



Región de Murcia
Consejería de Salud



PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA MIASTENIA AUTOINMUNE

VERSIÓN 1.1 /062018

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud – Región de Murcia
22 de junio de 2018

Código: CRFT/PRO/TFMA/1.1/062018

Índice

1. AUTORES	3
2. PATOLOGÍA.....	3
3. OBJETIVOS	3
4. JUSTIFICACIÓN Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	3
5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	5
6. SEGUIMIENTO CLÍNICO	7
7. BIBLIOGRAFÍA.....	8
8. ALGORITMO TERAPÉUTICO	131
ANEXO I – PAUTA DE CAMBIO DE MEDICACIÓN.....	132
ANEXO II	13

1. Autores

- **Dr. José A. Pérez Vicente.** Servicio Neurología. Hospital General Universitario Santa Lucía.

2. Patología

La Miastenia Autoinmune o Gravis es una enfermedad autoinmune en la que anticuerpos específicos se unen a receptores de acetilcolina o moléculas relacionadas en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular. Estos anticuerpos inducen debilidad de músculos esqueléticos, que puede ser generalizada o localizada ocular, con empeoramiento con el ejercicio y uso repetitivo de los músculos.

La incidencia es de 8-10 casos por millón de personas y la prevalencia de 150 a 250 casos por millón. Un 15% se asocian a una segunda enfermedad autoinmune.

El diagnóstico se basa en:

- Síntomas y signos de fatigabilidad.
- Respuesta a anticolinesterásicos (test de edrofonio).
- Detección de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (Ach-R), kinasa músculo específica (MuSK), y Proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteína (LRP4).
- Tests neurofisiológicos (estimulación repetitiva, jitter).

3. Objetivos

- Revisar el tratamiento farmacológico de la Miastenia Autoinmune.
- Establecer las indicaciones de los diferentes tratamientos farmacológicos inmunosupresores para la Miastenia Autoinmune y el paso de unos a otros según respuesta clínica y/o efectos secundarios.

4. Justificación y criterios de inclusión

El tratamiento de la miastenia autoinmune se basa en el uso de anticolinesterásicos (piridostigmina), inmunosupresores (corticoides, azatioprina,

micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, metotrexato, ciclofosfamida, rituximab), timentomía y agentes con efecto a corto plazo (plasmaféresis, Ig iv). La timentomía es una opción obligatoria con timoma, pero sin timoma también puede favorecer una mejor evolución y control con el resto del tratamiento, los resultados parecen mejor en pacientes por debajo de 60 años, incluidos niños, en pacientes con comienzo tardío con miastenia generalizada y con Ac anti-receptor de Acetilcolina (Ac antiAChR) positivo también puede considerarse. No está indicada en caso de miastenia autoinmune con Ac anti-musk o LRP4. En la miastenia autoinmune ocular podría plantearse cuando el tratamiento farmacológico ha fallado, el paciente tiene Ac antiAChR y los tests neurofisiológicos indican un riesgo de generalización³⁸.

El tratamiento debe individualizarse, no hay un régimen válido para todos los pacientes. La agresividad del tratamiento debe valorarse en función de diversos factores incluyendo la severidad de la enfermedad, la distribución de la afectación, tasa de progresión, afectación funcional, estilo de vida, actividad profesional, enfermedades coexistentes y siempre hay que discutir con el paciente riesgos y beneficios de cada opción.

La primera línea de tratamiento serían los medicamentos que actúan directamente sobre la transmisión neuromuscular mejorándola (piridostigmina), pero en la mayoría de las miastenias se precisa el uso de fármacos inmunosupresores de forma simultánea. Este uso se establece por pasos, como primera línea los corticoides y si no hay suficiente mejoría, hay recaídas, efectos secundarios o no se pueden bajar los corticoides se pasa a los fármacos de segunda línea (ver tabla). Muchas veces se comienza con la primera y segunda línea a la vez por el alto riesgo de efectos secundarios de los corticoides. Si no se responde a la segunda línea de tratamiento (no es preciso utilizar todos los fármacos de segunda línea antes de pasar a la tercera línea, hay que valorarlo de forma individual en cada paciente) se pasaría a la tercera línea e incluso se podría pasar a una cuarta línea de fármacos menos experimentados (V/etanercept, eculizumab). Los fármacos inmunosupresores de primera, segunda y tercera línea son los que se van a comentar a continuación.

Tabla: Esquema Terapéutico Farmacológico de la Miastenia Autoinmune

1. FÁRMACOS QUE MEJORAN LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR (PIRIDOSTIGMINA)

2. TRATAMIENTO DE CRISIS MIASTÉNICA

- A) INMUNOGLOBULINA IV
- B) PLASMAFÉRESIS

3. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

- A) FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA:
 - CORTICOIDES
 - AZATIOPRINA
 - MICOFENOLATO

- B) FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA:
 - TACROLIMUS
 - CICLOSPORINA
 - METOTREXATO

- C) FÁRMACOS DE TERCERA LÍNEA:
 - RITUXIMAB
 - CICLOFOSFAMIDA

5. Tratamiento farmacológico (Tabla y Anexo)

1. CORTICOIDES: Es el inmunosupresor más efectivo y el que se suele usar de inicio. A dosis de 1-1,5 mg/Kg/día de prednisona en pauta diaria, con lento descenso a la misma dosis a días alternos y más lento descenso posterior^{18, 26, 29}. Ya sea por recaídas o por efectos secundarios de los corticoides, casi siempre hay que usar un fármaco de segunda línea (ahorrador de corticoides) en las miastenias autoinmunes generalizadas.

2. AZATIOPRINA: Puede utilizarse como fármaco ahorrador de corticoides o incluso, como fármaco de primera línea, en caso de que haya contraindicación a los corticoides o el paciente los rechace²⁰. Su beneficio se ha visto en estudios retrospectivos^{20, 34} y prospectivos²⁵. La dosis es de 2-3 mg/Kg y P previo al inicio se debe hacer determinación de TPMT.

3. MICOFENOLATO MOFETIL: Ha demostrado eficacia en series abiertas^{4,6} análisis retrospectivos²¹, aunque no en dos estudios prospectivos^{22,30} probablemente por la duración de los estudios. La dosis es de 1,5-2 g/día y la

mejoría mayor se observa a partir de los 6 meses¹⁵. Tienen un perfil similar a la azatioprina, con mejor tolerancia normalmente, utilizar en caso de contraindicación o efectos secundarios de azatioprina.

4. CICLOSPORINA: Se ha demostrado su eficacia en estudios doble ciego placebo^{5, 32, 33}. Dosis de azatioprina de 2,5 mg/kg/día equivalen a 5 mg/kg/día de ciclosporina³¹. Los efectos secundarios de hipertensión y nefrotoxicidad son frecuentes. Dosis de 3 mg/kg/día o menores suelen ser efectivas. Los niveles séricos de 100 a 150 µg/L se correlacionan con mejoría⁵. Son frecuentes las interacciones: aminoglicósidos, vancomicina, anfotericina B, ketoconazol, trimetropin/sulfametoxazol, bloqueantes H₂, colchicina y antiinflamatorios no esteroideos.

5. TACROLIMUS: A dosis de 3 a 5 mg/día o 0,1 mg/kg/día^{23, 28} ha mostrado ser efectivo, aunque otro estudio no demostró efecto ahorrador de esteroides³⁶. Se trata de un inhibidor de la calcineurina, de la misma clase que la ciclosporina, pero menos nefrotóxico, sí puede producir hiperglucemia. Perfil similar a la ciclosporina, con mejor tolerancia, ambos se plantearían después de azatioprina y/o micofenolato, por ineficacia o efectos secundarios de ambos.

6. METOTREXATO: A dosis de 17,5 mg/semana, ha demostrado un efecto ahorrador de esteroides similar a la azatioprina (2,5 mg/kg/día)¹⁶. Podría ser alternativa en ineficacia o intolerancia a los anteriores.

7. RITUXIMAB: Ha mostrado ser eficaz en la miastenia autoinmune resistente. Se ha utilizado con dosis de 375 mg/m² una vez a la semana durante 4 semanas y después mensualmente durante dos meses^{10,17,19}, repitiéndose después las infusiones según la necesidad clínica. Con dosis de 375 mg/m² una vez a la semana durante cuatro semanas, seguido de ciclo similar de cuatro semanas cada 6 meses²⁴. Con dosis de 375 mg/m² semanal durante cuatro semanas y después 375 mg/m² cada 3 meses o como dos infusiones de 1 g separadas por dos semanas y después 1 g según se requiera por el empeoramiento de los síntomas⁷. La miastenia autoinmune MuSK+ parece responder mejor a rituximab.

Los efectos indeseables más frecuentes se relacionan con la infusión: fiebre, escalofríos, hipotensión y disnea. Todavía no se ha descrito la LMP en la miastenia autoinmune. Utilizar en caso de ineficacia, intolerancia o contraindicación de los fármacos de primera y segunda línea.

8. CICLOFOSFAMIDA: Estaría reservado para la miastenia refractaria. Se ha encontrado una alta tasa de remisiones^{12,27}. Se ha usado como pulsos de 500 mg/m², mensual⁹ y también con dosis de carga (50 mg/kg) iv durante 4 días con rescate de GCSF¹¹. Produce alopecia en 75%, leucopenia en 35% y vómitos en 25%. Hay aumento del riesgo de tumores de vejiga (mesna, hidratación) y linfoproliferativos con el uso prolongado. Son más seguros los pulsos iv.

9. INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA Y PLASMAFÉRESIS: Las indicaciones serían las mismas: reducción de la morbilidad perioperatoria previo a la timectomía, inducir rápida mejoría en las crisis miasténicas y tratamiento crónico en pacientes refractarios muy seleccionados. Las mejorías se han comprobado con ambos tratamientos^{1,3,8,35,37}. En los estudios comparativos se han demostrado efectos similares quizás con menos tendencia a recidivas con la plasmaféresis y mejor tolerabilidad y menos costo con la Ig^{2,13,14}.

6. Seguimiento Clínico

Normalmente el tratamiento es de por vida en las formas generalizadas.

Los anticolinesterásicos pueden ser necesarios siempre a dosis bajas, indicando un control no completo de la enfermedad.

Los corticoides hay que reducirlos a las dosis menores posibles, pasar a pauta de días alternos y si es posible suspenderlos, normalmente combinándolo con fármacos ahorradores de corticoides (inmunosupresores).

El cambio entre fármacos ahorradores se hará según eficacia y efectos secundarios. No se deben simultanear (salvo con la Ig iv en caso de crisis miasténica).

Si se negativizan los anticuerpos, no hay actividad clínica, ni tampoco por EMG, no precisándose anticolinesterásicos, podría plantearse suspender la medicación inmunosupresora de forma progresiva y según evolución clínica.

7. Bibliografía

- 1- ARSURA EL. Experience with intravenous Immunoglobulin in myasthenia Gravis. *Clin Immunol Immunopathol*, 53: S170-S179 (1989)
- 2- BARTH y cols. Comparison of IVIg and PLEX in Patients with Myasthenia Gravis. *Neurology*, 76: 2017-23 (2011).
- 3- BEHAN PO y cols. Plasma-Exchange Combined with Immunosuppressive Therapy in Myasthenia Gravis. *Lancet*, 2(8140): 438-40 (1979)
- 4- CHAUDHRY V y cols. Mycophenolate Mofetil: A Safe and Promising Immunosuppressant in Neuromuscular Disease. *Neurology*, 56: 94-6 (2001).
- 5- CIAFALONI E y cols. Retrospective Análisis of the Use of Cyclosporine in Myasthenia Gravis. *Neurology*, 55: 448-50 (2000)
- 6- CIAFALONI E y cols. Mycophenolate Mofetil for Myasthenia Gravis: an Open-Label Pilot Study. *Neurology*, 56: 97-99 (2001)
- 7- COLLONGES N y cols. Rituximab in Refractory and Non-refractory Myasthenia: A Retrospective Multicenter Trial. *Muscle Nerve*, 46: 687-91 (2012).
- 8- CORTESE I y cols. Evidence-Based Guideline Update: Plasmapheresis in Neurologic Disorders: Report of the Therapeutic and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 76: 294-300 (2011).
- 9- DE FEO LG y cols. Use of Intravenous Pulsed Cyclophosphamide in Severe Generalized Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve*, 26: 31-6 (2002).
- 10- DÍAZ-MANEARA y cols. Long-Lasting Treatment Effect of Rituximab in MuSK Myasthenia. *Neurology*, 78:189-93 (2012).
- 11- DRACHMAN DB y cols. Treatment of Refractory Myasthenia: "Rebooting" with High Dose Cyclophosphamide, *Ann Neurol*, 53: 29-34 (2003)
- 12- DRACHMAN DB y cols. Rebooting the Immune System with High Dose Cyclophosphamide for Treatment of Refractory Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1132: 305-14 (2008)
- 13- GAJDOS y cols. Myasthenia Gravis Clinical Study Group Clinical Trial of Plasma Exchange and High-Dose Intravenous Immunoglobulin in Myasthenia Gravis. *Ann Neurol*, 41: 789-96 (1997)

- 14- HEATWOLE C y cols. *Plasma Exchange versus Intravenous Immunoglobulin for Myasthenia Gravis Crisis: An Acute Hospital Cost Comparison Study. J Clin Neuromusc Dis, 13: 85-94 (2011).*
- 15- HEHIR MK y cols. *Mycophenolate Mofetil in AChR-antibody-positive Myasthenia Gravis: Outcomes in 102 Patients. Muscle Nerve, 41: 593-8 (2010).*
- 16- HECKMANN y cols. *A Single-Blinded Trial of Methotrexate Versus Azathioprine as Steroid- Sparing Agents in Generalised Myasthenia Gravis. BMC Neurol, 11: 97 (2011).*
- 17- ILLA I y cols. *Sustained Response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK Positive Myasthenia Gravis Patients. J Neuroimmunology, 201-202: 90-94 (2008).*
- 18- JOHNS TR. *Long-Term Corticosteroid Treatment of Myasthenia Gravis. Ann N Y Acad Sci, 505: 568-83 (1987).*
- 19- LEBRUN C y cols. *Successful Treatment of Refractory Myasthenia Gravis with Rituximab. Eur J Neurol, 16: 246-50 (2009)*
- 20- MANTEGAZZA R y cols. *Azathioprine as a Single Drug or in Combination with Steroids in the Treatment of Myasthenia Gravis. J Neurol, 235(8):449-53(1988).*
- 21- MERIGGIOLI MN y cols. *Mycophenolate Mofetil for Myasthenia Gravis: an Analysis of Efficacy, Safety, and Tolerability. Neurology, 61: 1438-40 (2003).*
- 22- MUSCLE STUDY GROUP. *A Trial of Mycophenolate mofetil with Prednisone as Initial Immunotherapy in Myasthenia Gravis. Neurology, 71: 400-6 (2008)*
- 23- NAGANE Y y cols. *Efficacy of Low Dose FK 506 in the Treatment of Myasthenia Gravis- a Randomized Pilot Study. Eur Neurol, 53: 146-50 (2005).*
- 24- NOWAK RJ y cols. *Response of Patients with Refractory Myasthenia Gravis to Rituximab: A Retrospective Study. Ther Adv Neurol Disord, 4:259-66 (2011).*
- 25- PALACE J y cols. *Myasthenia Gravis Study Group. A Randomized Double-Blind Trial of Prednisone Alone or with Azathioprine in Myasthenia Gravis. Neurology, 50(6):1778-83 (1998).*
- 26- PASCUZZI RM y cols. *Long-Term Corticosteroid Treatment of Myasthenia Gravis: Report of 116 Patients. Ann Neurol, 15 (3): 291-8 (1984).*
- 27- PEREZ MC, y cols. *Stable Remissions in Myasthenia Gravis. Neurology, 31: 32-37 (1981).*
- 28- PONSETI JM y cols. *Benefits of FK506 (Tacrolimus) for Residual, Cyclosporine- and Prednisone-resistant Myasthenia Gravis: One-year Follow-up of an Open-label Study. Clin Neurol Neurosurg, 107:187-90 (2005).*

- 29- RICHMAN DP y AGIUS MA. *Treatment Principles in the Management fo Autimmune Myasthenia Gravis. Ann N Y Acad Sci, 998: 457-72 (2003).*
- 30- SANDERS DB y cols. *An International, Phase III, Randomized Trial of Mycophenolate Mofetil in Myasthenia Gravis. Neurology, 71: 400-6 (2008)*
- 31- SCHALKE y cols. *Cyclosporine A Treatment of Myasthenia Gravis: Initial Results of a Double-Blind Trial of Cyclosporine A versus Azathioprine. Ann N Y Acad Sci, 505: 872-5 (1987).*
- 32- TINDALL RSA y cols. *A Clinical Therapeutic Trial of Cyclosporine in Myasthenia Gravis. Ann N Y Acad Sci, 681: 539-51 (1993).*
- 33- TINDALL RSA y cols. *Preliminary Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Cyclosporine in Myasthenia Gravis. N Engl J Med, 316: 719-24 (1987).*
- 34- WITTE AS y cols. *Azathioprine in the Treatment of Myasthenia Gravis. Ann Neurol, 15(6): 602-5(1984).*
- 35- WOLFE GI y cols. *Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin in Myasthenia Gravis. Muscle Nerve, 26: 549-52 (2002).*
- 36- YOSHIKAWA H y cols. *Randomised, Double-blind, Placebo-cotrolled Study of Tacrolimus in Myasthenia Gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 82: 970-77 (2011).*
- 37- ZINMAN I y cols. *IV Immunoglobulin in Patients with Myasthenia Gravis: A Randomized Controlled Trial. Neurology, 68: 837-41 (2007)*
- 38- Gilhus N.E. *Myasthenia Gravis. New Engl J Med. 375: 2570-81 (2016).*

8. Algoritmo Terapéutico

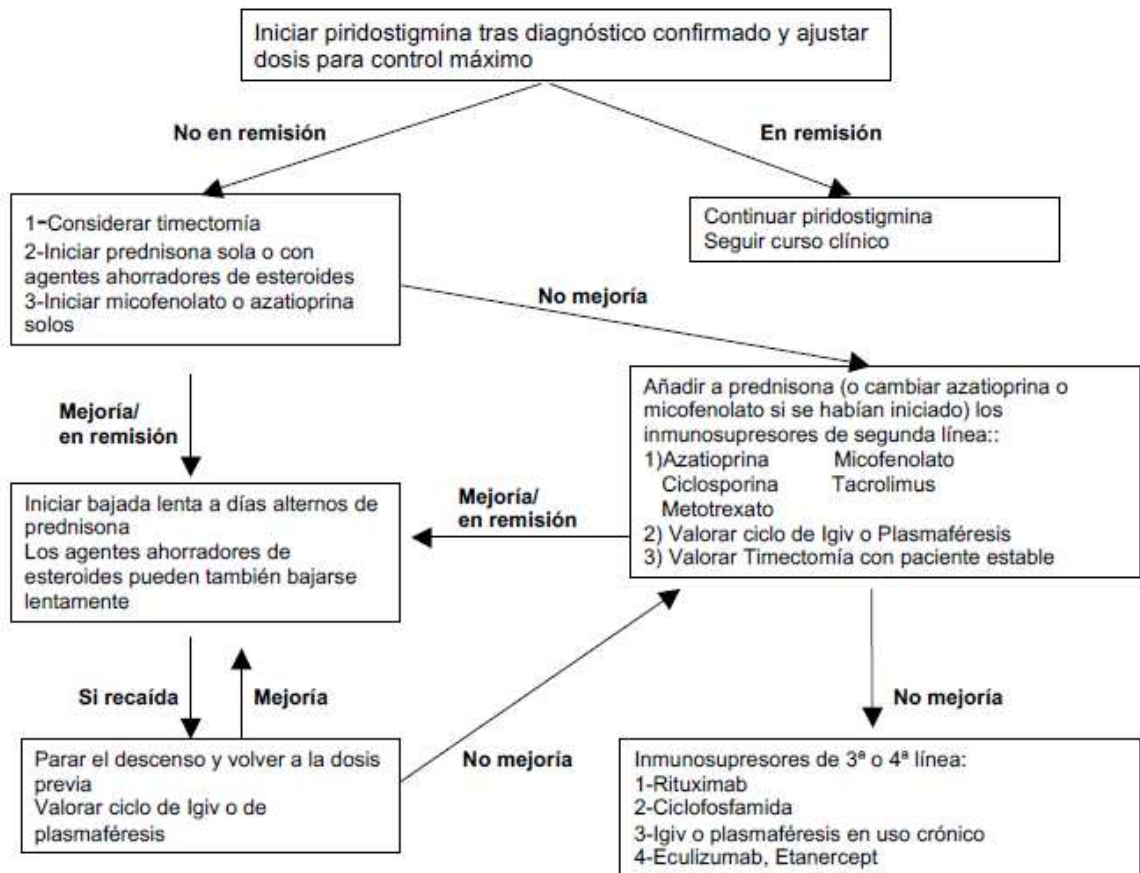


Figura: Algoritmo para el tratamiento médico de la miastenia autoinmune sin timoma.

Los fármacos de segunda línea no se combinan entre sí, si es preciso por falta de respuesta se usan sucesivamente. No es necesario agotar todos los fármacos de segunda línea antes de pasar a la tercera línea, hay que considerarlo de forma individual en cada paciente. La Ig o la plasmaféresis se pueden sobreañadir en uso esporádico a cualquier otro tratamiento por crisis miasténica o preparación para la cirugía, valorando siempre riesgos y beneficios.

Modificado de *Silvestri, Semin Neurol, 32:215-225 (2012)*

Anexo I – Pauta de cambio de medicación

1. Fármacos de Primera Línea:

- Inicio con corticoides y/o azatioprina o micofenolato

2. Fármacos de Segunda Línea:

- Falta de respuesta o intolerancia/contraindicación de un fármaco de primera línea, pudiendo mantenerse los corticoides.
- Uso de ciclosporina o tacrolimus como primera elección.
- Uso de metotrexato en caso de intolerancia/contraindicación o ineficacia de los anteriores.

3. Fármacos de Tercera Línea:

- Uso de rituximab en caso de falta de respuesta o intolerancia/contraindicación de los tratamientos de los pasos previos.
- Uso de ciclofosfamida en caso de ineficacia, intolerancia o contraindicación de rituximab.

4. Uso de Inmunoglobulina Policlonal:

- Crisis miasténica.
- Estabilización previa a cirugía.
- Contraindicación o falta de respuesta a los tratamientos en los apartados previos (1 a 3).

Anexo II

* TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA MIASTENIA AUTOINMUNE CON INMUNOSUPRESORES EN CONDICIONES DE USO DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS

*El protocolo puede ser consultado en www.murciasalud.es

El paciente D.de años de edad, con Nº de afiliación a la Seguridad Social y/o , en su caso, su representante legal D. ha sido informado de que se le ha prescrito el medicamento a las dosis y con la frecuencia abajo indicados con una duración de para el tratamiento de la miastenia autoinmune, no figurando la misma entre las indicaciones autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el medicamento. Se adjunta informe de especialista hospitalario acreditativo de dicho diagnóstico.

El uso de este tratamiento está justificado al no existir alternativa terapéutica para el paciente y se ajusta al protocolo asistencial validado en la sesión de 22 de junio de 2018 de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.

INMUNOSUPRESORES

FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA
<input type="checkbox"/> Corticoides <input type="checkbox"/> Azatioprina <input type="checkbox"/> Ahorrador corticoides <input type="checkbox"/> Contraindicación/ <input type="checkbox"/> rechazo corticoides <input type="checkbox"/> Micofenolato <input type="checkbox"/> Contraindicación/ <input type="checkbox"/> Efectos secundarios Azatioprina
FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA
<input type="checkbox"/> Tacrolimus <input type="checkbox"/> Ineficacia/ <input type="checkbox"/> Intolerancia/contraindicación fco 1.ª línea* <input type="checkbox"/> Ciclosporina <input type="checkbox"/> Ineficacia/ <input type="checkbox"/> Intolerancia/contraindicación fco 1.ª línea* <input type="checkbox"/> Metotrexato <input type="checkbox"/> Ineficacia/ <input type="checkbox"/> Intolerancia/contraindicación de los anteriores
FÁRMACOS DE TERCERA LÍNEA
<input type="checkbox"/> Rituximab <input type="checkbox"/> Ineficacia/ <input type="checkbox"/> Intolerancia/contraindicación tratamientos pasos previos <input type="checkbox"/> Ciclofosfamida <input type="checkbox"/> Ineficacia/ <input type="checkbox"/> Intolerancia/contraindicación a Rituximab
* Indique el medicamento

Se ha obtenido el consentimiento informado del paciente o, en su caso, de su representante después de haberle informado de las consecuencias relevantes del tratamiento, de los riesgos probables relacionados con su uso, de los relacionados con las circunstancias personales y profesionales del paciente, de las contraindicaciones del medicamento y de que puede revocar libremente por escrito dicho consentimiento en cualquier momento.

DATOS DE LA PRESCRIPCIÓN:

Medicamento:..... Dosis/Unidad:.....

Pauta de tratamiento: ____/____ horas

Duración estimada tratamiento:

DATOS DEL FACULTATIVO:

Nombre y apellidos:

Nº colegiado:

CIAS:

Centro de Trabajo:

Fecha

FIRMA DEL PACIENTE O DE SU REPRESENTANTE