



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico del hidrocloreto de mexiletina (Namuscla®) en miotonías no distróficas

IPT, 16/2022. V1

Fecha de publicación: 24 de febrero de 2022[†]

Las miotonías no distróficas constituyen un grupo heterogéneo de canalopatías hereditarias del músculo esquelético con particularidades genéticas, clínicas y electromiográficas distintas, caracterizadas en conjunto por presentar una excitabilidad alterada de la membrana celular que dificulta la relajación muscular después de su contracción voluntaria, dando lugar a miotonía. Como resultado de esta miotonía, los pacientes presentan rigidez en los músculos afectados, frecuentemente acompañada de calambres o dolor, y en algunos casos de debilidad, fatiga o parálisis transitoria.

La clínica puede interferir en gran medida con la calidad de vida de los enfermos: la miotonía en los músculos de las piernas puede alterar la deambulación y provocar caídas frecuentes, la axial y craneal pueden afectar el movimiento del cuello, la masticación o la apertura parpebral, y la miotonía en las manos puede reducir la destreza manual, contribuyendo a la discapacidad laboral de los pacientes y dificultando significativamente la realización de sus tareas de la vida diaria. Se trata, así, de condiciones crónicas, cuya diferencia fundamental con respecto a las miotonías distróficas reside en asociar una menor afectación sistémica y ausencia de destrucción muscular progresiva.

Entre las miotonías no distróficas se distinguen las causadas por mutaciones en los canales de cloruro (CLCN1): miotonía congénita [MC] de Thomsen y miotonía congénita de Becker; y las causadas por canalopatías del sodio (SCN4A): paramiotonía congénita [PC], miotonías agravadas por potasio (la miotonía fluctuans, la miotonía permanens y la miotonía sensible a acetazolamida) y algún caso de parálisis periódica familiar.

Su prevalencia estimada se sitúa en torno a 1 caso por cada 100.000 habitantes (1), aunque varía de una canalopatía a otra y entre estudios o regiones (2). Como ejemplos, la prevalencia de las miotonías congénitas se ha estimado en 2-7,3:100.000 (3, 4), la de la paramiotonía congénita en 1:356.000 (3,5) y la de las parálisis periódicas hiperkalemicas en menos de 1 de cada 200.000 habitantes (6).

Además, la variabilidad y superposición fenotípica entre las diferentes mutaciones de los canales iónicos es más que considerable: el rango de gravedad oscila desde la miotonía neonatal grave con compromiso respiratorio hasta episodios de rigidez muscular leves tras realizar un ejercicio intenso; las primeras manifestaciones clínicas pueden ser evidentes desde el nacimiento o aparecer a lo largo de las dos primeras décadas de la vida o el inicio de la tercera; y la frecuencia de estos episodios puede progresar lentamente, no progresar o incluso declinar en la adultez. Sumado a esto, la extensión e intensidad clínica también varían a lo largo del día y se encuentran influenciadas por factores individuales como la actividad muscular del paciente, el tiempo de evolución de la enfermedad y otros factores precipitantes como frío, ayuno, estrés, fatiga, embarazo o la dieta.

El manejo terapéutico se centra en el control sintomático de la enfermedad y debe incluir medidas de control de los factores predisponentes, fisioterapia y educación sanitaria. En cuanto al tratamiento farmacológico, se inicia cuando estas medidas resultan insuficientes y la clínica lo requiere. No obstante, no existen actualmente guías clínicas ni documentos oficiales de consenso con recomendaciones

al respecto, y la información disponible es en gran medida anecdótica, basada en su mayor parte en series de casos y ensayos simple ciego (2,3,6-25).

No existe ningún medicamento autorizado en España para su tratamiento. El abordaje que se realiza es sintomático, dirigido a disminuir la miotonía y la rigidez muscular empleando antiarrítmicos, antiepilépticos o antidepresivos. Entre los medicamentos más utilizados en primera línea, seleccionados fundamentalmente en función del tipo de canalopatía y comorbilidad del paciente, destacan la mexiletina, la lamotrigina, la carbamacepina, y la acetazolamida.

La mexiletina (autorizado en Francia para esta indicación) suele recomendarse como primera opción terapéutica. El empleo de otros antiarrítmicos, como la procainamida, propafenona o disopiramida, ha quedado relegado a un segundo plano (6,14). La flecainida, como excepción, continúa siendo utilizada, fundamentalmente para tratar la miotonía permanens o algunos casos de canalopatías del sodio (15).

También en segunda línea, se utilizan otros medicamentos antiepilépticos, antidepresivos y benzodiazepinas, como la fenitoína, la amitriptilina o el diazepam (7,8,14,24,25). La ranolazina ha comenzado a utilizarse recientemente en MC (20).

Por otra parte, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida o la diclorfenamina, así como otras medidas dirigidas a controlar las alteraciones de la potasemia (como la restricción del potasio en la dieta, la ingesta de carbohidratos, evitar el ayuno, o el uso de gluconato, β -agonistas inhalados u otros caluréticos como la hidroclorotiazida en el caso del tratamiento de la parálisis hiperpotasémica), cobran un papel especial en el tratamiento de las miotonías agravadas por potasio y las parálisis periódicas (2,6,7,9,12).

HIDROCLORURO DE MEXILETINA (NAMUSCLA®)

Namuscla® está indicado para el tratamiento sintomático de la miotonía en pacientes adultos con trastornos miotónicos no distróficos (26). Namuscla® ha sido designado como medicamento huérfano.

La mexiletina estuvo autorizada en España para el tratamiento de arritmias ventriculares, hasta que fue retirada del mercado en 2006 (11).

Namuscla se presenta en cápsulas duras para administración oral, de 167 mg cada una (correspondiente a 166.62 mg de mexiletina).

La dosis inicial recomendada para esta indicación es de 167 mg al día (1 cápsula diaria), administrados por vía oral, con o sin alimentos, según sea la tolerancia gastrointestinal. En función de la respuesta clínica observada tras al menos una semana de tratamiento, ésta podrá aumentarse a 333 mg al día (2 cápsulas diarias), y tras al menos una semana con esta dosis, a 500 mg al día (3 cápsulas diarias). La dosis de mantenimiento debe ajustarse según la intensidad de los síntomas y la respuesta clínica de los pacientes, entre los 167 y los 500 mg diarios (26).

La mexiletina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En estos pacientes, se recomienda que la dosis sólo se aumente después de al menos 2 semanas de tratamiento. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C) y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (debido a la limitada experiencia en este grupo). La insuficiencia renal leve-moderada no requiere ajustes de dosis.

Por otra parte, la administración de este fármaco requiere llevar a cabo una evaluación y monitorización cardíaca previa y continuada durante el tratamiento, adaptada a la condición individual de cada paciente.

Farmacología

La mexiletina es un antiarrítmico de clase Ib, estructuralmente similar a la lidocaína, cuya utilidad clínica reside en su capacidad de unirse a canales de sodio bloqueando su actividad de manera dependiente de uso y voltaje, es decir, con mayor potencia en situaciones de exceso de potenciales de acción (uso) y/o de despolarización prolongada (voltaje), ambas situaciones características de los tejidos afectados en cualquiera de los diferentes trastornos

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de octubre de 2019.

miotónicos. Esta diferencia se produce por la mayor afinidad de la mexiletina por la subunidad α del canal cuando este último está abierto y/o inactivado, y la lenta recuperación de la inactivación de los canales unidos al fármaco durante la repolarización de la membrana (28,29).

De este modo, a nivel muscular la mexiletina reduce la entrada rápida de sodio en los miocitos y acorta el período refractario efectivo, disminuyendo la excitabilidad de la membrana y la velocidad de conducción, consiguiendo un efecto antimiotónico más intenso en las fibras sujetas a descargas repetidas.

Eficacia

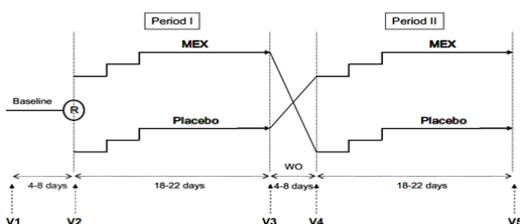
La evaluación de la eficacia de Namuscla como tratamiento de las miotonías no distróficas se fundamenta en los datos recogidos en el estudio pivotal MYOMEX: un ensayo clínico fase III, multicéntrico (seis centros franceses), aleatorizado, doble ciego, de diseño cruzado, controlado con placebo.

Como datos de apoyo, el dossier de registro también incluyó los resultados de distintos estudios de la literatura científica llevados a cabo con pacientes miotónicos tratados con mexiletina (27). Entre ellos, cabe mencionar un ensayo fase II, aleatorizado y controlado con placebo, en pacientes con miotonías no distróficas (Statland et al., 2012) (1,27).

No se llevaron a cabo estudios clínicos formales de búsqueda de dosis para la indicación de Namuscla como tratamiento de la miotonía. La dosis seleccionada corresponde a la recomendada como antiarrítmico.

El estudio pivotal MYOMEX se dividió en dos periodos sucesivos de tratamiento (periodos I y II), cada uno de ellos de 18-22 días de duración y precedido por un periodo de lavado de 4-8 días. Los pacientes incluidos fueron asignados aleatoriamente ($n=26$) a razón 1:1 a recibir mexiletina durante el periodo de tratamiento I y placebo durante el periodo II, o placebo durante el periodo I y mexiletina durante el periodo II. En cada periodo, la dosis de inicio fueron 200 mg/día (1 cápsula; correspondiente a 166.62 mg de mexiletina o placebo) y se realizó un aumento de 200 mg/día (en tomas separadas) cada 3 días hasta alcanzar una dosis máxima de 600 mg/día (1 cápsula/8h) en una semana (figura 1).

Figura 1. Esquema del diseño del ensayo MYOMEX (pendiente de traducción)



El estudio incluyó pacientes de entre 20 y 66 años de edad, con confirmación diagnóstica genética de miotonía congénita o paramiotonía congénita (aleatorización estratificada por diagnóstico: $n_{MC}=13$ y $n_{PC}=13$). De acuerdo con los criterios de inclusión, los pacientes reclutados debían experimentar una miotonía lo suficientemente grave como para justificar el tratamiento, definida como la que afectara, al menos 2 segmentos corporales (extremidad superior, inferior o cara) y con impacto en al menos 3 de las siguientes actividades: conversación, escritura, alimentación, hábitos de higiene, vestirse, caminar y subir escaleras. Además, los pacientes podían haber recibido previamente tratamiento con mexiletina (con un periodo de lavado de 4 días previos a la inclusión en el estudio) o bien no haber recibido ningún tratamiento farmacológico previo para la miotonía, por lo que no se incorporaron pacientes refractarios a otros fármacos. No se permitió el uso concomitante de medicamentos que pudieran interferir con la función o evaluación muscular, como otros bloqueantes de canales de sodio, antiarrítmicos, diuréticos, beta-

bloqueantes o corticoides, ni comorbilidades cardíacas u otras que previsiblemente pudieran comprometer las observaciones o contraindicaran el tratamiento.

La variable principal de eficacia fue el grado de rigidez muscular valorado por el paciente a lo largo de tres días consecutivos al inicio y al final de cada periodo de tratamiento mediante una escala visual analógica (VAS) de 0-100 mm de longitud (representando “0 mm” la ausencia de rigidez y “100 mm” la máxima rigidez posible). Las variables secundarias más relevantes fueron el tiempo necesario (en segundos) para levantarse de una silla, caminar alrededor de la misma y sentarse de nuevo (test de la silla), medido al inicio del estudio y al finalizar cada tratamiento, los cambios observados en la calidad de vida relacionada con la salud según la escala INQoL (Individualized Neuromuscular Quality of Life), la eficiencia o no eficiencia del tratamiento según el índice de impresión clínica global (CGI-efficacy índice) valorado por investigador y paciente, la preferencia de los pacientes por uno u otro periodo de tratamiento, la gravedad clínica según la puntuación de la escala CMS (Clinical Myotonia rating Scale) -basada en exploración física de la miotonía del paciente y en la visión de éste de su discapacidad en las actividades de la vida diaria-, y otras variables como el número de discontinuaciones por aumento intolerable de la miotonía, la disminución de la amplitud del potencial de acción motor compuesto (CMAP) tras la realización de ejercicios repetidos de corta duración a temperatura ambiente y después de 7 minutos de exposición al frío.

Estas tres últimas variables no se incluyeron en el análisis por protocolo. Además, se excluyó del análisis por intención de tratar (ITT modificado) a un paciente con PC que retiró su consentimiento antes de haber recibido tratamiento y de que se hubiera evaluado su rigidez ($mITT$: $n_{MC}=13$, $pbo-mex$: 6 y $mex-pbo$: 7; $n_{PC}=12$, $pbo-mex$: 7 y $mex-pbo$: 5) (Tabla 1).

Tabla 1. Número de sujetos incluidos (Estudio MYOMEX)

N	MC		Total	PC		Total	Total
	PB O-ME X	MEX-PBO		PB O-ME X	ME X-PBO		
Aleat.	6	7	13	7	6	13	26
mITT	6	7	13	7	5	12	25
PP	4	6	10	7	5	12	22
	-2 con MEX (taquicardia y caída)	-1 con MEX (cumplimiento)					

La variable primaria se analizó utilizando un modelo de regresión lineal mixto, incluyendo como factores de efecto fijo el diagnóstico, tratamiento, periodo del estudio, secuencia de tratamiento e interacción diagnóstico-tratamiento. Tras llevar a cabo un análisis preespecificado de evaluación de un posible efecto de arrastre asociado al tratamiento, el arrastre se desestimó debido a la ausencia de significación estadística en la diferencia observada para la variable principal en la población global del estudio al inicio de uno y otro periodo ($VASp1=71$ vs $VASp2=81$; $p=0.242$), de manera que finalmente se combinaron los datos obtenidos para cada tratamiento en ambos periodos del estudio y el modelo de regresión lineal mixto finalmente incluyó como factores de efecto fijo el tratamiento, el diagnóstico y el periodo del estudio. Por otra parte, la interacción diagnóstico-tratamiento tampoco resultó estadísticamente significativa.

($p=0.357$), por lo que el modelo final de análisis no se computó por diagnóstico.

En lo que respecta a las características demográficas y clínicas de la población a estudio, factores como la edad, sexo, peso, altura y presión arterial basal estuvieron en general bien equilibradas para las dos secuencias de tratamiento (27). Como diferencias cabe destacar que la proporción de varones entre los pacientes con MC incluidos fue del 85%, mientras que en el caso de la PC fue del 50%, y que el peso corporal basal fue algo menor en la PC que en la MC (78 kg de media -DE 17.7- en el caso de la MC y 68.9 kg -DE 12.4- en el de la PC). En cuanto a los valores basales de la variable principal, la mediana de la rigidez (VAS) en la población con PC fue algo mayor antes de recibir placebo que antes de recibir mexiletina (VAS pre-PBO: periodo₁=81, periodo₂= 86; VAS pre-MEX: p₁=63, p₂=78), relación extrapolable a la población global (VAS pre-PBO = 81 vs pre-MEX = 71).

En conjunto, 2/3 partes de los pacientes incluidos fueron varones y la mediana global de edad en el momento de la inclusión fue de 44.9 años [20.2, 66.0]. Tan sólo 3 de los 13 pacientes con diagnóstico de MC incluidos eran naïve a tratamientos farmacológicos. En total, 14 pacientes (MC: 10; PC: 4) habían recibido previamente tratamiento con mexiletina –a dosis efectivas-, 11 de los cuales continuaban con ella en la visita 1 del estudio (MC: 4 pbo-mex y 5 mex-pbo; PC: 1 pbo-mex y 1 mex-pbo) y 13 de los cuales la mantuvieron hasta una semana antes (tabla 2). La mediana de duración del tratamiento previo con mexiletina fue de 73 meses en el caso de la MC y de 30 meses en el de la PC.

Tabla 2. Estudio MYOMEX: tratamientos previos.

N	MC	PC	Total
Naïve	3	8	11
Previa MEX	10	4	14
MEX en v1	-1 (v1-5 días)	-1 (v1 - 0.2 meses) -1 (v1 - 44.6 meses)	11
	9	2	

La mayoría de los pacientes mostraron mejoría con el tratamiento activo para las variables de eficacia estudiadas, si bien algunos empeoraron y varios mejoraron significativamente con placebo.

Los principales resultados de eficacia se resumen a continuación, en las tablas 3 y 4. La reducción media de la rigidez medida por VAS tras recibir tratamiento con Namuscla durante 18-22 días fue de -41.7 mm (DE 27.7) mientras que con placebo fue de -9.0 mm (DE 30.1) ($p < 0.001$). El porcentaje de pacientes que alcanzó una reducción de la VAS de rigidez ≥ 50 mm tras completar el tratamiento fue del 57.1% para mexiletina (12 de 21 pacientes con rigidez previa al tratamiento ≥ 50 mm; MC: 50%; PC: 63.6%) y del 13.6% para placebo (3 de 22; MC:10%; PC: 16.7%). Un 25% (5/21) de estos pacientes había alcanzado esta respuesta a los 4 días de iniciar el tratamiento con mexiletina (200 mg/día) frente a un 4.5% (1/22) en el caso del placebo.

El test de la silla mostró una variación media entre el inicio y finalización de cada tratamiento de -2.1 segundos (DE 2.9; MC: -3.4 s, DE 3.3; PC: -0.8 s, DE 1.5) y 0.2 segundos (DE 1.6; MC: 0.5 s, DE 1.9; PC: 0.0 s, DE 1.3) entre los pacientes tratados con mexiletina y con placebo, respectivamente. Por otra parte, la proporción de pacientes con síntomas de la escala INQoL (debilidad, bloqueos musculares, dolor, fatiga) disminuyó tras el tratamiento con mexiletina para ambos diagnósticos y para todos los subdominios evaluados a excepción de los bloqueos musculares; y en lo referente a la impresión clínica global de eficacia (CGI-efficacy index), los investigadores consideraron eficientes el 91.7% de los tratamientos con mexiletina (todos salvo 2 pacientes con MC) y el 20% de los casos con placebo

(MC: 15.4%; PC: 25%), -en consonancia con la valoración de los pacientes (92% vs 24%)- (27).

En lo que respecta al estudio de apoyo de la literatura antes mencionado, Statland et al., 2012 (1,27), se trata un ensayo fase II, aleatorizado y controlado con placebo, en el que 59 pacientes de entre 16 y 68 años, con miotonía no distrófica (clínica y electromiográfica), se asignaron al azar, a razón 1:1, a recibir 200 mg de mexiletina, oral, 3 veces al día, o 200 mg de placebo, 3 veces al día, durante 4 semanas. Después de un período de lavado de una semana, a los participantes se les administró la intervención opuesta durante 4 semanas más.

La variable principal fue el grado de rigidez muscular valorado por el paciente a las 3-4 semanas de tratamiento, en una escala del 1 al 9.

De los 59 participantes aleatorizados, 33 eran varones y 26 mujeres, con una edad media de 42.9 años [16-68 años]. El 96.6% era de raza blanca. Treinta y cuatro participantes tenían mutaciones en el canal de cloruro, veintiuno mutaciones en el canal de sodio y en los cuatro restantes no se identificó ninguna mutación. Diecisiete participantes tomaban medicamentos para la miotonía antes del inicio del estudio, trece de ellos (22,0%), mexiletina.

Tabla 3. Estudio MYOMEX: análisis primario - población mITT.

VAS rigidez (mm)		Mexiletina		
		Antes del tratamiento	Fin del tratamiento	Diferencia absoluta
MC	N	13	13	13
	Media (DE IC 95%)	66.1 (24.7)	29.2 (17.6)	-36.9 (30.2)
	Mediana [intervalo]	73.0 [11;100]	25.0 [9;72]	-32.0 [-78;35]
PC	N	12	12	12
	Media (DE IC 95%)	65.8 (20.5)	19.0 (20.8)	-46.8 (25.1)
	Mediana [intervalo]	67.0 [17;96]	12.0 [1;54]	-50.0 [-93;-3]
Total	N	25	25	25
	Media (DE IC 95%)	66.0 (22.3)	24.3 (19.5)	-41.7 (27.7)
	Mediana [intervalo]	71.0 [11;100]	16.0 [1;72]	-42.0 [-93;35]
VAS rigidez (mm)		Placebo		
		Antes del tratamiento	Fin del tratamiento	Diferencia absoluta
MC	N	13	13	13
	Media (DE IC 95%)	70.0 (20.6)	62.7 (32.4)	-7.3 (23.7)
	Mediana [intervalo]	74.0 [27;91]	69.0 [0;98]	2.0 [-63;14]
PC	N	12	12	12
	Media (DE IC 95%)	80.8 (13.7)	69.9 (32.4)	-10.8 (36.9)
	Mediana [intervalo]	83.5 [54;98]	86.5 [4;96]	1.0 [-94;35]
Total	N	25	25	25
	Media (DE IC 95%)	75.2 (18.1)	66.2 (31.9)	-9.0 (30.1)
	Mediana [intervalo]	81.0 [27;98]	78.0 [0;98]	2.0 [-94;35]
		Mexiletina	Placebo	
% de pacientes con reducción de la VAS de rigidez ≥ 50 mm al fin de tratamiento		12/21 (57.1%)	3/22 (13.6%)	
Efecto del tratamiento (Modelo lineal mixto) $p < 0,001$				

Dos participantes no recogieron resultados de la variable principal en ambos períodos de tratamiento y fueron excluidos del análisis mITT ($n_{mITT}=57$; $n_{mex-pbo}=28$, $n_{pbo-mex}=29$). En total, cincuenta y cuatro pacientes completaron el estudio (1 discontinuación secundaria a migrañas, 1 por malestar gástrico y 1 por no cumplir con las visitas del estudio, todas ellas en el primer periodo y con mexiletina).

Como resultado, la mexiletina se asoció con una mejoría significativa tanto de la rigidez en ambos períodos de tratamiento como de la mayoría de variables estudiadas, incluidas las valoradas por los pacientes y las escalas de calidad de vida (tabla 5). Al contrario que en el caso del estudio MYOMEX, la interacción observada entre los periodos de tratamiento con respecto a la rigidez resultó significativa, por lo que los resultados se analizaron para cada periodo por separado.

Tabla 4. Estudio MYOMEX: resumen de resultados - población mITT.

	Mexiletina	Placebo
Test de la silla (segundos)		
Número de sujetos	25	25
Media (DE IC 95%) antes del tratamiento	7.3 (3.5)	
Media (DE IC 95%) al finalizar el tratamiento	5.2 (1.6)	7.5 (4.1)
Cambio absoluto medio (DE)	-2.1 (2.9)	0.2 (1.6)
Efecto del tratamiento (Rangos con signo de Wilcoxon)	p = 0.0007	
Alt. Calidad de vida general- INQoL		
Número de sujetos	25	25
Mediana antes del tratamiento	51.1	
Mediana al finalizar el tratamiento	23.3	48.3
Mediana del cambio absoluto	-25.0	1.1
Efecto del tratamiento (modelo lineal mixto)	p < 0.001	
Índice de impresión clínica global (CGI)		
Número de sujetos	25	25
Valorado como eficiente por los investigadores	22 (91.7%)	5 (20.0%)
Valorado como eficiente por los pacientes	23 (92.0%)	6 (24.0%)
Efecto del tratamiento (McNemar)	p < 0.001	
Preferencia entre los periodos de tratamiento		
Número de sujetos	25	25
Periodo preferido	20 (80.0%)	5 (20.0%)
Efecto del tratamiento (Binomial)	p = 0.0041	
Clinical Myotonia Scale – Severity Global Score		
Número de sujetos	25	25
Media (DE IC 95%) antes del tratamiento	53.8 (10.0)	
Media (DE IC 95%) al finalizar el tratamiento	24.0 (17.1)	47.6 (23.3)
Cambio absoluto medio (DE IC 95%)	-29.8 (16.0)	-6.2 (19.0)
Efecto del tratamiento (modelo lineal mixto)	p < 0.001	
Clinical Myotonia Scale – Disability Global Score		
Número de sujetos	25	25
Media (DE IC 95%) antes del tratamiento	7.8 (2.8)	
Media (DE IC 95%) al finalizar el tratamiento	2.7 (2.6)	7.0 (3.8)
Cambio absoluto medio (DE IC 95%)	-5.1 (3.1)	-0.8 (3.4)
Efecto del tratamiento (modelo lineal mixto)	p < 0.001	

Tabla 5. Statland et al.: resumen de resultados - población mITT.

	Mexiletina	Placebo	Diferencia	p
Variable	IC 95%			
Grado de rigidez (1-9)				
Fin del periodo 1	2.53 [1.80, 3.17]	4.21 [3.40, 5.20]	-1.68 [-2.66, -0.706]	<.001
Fin del periodo 2	1.60 [1.04, 2.20]	5.27 [4.44, 6.27]	-3.68 [-3.85, -0.139]	0.04
Componente físico SF-36	44.8 [41.9, 47.4]	39.2 [35.9, 41.9]	5.58 [3.44, 7.72]	<.001
QoL general (INQoL)	14.0 [11.6, 16.5]	16.7 [14.0, 19.4]	-2.69 [-4.07, -1.30]	<.001
Tiempo de agarre manual (segundos)	0.164 [0.086, 0.294]	0.494 [0.281, 0.872]	-0.330 [-0.633, -0.142]	<.001
QMA-agarre (segundos)	0.321 [0.274, 0.370]	0.429 [0.365, 0.517]	-0.109 [-0.177, -0.056]	<.001

Seguridad

La evaluación del perfil de seguridad de Namuscla como tratamiento de las miotonías no distróficas se basa tanto en la información recogida en el estudio pivotal MYOMEX como en datos adicionales procedentes de la literatura y experiencia postcomercialización en distintas poblaciones con trastornos miotónicos y en la extrapolación de la información conocida relativa a su indicación como tratamiento antiarrítmico (27, PSUR 2005-2008).

Con respecto a este uso de la mexiletina como antiarrítmico (1975-2008), su perfil de seguridad está bien establecido, con datos acumulados poscomercialización (PSUR 2005-2008) de una población expuesta estimada de millones de pacientes-año. Así, un problema de seguridad fundamental del tratamiento con mexiletina es que puede desencadenar arritmias o agravar una arritmia preexistente, diagnosticada o no. En consecuencia, el empleo de Namuscla está contraindicado en pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca y requiere llevar a cabo una evaluación cardiovascular exhaustiva (ECG, ecocardiografía, Holter 24-48 horas, balance electrolítico, cuestionarios dirigidos) antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo, informar al paciente de posibles síntomas de alarma y entregarle una tarjeta de alerta con información esencial de seguridad, que deberá llevar consigo y mostrar a otros especialistas. Su coadministración con otros fármacos antiarrítmicos potenciaría esta toxicidad arritmogénica, por lo que también está contraindicada o restringida (26).

Además, la mexiletina produce reacciones adversas reversibles gastrointestinales y en el sistema nervioso directamente relacionadas con el bloqueo de los canales de sodio a estos niveles (entre las más notificadas destacan el dolor abdominal, las náuseas, el insomnio, la cefalea, la confusión o el mareo). Así, por ejemplo, puede incrementar la frecuencia de convulsiones en pacientes epilépticos, por lo que éstos deben ser monitorizados durante el tratamiento.

Otro efecto importante relacionado con el uso de la mexiletina es el síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (38 casos notificados en el IPS de 2005-2008, en arritmias), cuya incidencia se estima en 1:10.000 a 1:100 pacientes tratados.

En lo que respecta al estudio pivotal MYOMEX, evaluó la seguridad de la administración de Namuscla (200 mg/día durante 3 días, 400 mg/día durante 3 días y 600 mg/día durante 12-16 días

adicionales; duración media de tratamiento de 19 días [10-21 días]) en 25 pacientes con miotonías no distróficas ($n_{MC}=13$ y $n_{PC}=12$).

15 pacientes con mexiletina (60%) y 9 con placebo (36%) presentaron acontecimientos adversos (AA). La proporción de pacientes con AA considerados en relación con el tratamiento fue del 44% con mexiletina ($n=11$) y del 12% con placebo ($n=3$). Se produjo un AA grave (una taquicardia en contexto de ansiedad en un paciente con MC y mexiletina), que supuso la discontinuación del tratamiento, y ningún evento serio ni mortal.

Los acontecimientos adversos más comunes con la mexiletina fueron episodios de náusea (MEX: 3 episodios en 2 pacientes; PBO: 1), dolor suprabdominal (MEX: 2 pacientes; PBO: 0), insomnio (MEX: 3 pacientes; PBO: 0), vértigo (MEX: 2 pacientes; PBO: 0) y contracturas musculares (MEX: 2; PBO: 0) (tabla 6). No se registraron eventos inmunológicos, ni alteraciones en los parámetros analíticos evaluados.

Globalmente, tuvieron lugar más AA entre los pacientes con PC que con MC (75% vs 46.2% de los pacientes; 24 vs 16 AA), fundamentalmente a expensas de los AA gastrointestinales y psiquiátricos (GI_{PC}: 6 en 5 pacientes vs GI_{MC}: 1 caso; PSI: 4 pacientes y casos vs 0 eventos). Coincidentemente, los pacientes con PC también asociaron concentraciones plasmáticas ligeramente más elevadas.

En la tabla 6, se resumen los AA recogidos en este estudio. Para complementar estos datos, dado el limitado número de pacientes incluidos y el breve periodo de seguimiento, se analizaron seis estudios de la literatura con información de 224 pacientes con trastornos miotónicos (122 pacientes en 3 estudios controlados y 102 pacientes en 3 estudios no controlados) expuestos a dosis semejantes de mexiletina durante un periodo de tratamiento de entre 1 mes y varios años, según el caso. En general, los AA notificados fueron también gastrointestinales (dispepsia, dolor abdominal, distrés, náuseas, vómitos y diarrea) y neurológicos (cefalea, mareo, aturdimiento, falta de concentración, alteraciones del sueño, temblor), y los estudios no revelaron problemas adicionales de seguridad con respecto al pivotal.

Los informes periódicos de seguridad elaborados desde la comercialización de la mexiletina para su indicación en trastornos miotónicos en Francia (cuatro PSUR de 2010 a 2012, con una población expuesta estimada de 186 a 558 pacientes), reflejan un perfil de seguridad concordante con lo ya establecido, aunque no recogieron el diagnóstico de los pacientes con miotonía evaluados.

Por otro lado, los estudios realizados en arritmias mostraron un aumento de la tasa de AA del sistema nervioso central superados los 2 $\mu\text{g/ml}$ de concentración plasmática, de manera que la recomendación posológica se ajustó a una ventana terapéutica entre 0.5 $\mu\text{g/ml}$ este límite de 2 $\mu\text{g/ml}$. El estudio MYOMEX mostró concentraciones en estado estacionario dentro de este mismo rango (0.5 a 1.9 $\mu\text{g/ml}$), por lo que en general no cabe esperar un mayor riesgo de AA neurológicos (5 AA leves en 3 de 25 pacientes en MYOMEX). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la mexiletina es ampliamente metabolizada y transportada por complejos enzimáticos (CYP2D6 y CYP1A2, OCT2) potencialmente alterados por múltiples factores y se ha observado una gran variabilidad farmacocinética interindividual, por lo que existe un riesgo no desdeñable de que la dosis máxima diaria resulte en una concentración por encima de este límite terapéutico, incrementando el riesgo de toxicidad neurológica (fundamentalmente en pacientes metabolizadores lentos del CYP2D6, o en tratamiento concomitante con inhibidores de este complejo enzimático o del CYP1A2, o con un metabolismo hepático reducido por otra condición).

Tabla 6. Estudio MYOMEX: resumen de acontecimientos adversos por sistema y tratamiento.

AA por Clase de Órgano-Sistema	Placebo		Mexiletina	
	n AA	n (%) pacientes		p
Sangre y sistema linfático (PC)	1	1 (4%)	0	0 (0%)
Cardíacos (MC)	0	0 (0%)	1	1 (4%)
Audición/equilibrio	0	0 (0%)	2	2 (8%)
MC	0	0 (0%)	1	1 (7.7%)
PC	0	0 (0%)	1	1 (8.3%)
Oculares (PC)	0	0 (0%)	1	1 (4%)
Gastrointestinales	2	2 (8%)	7	6 (24%)
MC	2	2 (15.4%)	1	1 (7.7%)
PC	0	0 (0%)	6	5 (41.7%)
Generales y en lugar de administración (MC)	3	2 (8%)	4	2 (8%)
Infecciones (PC)	3	3 (12%)	6	5 (20%)
Heridas, intoxicaciones (MC)	0	0 (0%)	2	2 (8%)
Conectivo y musculoesquelético	0	0 (0%)	3	3 (12%)
MC	0	0 (0%)	2	2 (15.4%)
PC	0	0 (0%)	1	1 (8.3%)
Sistema nervioso central	0	0 (0%)	5	3 (12%)
MC	2	2 (15.4%)	3	2 (15.4%)
PC	1	1 (8.3%)	2	1 (8.3%)
Psiquiátricos (PC)	0	0 (0%)	4	4 (16%)
Sistema reproductivo (PC)	0	0 (0%)	1	1 (4%)
Respiratorio, torácico-mediastínico	1	1 (4%)	1	1 (4%)
MC	1	1 (7.7%)	0	0 (0%)
PC	0	0 (0%)	1	1 (8.3%)
Dermatológicos	1	1 (4%)	1	1 (4%)
MC	1	1 (7.7%)	0	0 (0%)
PC	0	0 (0%)	1	1 (8.3%)
Vasculares (MC)	0	0 (0%)	2	2 (8%)

DISCUSIÓN

Considerando la naturaleza clínica de las miotonías no distróficas y teniendo en cuenta las diversas opciones terapéuticas que se están utilizando actualmente, resulta indispensable continuar investigando para ampliar la evidencia disponible y poder conocer en profundidad el perfil de eficacia y seguridad de cada una de ellas.

Namuscla® está indicado como tratamiento sintomático de la miotonía en pacientes adultos con trastornos miotónicos no distróficos (26). La evaluación de su eficacia en esta indicación se fundamenta en los datos recogidos en el estudio pivotal MYOMEX (un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de diseño cruzado, con dos periodos de 18-22 días de tratamiento, que incluyó a 25 pacientes con miotonías no distróficas), y en datos de apoyo de la literatura científica -entre ellos, otro estudio aleatorizado y controlado con placebo, en pacientes con miotonías no distróficas (Statland et al.)- (27).

Aunque inicialmente el laboratorio solicitó la indicación tanto para el tratamiento de las miotonías no distróficas como para las distróficas, la ausencia de un ensayo específico en miotonías distróficas así como un mayor riesgo potencial en términos de seguridad dadas sus características clínicas y mayor afectación sistémica, incluyendo anomalías cardíacas, determinó la restricción de la indicación al tratamiento de las miotonías no distróficas.

La mayoría de los pacientes analizados mostraron una mejoría significativa de las variables estudiadas con el tratamiento activo, tanto para la variable primaria -en MYOMEX, grado de rigidez muscular valorado por el paciente mediante una escala visual analógica de 0-100 mm de longitud- como para las secundarias, en el estudio pivotal y en el resto de estudios. La variabilidad clínica y fisiopatológica intrínseca a estas patologías, tanto interindividual como para un mismo individuo, que afecta a diferentes músculos, con distinta actividad y condiciones ambientales a lo largo del día, supone una importante dificultad añadida para la interpretación de los resultados.

La reducción media de la rigidez medida por VAS tras recibir tratamiento con Namuscla durante 18-22 días fue de -41.7 mm (DE 27.7), mientras que con placebo fue de -9.0 mm (DE 30.1) (IC 95%; $p < 0.001$). El porcentaje de pacientes que alcanzó una reducción de la VAS de rigidez ≥ 50 mm tras completar el tratamiento fue del 57.1% para mexiletina (12 de 21 pacientes con rigidez previa al tratamiento ≥ 50 mm; MC: 50%; PC: 63.6%) y del 13.6% para placebo (3 de 22; MC: 10%; PC: 16.7%). El test de la silla mostró una variación media entre el inicio y finalización de cada tratamiento de -2.1 segundos (DE 2.9; MC: -3.4 s, DE 3.3; PC: -0.8 s, DE 1.5) y 0.2 segundos (DE 1.6; MC: 0.5 s, DE 1.9; PC: 0.0 s, DE 1.3) entre los pacientes tratados con mexiletina y con placebo, respectivamente; y en lo referente a la impresión clínica global de eficacia, los investigadores consideraron eficientes el 91.7% de los tratamientos con mexiletina (todos salvo 2 pacientes con MC) y el 20% de los casos con placebo (MC: 15.4%; PC: 25%), -en consonancia con la valoración de los pacientes (92% vs 24%)-.

Los resultados de ambos periodos se combinaron tras descartar significación estadística en la diferencia observada en la variable principal entre el inicio de uno y otro (VASp1= 71 vs VASp2= 81; $p=0.242$). En base al mecanismo de acción de la mexiletina y sus características farmacológicas, se entiende que el periodo de lavado pueda ser suficiente. Sin embargo, en el estudio con diseño similar descrito por Statland et al. se observó un posible efecto de arrastre entre periodos, por lo que existe cierta incertidumbre en cuanto al riesgo de sobreestimación del efecto del tratamiento en los resultados de MYOMEX.

Otro aspecto importante que hubo que valorar, es que una gran proporción de los pacientes incluidos en el estudio MYOMEX (14 de los 25 analizados y 10 de los 13 pacientes con diagnóstico de MC) había recibido previamente tratamiento con mexiletina -11 de ellos hasta el inicio del estudio- (tabla 2). Sin embargo, el efecto potencial de la exposición previa al medicamento fue escaso en el análisis llevado a cabo durante el primer periodo de tratamiento del estudio y el resto de evidencia disponible permitió complementar la información necesaria para evaluar el beneficio. Aun así, no se puede descartar un efecto que beneficie la tolerancia del fármaco en estos pacientes, que ya habían recibido previamente el medicamento.

Con respecto al estudio de soporte mencionado (de Statland et al. 2012..), el tratamiento con mexiletina también mostró mejoría para las

variables analizadas (tabla 5). Sin embargo, la mayoría de variables secundarias del ensayo se analizaron globalmente para ambos periodos del estudio. Teniendo en cuenta que los resultados del cuestionario de salud SF-36 mostraron diferencias significativas en este análisis, pero no mostraron significación estadística cuando se analizaron sólo durante el primer periodo, la fiabilidad de las diferencias globales observadas para otras variables secundarias queda en tela de juicio.

A pesar de estas limitaciones, valorado en conjunto, el tratamiento con mexiletina ha demostrado una eficacia clínicamente relevante a corto plazo. Si bien no se espera una reducción drástica del efecto con el paso del tiempo, la eficacia del medicamento a largo plazo no se ha analizado formalmente en estudios controlados y esto deberá tenerse en cuenta en las reevaluaciones periódicas previstas para los pacientes de cara a reconsiderar la continuación del tratamiento ante una pérdida de respuesta.

En cuanto a la evaluación del perfil de seguridad de Namuscla en esta indicación, se basa tanto en la información recogida en el estudio MYOMEX, como en datos adicionales procedentes de la literatura y en la extrapolación de la información conocida relativa a la experiencia postcomercialización disponible, fundamentalmente para su indicación como tratamiento antiarrítmico (27, PSUR 2005-2008).

Globalmente, la información proporcionada en los estudios realizados en trastornos miotónicos es coherente con los datos disponibles en su utilización como antiarrítmico. El aspecto de seguridad más importante del tratamiento con mexiletina es que puede desencadenar arritmias o agravar una arritmia preexistente, diagnosticada o no, por lo que su indicación exige llevar a cabo estrictas medidas de control y monitorización clínica y está contraindicada en situaciones de riesgo elevado de alteraciones de la conducción cardíaca (26). Otro efecto importante relacionado con el uso de la mexiletina e incluido en el plan de farmacovigilancia acordado es el síndrome de DRESS (1:10.000 a 1:100 pacientes tratados). Además, la mexiletina produce reacciones adversas gastrointestinales y nerviosas, pudiendo incrementar la frecuencia de convulsiones en pacientes epilépticos, lo que obliga a monitorizarlos más estrechamente durante el tratamiento.

En cuanto al estudio MYOMEX, los eventos adversos más comunes con la mexiletina fueron episodios de náusea, dolor supradominal, insomnio, vértigo y contracturas musculares (tabla 6). Un 60% de los pacientes con tratamiento activo presentaron EA, frente a un 36% en placebo (44% vs 12% si contamos con una posible relación causal). No se registraron eventos inmunológicos, ni alteraciones en los parámetros analíticos evaluados. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves o moderados y la tolerancia fue buena, con una tasa de retirada por EA del 4% (1 paciente), debida a la aparición de un único evento grave (una taquicardia transitoria en contexto de ansiedad). La duración del tratamiento resulta insuficiente para valorar el impacto del tratamiento en el tipo o la frecuencia de las reacciones adversas.

Para complementar los datos de seguridad, se analizaron seis estudios de la literatura con información de 224 pacientes con trastornos miotónicos. Sin embargo, importantes limitaciones de estos estudios, como una falta de claridad con respecto a la metodología que siguieron al registrar los AA y la ausencia de una evaluación de la causalidad de los mismos, impiden que puedan constituir una base sólida de información. Añadido a esto, el único de estos estudios que recogió los AA de manera sistemática - incluyó sólo pacientes con miotonías distróficas (17,27), lo que, dada la mayor afectación sistémica inherente a estas patologías en comparación con los trastornos no distróficos (p.ej., los debidos a la destrucción muscular, la afectación cardiovascular o endocrina, entre otras), invalidó la extrapolación de gran parte de los resultados.

Con respecto a la relación entre el efecto y la exposición plasmática, a la hora de ajustar y monitorizar el tratamiento con mexiletina, deben considerarse también aspectos como el que los pacientes sean o no fumadores, el consumo de cafeína, la administración concomitante de inhibidores del CYP2D6 o del

CYP1A2 o cualquier condición que reduzca el metabolismo hepático del paciente, ya que la mexiletina es ampliamente metabolizada y transportada por estos complejos enzimáticos (CYP2D6 y CYP1A2, OCT2), potencialmente alterados por múltiples factores. Por ello, se ha observado una gran variabilidad farmacocinética interindividual, existiendo un riesgo no desdeñable de que la dosis máxima diaria resulte en una concentración por encima del límite terapéutico. En este sentido, debido a que la distribución mundial del fenotipo metabolizador lento del CYP2D6 varía considerablemente, a la hora de baremar estos factores se pueden anticipar diferencias raciales en la tasa de EA relacionados con el uso de la mexiletina.

Por otra parte, de cara a identificar qué población podría beneficiarse más del tratamiento con mexiletina, la población incluida en este estudio pivotal fueron pacientes con miotonías no distróficas, de entre 20 y 66 años de edad, que presentaban una sintomatología significativa, en al menos 2 segmentos corporales (extremidad superior, inferior o cara) y con impacto sobre las actividades de la vida diaria. Sólo se incluyó a pacientes con diagnóstico de MC o PC, y el resto de estudios controlados de soporte únicamente diferenciaron entre canalopatías del sodio y del cloro, con lo cual la extrapolación del beneficio obtenido en estos trastornos miotónicos al resto de miotonías no distróficas tuvo que basarse en la similitud fisiopatológica relacionada con el mecanismo de acción del fármaco, en la variación de variables clínicas y funcionales asociadas a cambios en biomarcadores comunes, en la opinión de expertos, y en casos puntuales disponibles que respaldaban la respuesta. En general, parece razonable concluir que el resto de miotonías no distróficas producidas por canalopatías del CLCN1 o del SCN4A también podrían beneficiarse del tratamiento con mexiletina.

La variable primaria no mostró diferencias en la respuesta a mexiletina entre la MC (canalopatías del CLCN1) y la PC (SCN4A). Sin embargo, los pacientes con PC obtuvieron, de media, un mayor efecto que los pacientes con MC en algunas variables secundarias, como por ejemplo, en el INQoL y en todos sus subdominios. Además, los pacientes con PC presentaron una tasa mayor de AE (PC: 75% vs MC: 46.2% de los pacientes; 24 vs 16 eventos). Tanto una diferencia como la otra podrían explicarse por unas concentraciones plasmáticas ligeramente más elevadas de mexiletina en los pacientes con PC, algo que a su vez podría atribuirse a su menor peso corporal basal (27). Por otro lado, aunque el efecto de mexiletina en el test de la silla fue mayor en los pacientes con MC, se debe tener en cuenta que la musculatura más afectada en los pacientes con MC corresponde a las piernas, mientras que en los pacientes con PC están más afectadas las extremidades superiores y la cara, por lo que la comparación no resulta adecuada ni permite reflejar una diferencia global por diagnóstico en el efecto del medicamento. En conjunto, la evidencia actualmente disponible no es lo suficientemente robusta como para confirmar que el tratamiento con mexiletina sea más efectivo en las canalopatías del sodio que en las del cloro.

Con respecto a la edad de los pacientes analizados, cabe mencionar que la experiencia de uso en esta indicación en pacientes ancianos es muy limitada, pero no es esperable que su eficacia sea diferente en este grupo de edad. Desde el punto de vista del perfil de seguridad, la información de seguridad de pacientes ancianos que recibieron mexiletina como tratamiento antiarrítmico, el hecho de que el inicio clínico de estas enfermedades corresponde como máximo a la tercera década de la vida y las medidas de monitorización establecidas antes y durante la administración del fármaco resultan apropiadas para llevar a cabo el control de toxicidad necesario.

Por último, en la práctica clínica se utilizan otros medicamentos fuera de indicación para el tratamiento de la miotonía. Globalmente, de acuerdo con la evidencia científica disponible y las recomendaciones actuales, los más utilizados en primera línea son la mexiletina, la lamotrigina, la carbamacepina, y en el caso de las miotonías agravadas por potasio y las parálisis periódicas, la acetazolamida. Sin embargo, no existen actualmente guías clínicas ni documentos oficiales de consenso

sobre el tratamiento farmacológico de las miotonías no distróficas, y la evidencia mencionada se basa en su mayor parte en series de casos y ensayos simple ciego (2,3,6-25). En este sentido, el uso habitual de estos medicamentos en otras indicaciones nos permite establecer algunas diferencias de seguridad a considerar, pero no se han llevado a cabo estudios con comparaciones directas entre la mexiletina y otras terapias farmacológicas y tampoco éstas cuentan con estudios similares a los llevados a cabo con la mexiletina para la miotonía en diseño, características basales de la población, ni variables a estudio, por lo que la limitación de evidencia que conllevaría cualquier posible interpretación de un contraste de datos, ya de por sí indirecto, imposibilita constatar qué diferencias antimiotónicas presentan estas terapias entre sí en términos de eficacia. Por lo general, el nivel de evidencia disponible con la mexiletina es más robusto, y en todo caso, medicamentos que hasta hoy no han demostrado mayor eficacia y comparten un mecanismo de acción y perfil de seguridad similar, pero de mayor riesgo, por ejemplo la procainamida, propafenona, o disopiramida, han quedado desplazados.

Aún así, y al margen de comparaciones, el perfil de seguridad de la mexiletina constituye un factor limitante a la hora de seleccionarla como tratamiento, y será imprescindible seguir estrictamente las medidas de control y minimización de riesgos establecidas en caso de utilizarla.

CONCLUSIÓN

Namuscla® está indicado como tratamiento sintomático de la miotonía en pacientes adultos con trastornos miotónicos no distróficos.

La mexiletina ha mostrado proporcionar beneficios clínicamente relevantes tras una pauta de 18-22 días en comparación con placebo, logrando una reducción media de la rigidez medida por VAS de -41.7 mm (DE 27.7) frente a un efecto placebo de -9.0 mm (DE 30.1, IC 95%; $p < 0.001$) y una mejoría significativa de aspectos de calidad de vida y funcionales trascendentes, en pacientes adultos con miotonía o paramiotonía congénitas y una afectación clínica significativa no controlada con medidas no farmacológicas. A pesar de la limitada evidencia, es razonable esperar que el resto de miotonías no distróficas por canalopatías del sodio o del cloruro puedan igualmente beneficiarse del tratamiento con mexiletina.

En cuanto a la seguridad, presenta un perfil de seguridad bien caracterizado en base a su indicación como antiarrítmico, si bien algunos aspectos, entre los que destaca su capacidad arritmogénica, constituyen un factor limitante a tener en cuenta a la hora su empleo, y exigen de manera imprescindible monitorizar el tratamiento y cumplir con las medidas de control y minimización de riesgos establecidas. Considerando la magnitud de la eficacia demostrada, la ausencia de otros tratamientos autorizados y el carácter debilitante crónico de estas enfermedades, se considera aceptable.

Por lo tanto, la mexiletina se considera un medicamento con valor terapéutico para el tratamiento de base de pacientes adultos con diagnóstico confirmado de miotonía no distrófica por canalopatías del CLCN1 o del SCN4A y una afectación clínica significativa no controlada con medidas no farmacológicas, que cumplan estrictamente con las restricciones de seguridad y las medidas de control y minimización de riesgos establecidas en ficha técnica.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento NAMUSCLA® (mexiletina) en el tratamiento sintomático de la miotonía en pacientes adultos con trastornos miotónicos no distróficos.

REFERENCIAS

1. Statland JM, Bundy BN, Wang Y, et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized



- controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2012 [citado 10 ene 2019];308(13):1357-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564227>
2. Herrera Lorenzo OA, Ramirez Reyes C, Infante Ferrer J, Lavastida Fuentes H. Diagnóstico y tratamiento de las miotonías congénitas menos frecuentes. *AMC* [Internet]. 2012 [citado 10 ene 2019];16(2):229-243. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000200013
 3. Trip J, Drost GG, van Engelen BGM, Faber CG. Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2006 [actualizado 29 jul 2009];1. Art. No.: CD004762. Republicado en: *Cochrane Database of Systematic Rev* [Internet]. 2011 [citado 10 ene 2019];6. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004762.pub2/full/es>
 4. Baumann P, Myllylä R, Leisti J. Myotonia congenita in northern Finland: an epidemiological and genetic study. *Journal of Medical Genetics* 1998;35(4):293-6.
 5. Becker PE. *Paramyotonia Congenita (Eulenburg)*. Stuttgart: George Thieme Verlag, 1970.
 6. Phillips L, Trivedi J. Skeletal Muscle Channelopathies. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):954-965.
 7. Sharp L, Trivedi JR. Treatment and management of neuromuscular channelopathies. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. Oct 2014 [citado 10 ene 2019];16(10):313. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25118992>
 8. Sansone VA. The Dystrophic and Nondystrophic Myotonias. *Continuum (Minneapolis)* [Internet]. Dic 2016 [citado 12 ene 2019];22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1910. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27922499>
 9. Ruggieri VL, Arberas CL. Neuromuscular hereditary channelopathies: non-dystrophic myotonias, paramyotonias and periodic paralysis. *Rev Neurol* [Internet]. 2002 Jan 16-31 [citado 12 ene 2019];34(2):150-6. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2001264>
 10. Cong Vicart S. Centre de référence des canalopathies musculaires. Departement of Neurology Hopital Pitié-Salpêtrière (9 nov 2013). *Muscle ion channel disorders*. Martínez AA. (presidencia), XXIX Congreso Nacional Enfermedades Neuromusculares, Oviedo.
 11. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. State of the art in hereditary muscle channelopathies. *Acta Myol* [Internet]. Oct 2010 [citado 10 ene 2019];29(2):343-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21314017>
 12. Infante Velázquez EJ, Pérez del Campo Yadelis H, Díaz Pérez MJ, Barnés Domínguez JA, García Cruz A, Álvarez Sánchez M. *Rev Mex Neuroci* [Internet]. 2002 [citado 10 ene 2019];3(5):291-295. Disponible en: <http://revmexneuroci.com/articulo/canalopatias/>
 13. Dunø M, Colding-Jørgensen E. Myotonia Congenita. 3 ago 2005 [actualizado 6 ago 2015]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1355/>
 14. Kwieciński H, Ryniewicz B, Ostrzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1992 [citado 10 ene 2019];86(4):371-375. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0404.1992.tb05103.x>
 15. Desaphy J-F, Modoni A, Lomonaco M, Camerino DC. Dramatic improvement of myotonia permanens with flecainide: a two-case report of a possible bench-to-bedside pharmacogenetics strategy. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 [citado 10 ene 2019];69(4):1037-1039. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3621996/>
 16. Stunnenberg BC, Woertman W, Raaphorst J, et al. Combined N-of-1 trials to investigate mexiletine in non-dystrophic myotonia using a Bayesian approach; study rationale and protocol. *BMC Neurol*. 2015 Mar 25;15:43.
 17. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2010 May 4;74(18):1441-8.
 18. Jackson CE, Barohn RJ, Ptacek LJ. Paramyotonia congenita: abnormal short exercise test, and improvement after mexiletine therapy. *Muscle Nerve*. 1994;17(7):763-768.
 19. (quin) Shapiro B, Ruff R. Disorders of skeletal muscle membrane excitability: myotonia congenita, paramyotonia congenita, periodic paralysis, and related disorders. En: Katirji B, Kaminski H, Preston D, Ruff R, Shapiro B, eds. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann; 2002:987-1020.
 20. Arnold WD, Kline D, Sanderson A, et al. Open-label trial of ranolazine for the treatment of myotonia congenita. *Neurology* [Internet]. 15 ago 2017 [citado 9 ene 2019];89(7):710-713. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28710329>
 21. Streib EW. Paramyotonia congenita: successful treatment with tocainide. *Clinical and electrophysiologic findings in seven patients*. *Muscle Nerve*. 1987;10(2):155-162.
 22. Leyburn P, Walton JN. The treatment of myotonia: a controlled clinical trial. *Brain*. 1959;82(1):81-91.
 23. (Lam) Andersen G1, Hedermann G1, Witting N1, et al. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. *Brain*. 2017 Sep 1;140(9):2295-2305.
 24. (feni) Conravey A, Santana-Gould L. Myotonia congenita and myotonic dystrophy: surveillance and management. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2010 [citado 10 ene 2019];12:16-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20842486>
 25. (sech) Sechi G, Tracis S, Durelli L, Monaco F, Mutani R. Carbamazepine versus Diphenylhydantoin in the Treatment of Myotonia. *European Neurology*. 1983;22(2):113-118.
 26. (FT) Ficha técnica de mexiletina (Namuscla®). Disponible en: <https://>
 27. European Public Assessment Report of Mexiletine (Namuscla®): EMEA/H/C/004584/0000
 28. De Luca A, Natuzzi F, Desaphy JF, Loni G, Lentini G, Franchini C, Tortorella V, Camerino DC. Molecular determinants of mexiletine structure for potent and use-dependent block of skeletal muscle sodium channels. *Mol Pharmacol* [Internet]. Feb 2000 [citado 12 ene 2019];57(2):268-77. Disponible en: <http://molpharm.aspetjournals.org/content/57/2/268.long>
 29. De Bellis M, De Luca A, Rana F, et al. Evaluation of the pharmacological activity of the major mexiletine metabolites on skeletal muscle sodium currents. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2006 [citado 10 ene 2019];149(3):300-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014276/>



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Servei de Salut de les Illes Balears. Conselleria de Salut

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza Global de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC de la REvalMed SNS.