

***Lara Díez Grau***

**MIASTENIA GRAVIS, ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**dirigido por la *Dra. Maria Alba Mañé Martínez***

**Grado de Medicina**



**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

**Tarragona**

**2024**

## Contenido

RESUMEN .....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. OBJETIVOS.....	2
3. MARCO TEÓRICO .....	2
4. METODOLOGÍA .....	3
4.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	3
4.1.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....	3
4.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	3
4.2. TRABAJO DE CAMPO.....	3
5. RESULTADOS .....	4
5.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	4
5.1.1. INTRODUCCIÓN .....	4
5.1.2. CLÍNICA .....	5
5.1.3. CRISIS MIASTENICA .....	8
5.1.4. DIAGNÓSTICO .....	9
5.1.5. TRATAMIENTO .....	10
5.2. TRABAJO DE CAMPO.....	13
5.2.1. ENTREVISTAS A PROFESIONALES DEL HOSPITAL JOAN XXIII .....	13
5.2.2. ENTREVISTAS A PACIENTES CON DIFERENTE PERFIL DE MIASTENIA .....	22
6. DISCUSIÓN .....	25
7. CONCLUSIONES.....	26
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	27
ANEXO 1: INFORME DEL TUTOR.....	29
ANEXO 2: DICTAMEN COMITÉ ÉTICO .....	30

## RESUMEN

La Miastenia gravis es un trastorno neuromuscular autoinmune que afecta la transmisión en la placa motora debido a la presencia de anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina. Se considera una enfermedad rara y afecta a personas de todas las edades, con picos de incidencia en mujeres jóvenes y hombres de edad avanzada. Este trabajo pretende resaltar la importancia del diagnóstico precoz, el tratamiento óptimo, los avances médicos y biotecnológicos. Así como la multidisciplinariedad en el manejo de la enfermedad mediante una revisión bibliográfica con perspectiva histórica y un trabajo de campo basado en entrevistas, por un lado, a profesionales sanitarios de diferentes especialidades médicas y quirúrgicas que intervienen en el manejo de la miastenia y, por otro lado, a pacientes con diferentes perfiles clínicos de la enfermedad.

- Palabras clave: miastenia gravis, tratamiento, timectomía, trastornos neuromusculares.

## **ABSTRACT**

Myasthenia gravis is an autoimmune neuromuscular disorder that affects transmission in the motor plate due to the presence of antibodies directed against acetylcholine receptors. It is considered a rare disease and affects people of all ages, with peak incidence in young women and elderly men. This work aims to highlight the importance of early diagnosis, optimal treatment, medical and biotechnological advances. As well as multidisciplinarity in the management of the disease through a literature review with a historical perspective and a fieldwork based on interviews, on the one hand, to health professionals from different medical and surgical specialties involved in the management of myasthenia and, on the other hand, to patients with different clinical profiles of the disease.

- Keywords: myasthenia gravis, treatment, thymectomy, neuromuscular disorders.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Miastenia gravis es el **trastorno neuromuscular autoinmune** más frecuente. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra los receptores de membrana postsinápticos a nivel de la placa motora, dificultando así la transmisión neuromuscular y ocasionando fatigabilidad muscular.

Se considera una **enfermedad rara**. Afecta a personas de todas las edades, aunque presenta dos picos de incidencia: en mujeres jóvenes y hombres mayores. Su importancia en el contexto médico actual radica en que es una **enfermedad crónica y progresiva, cuya incidencia está aumentando**, por un diagnóstico más preciso y por el aumento de la esperanza de vida.

El **diagnóstico temprano y el tratamiento óptimo** son fundamentales para evitar posibles complicaciones graves, como la debilidad respiratoria o la crisis miasténica, durante el curso de la enfermedad. Por ello, es importante su investigación y la búsqueda de opciones terapéuticas más efectivas, para un manejo adecuado del paciente, con el fin de mejorar la calidad de vida.

## 2. OBJETIVOS

Objetivo 1. El objetivo principal del presente trabajo de fin de grado es obtener una visión médica multidisciplinar y una perspectiva de propio paciente sobre la Miastenia gravis.

Se realizará un trabajo de campo con entrevistas a médicos de diferentes especialidades médicas y quirúrgicas, con especial dedicación a la miastenia gravis, y 3 entrevistas a pacientes con diferente perfil clínico de miastenia gravis.

Objetivo 2. Descripción de la enfermedad Miastenia gravis.

Se realizará una revisión de la literatura y una valoración del enfoque multidisciplinar de los diferentes profesionales de la salud, con el fin de analizar los avances médicos y biotecnológicos en el diagnóstico y la atención integral al paciente con Miastenia gravis.

## 3. MARCO TEÓRICO

La Miastenia gravis es una enfermedad autoinmune crónica que afecta a la unión neuromuscular. Tiene diferentes formas de presentación: la focal, si solo hay afectación a nivel ocular, o como su nombre indica, puede presentarse grave con afectación muscular generalizada; y con riesgo vital si afecta a la musculatura bulbar o respiratoria. El avance de la medicina y la biotecnología en la última década ha permitido una mejoría significativa en el manejo médico de los pacientes con miastenia gravis, así como una mejoría en la salud de los pacientes.

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

#### 4.1.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica de Miastenia gravis, se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Scopus. Se utilizaron términos relacionados con la enfermedad, como "miastenia gravis", "trastornos neuromusculares", "enfermedades autoinmunes placa motora", "timectomía" y "ventilación mecánica". Además, se aplicaron filtros para limitar la búsqueda de artículos según el año de publicación y el idioma (inglés o español). Todos estos recursos se han agregado y administrado por el gestor bibliográfico de Mendeley.

#### 4.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión enumerados a continuación han sido utilizados en la selección de estudios para esta revisión bibliográfica y fueron establecidos previamente:

- Temática del estudio. Relacionada con la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la miastenia gravis.
- Tipo de publicación. Se han incluido estudios científicos, revisiones, series de casos y las guías médicas de la Sociedad Catalana de Neurología.
- Año de publicación. Se aplicaron filtros para limitar la búsqueda a estudios publicados en los últimos 10 años en relación con el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, aceptándose artículos de los últimos 30 años en relación con la perspectiva histórica de la miastenia.

Solo aquellos estudios que cumplían con los criterios establecidos fueron seleccionados.

### 4.2. TRABAJO DE CAMPO

Por un lado, se han realizado entrevistas a profesionales del Hospital Joan XXIII, los cuales intervienen, ya sea de manera transversal o de forma continuada, en el diagnóstico y tratamiento de la miastenia gravis.

Por otro lado, se han entrevistado varios pacientes con diferente perfil clínico de la miastenia y que están en seguimiento por el servicio de Neurología de este mismo hospital.

Con ello, se pretende ofrecer una perspectiva desde el punto de vista médico sobre el manejo de la miastenia gravis, así como una perspectiva desde el punto de vista del paciente y de cómo vive su enfermedad.

Para ello, el presente Trabajo de Fin de Grado titulado “Miastenia Gravis, enfoque multidisciplinar” ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación para poder llevar a cabo dicho trabajo.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

#### 5.1.1. INTRODUCCIÓN

La Miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que afecta a la unión neuromuscular. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de membrana postsinápticos, que provocan la degradación de los receptores y, en consecuencia, una disminución del número de receptores a nivel de la placa motora, dificultando así la transmisión neuromuscular (1).

La patología miasténica es causada por una respuesta inmunológica anormal que lleva a la producción de varios anticuerpos responsables de provocar alteraciones a nivel de la unión neuromuscular con la consiguiente clínica característica de debilidad muscular en los pacientes (2).

En primer lugar, nos encontramos con los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (Ac AChR). Aproximadamente un 85% de los pacientes con miastenia gravis generalizada y hasta un 50% con miastenia gravis ocular puro presentarán Ac AChR positivos. No obstante, el título de anticuerpos no se relaciona con la gravedad de la enfermedad, aunque sí sirven como monitorización de la evolución y respuesta al tratamiento de forma individual. (3)

En segundo lugar, los anticuerpos Muscle-Specific-Kinasa (anti-MuSK) pueden bloquear una proteína que se conoce como tirosin cinasa, un receptor muscular específico que ayuda a formar la unión neuromuscular. Este subgrupo tiene predilección por la debilidad en músculos bulbares, del cuello y proximales del brazo. Estos anticuerpos están asociados a un 6-7% de las miastenias, aunque la probabilidad de encontrar Ac anti-MuSK en pacientes con miastenia gravis Ac AChR negativos aumenta hasta un 40-60%. Raramente se encuentra en miastenia gravis ocular puro o asociado a patología tímica.(3)

En tercer lugar, otro anticuerpo conocido es el anticuerpo contra la proteína 4 asociada al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4). Esta proteína junto a otras como la agrina interviene en la formación y mantenimiento de la unión neuromuscular, así como en la activación de MuSK. Este anticuerpo ha abierto una nueva ventana terapéutica a estudio para los pacientes con anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK negativos, dado que en hasta un 34 % el anticuerpo anti-LRP4 es positivo.

Finalmente, algunas personas tienen miastenia gravis que no es causada por anticuerpos que bloquean la acetilcolina, el MuSK o la LRP4. Este tipo de miastenia gravis se denomina miastenia gravis seronegativa o con determinación de anticuerpos conocidos negativos. En general, los investigadores creen que este tipo de miastenia gravis sigue siendo un problema de autoinmunidad, pero aún no se conocen los anticuerpos implicados (3).

Por otro lado, cabe destacar el timo, una glándula ubicada en la parte superior del mediastino, que desempeña un papel importante en el sistema inmunológico durante la infancia pero que, a partir de la adolescencia involuciona hasta la adultez. Se ha observado que hasta en un 70% de pacientes diagnosticados de miastenia gravis presentan en pruebas de imagen una hiperplasia tímica y que hasta un 10-15% un timoma. Se cree que estas anomalías pueden ser las desencadenantes de producir los anticuerpos que bloquean la acetilcolina, conociéndose como miastenia gravis timomatosa.

En cuanto a la genética, existe evidencia de una predisposición genética poco común en el desarrollo de la miastenia gravis. Se ha observado que algunos genes están asociados con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, no es una condición puramente genética, y la presencia de ciertos genes solo aumenta la susceptibilidad, no garantiza que alguien desarrollará miastenia gravis

La Miastenia gravis es el trastorno neuromuscular autoinmune más frecuente (4). Su prevalencia es muy variable, estimándose a nivel mundial de 15 a 179/1.000.000 habitantes (1). Esta variabilidad podría estar influida las diferencias existentes en cuanto al acceso a un sistema sanitario entre los diferentes países. Aunque los estudios epidemiológicos recientes reflejan un aumento en los últimos 50 años (5). La incidencia global varía de 0,5 a 2,8 casos/100.000 habitantes. Sin embargo, la incidencia de nuevos casos en mayores de 65 años muestra un incremento de hasta 6-8 casos/100.000 habitantes.

El género y la edad son factores importantes que parecen influir en la aparición de la miastenia gravis. En los pacientes menores de 40 años, las mujeres tienen tasas superiores a los hombres. Por el contrario, en la población mayor de 50 años, la miastenia grave es más frecuente en los varones. Entre los 40 y los 50 años, y en poblaciones adolescentes, no se observan diferencias entre géneros (6).

#### 5.1.2. CLÍNICA

La presentación clínica de la Miastenia gravis se caracteriza por debilidad muscular que empeora cuando se usa el musculo afectado, puede fluctuar a lo largo del día y mejorar tras el sueño o descanso (1).

Se pueden afectar cualquiera de los músculos voluntarios (7). Los músculos más

frecuentemente afectados son los músculos oculares, manifestándose en forma de diplopía y/o ptosis, la musculatura bulbar, ocasionando disfagia y /o disartria, los músculos cervicales y los músculos de las extremidades (2).

La presentación clínica se clasifica en dos formas:

- Miastenia ocular o clase I: La sintomatología inicial incluye los músculos extrínsecos oculares y/u orbiculares de los ojos, por lo que únicamente hay clínica ocular. Este grupo representa el 20% de todas las Miastenias (2). La debilidad permanece restringida a los músculos oculares en aproximadamente el 10% al 15% de los casos (8). El resto progresan a otros músculos bulbares, de las extremidades y por último respiratorios, generando así una debilidad y fatigabilidad generalizada (9). Es por esta razón que se debe realizar un seguimiento durante los primeros 2 años a partir del diagnóstico y vigilar de forma estrecha los primeros 6 meses, ya que es el periodo en el que más frecuentemente se generaliza la enfermedad (2).
- Miastenia generalizada: Se caracteriza por la afectación de la musculatura bulbar (voz nasal, disartria, disfonía, disfagia y dismasia) y de la musculatura de los miembros. Se subdivide en diferentes clases (II, III, IV, V) según el grado de debilidad. Además, dentro de cada clase tenemos subtipo A y B. El primero se caracteriza porque la clínica predominante es la debilidad de las extremidades, mientras que la B, su clínica más característica es la bulbar (2). A partir de la clase IVB hay afectación predominante de los músculos respiratorios. La debilidad bulbar puede ser el principal síntoma inicial hasta en un 15% de los casos, a menudo sin síntomas oculares prominentes. Este tipo de presentación inicial es más frecuente en ancianos. Aunque es más raro, el inicio de la enfermedad también es posible con debilidad de un grupo muscular aislado, como los extensores de la cabeza, los músculos respiratorios, los músculos fonatorios o incluso grupos musculares aislados de una extremidad.
- Miastenia gravis en mujeres en edad fértil: En mujeres en edad fértil afectas de miastenia gravis es muy importante consensuar la planificación gestacional. Se recomienda evitar la gestación si la enfermedad no está estabilizada. La mejor situación clínica pregestacional sería una miastenia gravis con mínimos síntomas o asintomática sin tratamiento, ya que la miastenia per se, no afecta al embarazo, pero el embarazo si puede desestabilizar clínicamente a la paciente gestante. Las exacerbaciones de la enfermedad son más probables en el primer trimestre de gestación y durante el posparto. Esto puede deberse al aumento de la proteína alfa feto durante el segundo y tercer trimestre, como factor protector, en contraposición con la falta de sueño y estrés asociado al cuidado del recién nacido.

En relación con los tratamientos inmunosupresores, como corticoides, azatioprina o Rituximab, deben evitarse durante la gestación y lactancia, e incluso deben finalizarse preconcepción, por riesgo de teratogeneidad, retraso en el crecimiento intrauterino, efectos adversos en el feto o recién nacido, prematuridad, etc (10–12).

En caso de precisar tratamiento inmunosupresor en el período preconcepción o durante el embarazo, podrían emplearse inmunoglobulinas, que a pesar de que atraviesan la placenta, la experiencia clínica indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto ni en el recién nacido (13).

Por otro lado, existe la posibilidad de miastenia neonatal, debido al paso de anticuerpos de la madre al feto. El recién nacido presentará en las primeras horas de vida hipotonía, llanto débil, dificultad respiratoria, dificultad para la succión. Puede tratarse con inhibidores de la acetilcolinesterasa y la evolución será hacia una resolución espontánea en 2-4 semanas, a medida que se metabolizan los anticuerpos maternos.

A veces, puede haber descompensaciones durante el curso de la enfermedad debido a agentes externos a la miastenia como: estrés emocional, enfermedad sistémica (especialmente infecciones respiratorias víricas), hipotiroidismo o hipertiroidismo, embarazo, ciclo menstrual y fármacos que afectan a la unión neuromuscular (8).

Al tratarse de una disfunción de la unión entre el nervio motor y el músculo, no se presentan alteraciones sensitivas ni de esfínteres, así como tampoco manifestaciones del sistema nervioso central (8).

#### *AFECCIÓN DEL SISTEMA RESPIRATORIO*

A nivel de mecánica respiratoria, la Miastenia gravis se clasifica dentro del patrón restrictivo:

- Se define patrón obstructivo cuando la  $FEV_1/FCV < 0.7$ .
- Se define patrón restrictivo cuando la  $FEV_1/FCV \geq 0.7$  y la FCV es  $< 80\%$ .
- Se define patrón normal cuando la  $FEV_1/FCV \geq 0.7$  y la FCV es  $\geq 80\%$  (9).

Siendo la FEV1 el volumen espiratorio forzada en el primer segundo y la FCV la capacidad vital forzada, es decir, el volumen de aire que podemos espirar tras una inspiración máxima.

La presentación de la afectación del sistema respiratorio puede ser heterogénea, prevaleciendo en algunos la debilidad muscular generalizada (incluyendo diafragma y musculatura respiratorias accesorias), y en otros, los síntomas bulbares como disfonía, hipofonía, sialorrea, disfagia o mal manejo de secreciones. No obstante, la forma más frecuente en un 75% de los casos es una mezcla de ambas (14).

Principalmente, la debilidad de la musculatura inspiratoria lleva a un mal funcionamiento de diafragma lo cual conducirá al paciente a presentar un patrón respiratorio superficial,

volúmenes corrientes bajos y frecuencia respiratoria aumentada. Este sobreesfuerzo agrava más la debilidad muscular inspiratoria y obliga a hacer uso de la musculatura accesoria. Así pues, el paciente con miastenia gravis suele presentar alteraciones en la distensibilidad pulmonar y de la caja torácica, lo cual aumentará el riesgo de fatiga muscular y carga de trabajo (5).

La debilidad de la musculatura espiratoria (musculatura abdominal e intercostales internos) provoca una tos ineficaz, pues se necesita de una contracción máxima en la fase espiratoria por parte de dicha musculatura para generar un flujo espiratorio suficiente que dé lugar a la acción de toser (5).

Por último, la debilidad en la musculatura orofaríngea puede provocar broncoaspiración, trastornos de la fonación y contribuir también en la tos ineficaz.

En resumen, la debilidad de la musculatura inspiratoria, la musculatura espiratoria y la musculatura orofaríngea puede generar insuficiencia respiratoria grave y requerir ventilación mecánica (5).

#### 5.1.3. CRISIS MIASTENICA

La crisis miasténica es la expresión más grave de la miastenia gravis. La mortalidad de los casos graves que ingresan a UCI por crisis miasténica grave fluctúa entre un 5-12%, siendo más alta en población de mayor edad, miastenia de inicio tardío y que asocian más de 3 comorbilidades. En pacientes con miastenia gravis, un 20% presentará al menos una crisis en su vida y de este número, 2/3 requerirá ventilación mecánica invasiva (14).

La insuficiencia respiratoria característica de la crisis miasténica puede ser secundaria a una debilidad extrema de la musculatura respiratoria intercostal y diafragmática, o a la obstrucción de la vía aérea superior por debilidad de la musculatura respiratoria alta. Asociado al fracaso de la musculatura ventilatoria se tienen que buscar otros signos de afectación bulbar, como voz nasalizada, disartria y disfagia a líquidos o sólidos (2).

Los pacientes que de forma predominante tengan clínica muscular generalizada, tendrán un mayor riesgo de hipoventilación alveolar, con el consiguiente riesgo de insuficiencia respiratoria hipercápnica si se prolonga en el tiempo. Así pues, habrá que estar atentos a la presencia de signos de agotamiento como alteración de la conciencia, uso de musculatura accesoria, trastornos perfusionales, etc. En caso de haberlos, habrá que intubar al paciente sin necesidad de pruebas complementarias. En caso de no haber dichos signos, deberá realizarse una espirometría teniendo en cuenta los valores de presión inspiratoria máxima, presión espiratoria máxima y la capacidad vital. Según los resultados se procederá a la intubación o se hará seguimiento y monitorización estrecha (14).

Por otro lado, los pacientes que presenten gravedad clínica bulbar presentaran un mayor riesgo de broncoaspiración, atelectasias y neumonía (2), por lo que se recomienda valorar la intubación precoz.

Hay que tener en cuenta que en caso de ser necesaria la intubación, esta deberá ser electiva, y deberemos evitar la intubación urgente, dado el brusco deterioro clínico y hemodinámico que asocia (14).

#### 5.1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la historia clínica y el examen neurológico, y se confirma mediante la electromiografía de estimulación repetida y la presencia de autoanticuerpos específicos (1).

En la **anamnesis** es importante preguntar por la temporalidad de los síntomas, si hay fluctuaciones clínicas con dependencia horaria de la clínica, si hay factores desencadenantes o cuál es la localización de la debilidad. El **examen neurológico** realizaremos las siguientes exploraciones:

Realizaremos examen de fuerza de la musculatura proximal de las extremidades en reposo y después de actividad física repetitiva, ya que la debilidad muscular fluctuante que empeora con la actividad es característico de la miastenia.

Además, realizaremos estudio de los pares craneales (p.c), donde se explorará la musculatura relacionada con la motilidad ocular extrínseca (III, IV, VI p.c), manifestándose como diplopía o ptosis; la motilidad facial (VII p.c) con dificultad para la oclusión palpebral forzada; la exploración de la masticación (V p.c); y, por último, la exploración de la musculatura bulbar (IX y X p.c), con disfagia, disfonía y disnea con la fatiga. La disfagia se puede evaluar observando la deglución de líquidos (2).

Al tratarse de una patología de la placa neuromuscular, la sensibilidad, los esfínteres y los reflejos osteotendinosos estarán conservados.

Para **acentuar la clínica**, se le indicará al paciente que realice movimientos o tareas de manera sostenida para ver la fatigabilidad de los músculos como mantener la mirada hacia arriba durante unos minutos o mirar repetitivamente hacia la izquierda y derecha durante aproximadamente 45 segundos y valorar si aparece ptosis y/o diplopía. También repetir movimientos como encogerse de hombros, levantarse de la silla o levantar los brazos y observar si aparece debilidad proximal de las extremidades.

Por el contrario, con la prueba de la bolsa de hielo durante 5 minutos o tras el reposo del musculo debilitado observamos una mejoría clínica significativa al reiniciar la actividad física. Es importante evaluar la fuerza muscular en diferentes momentos del día, ya que la debilidad tiende a aumentar con la actividad y disminuir con el reposo.

Dado que la debilidad muscular puede afectar los músculos respiratorios, es importante hacer un seguimiento de la función pulmonar a través de la espirometría.

Dentro de **las pruebas diagnósticas auxiliares** encontramos:

- Test de piridostigmina. Se trata de administrar un anticolinesterásico por vía oral y valorar al cabo de 30min-1hora su mejoría clínica en uno de los músculos afectados y evidenciado. Actualmente ha sustituido al edrofonio.(2)
- Determinación de anticuerpos. Hoy en día el estudio de anticuerpos por radioinmunoensayo es la prueba más específica para el diagnóstico.
- Estudio electrofisiológico con:
  - Estimulación nerviosa repetitiva: Se basa en la estimulación repetida (unos 10 estímulos) de un nervio periférico a una intensidad supra-máxima (a una frecuencia de 2 a 3 Hz), registrándose el potencial evocado a través de un electrodo colocado en el músculo que queremos estudiar. En pacientes con miastenia gravis se produce una disminución rápida de la amplitud del potencial de las respuestas (2). Prueba muy específica, pero varía en un rango entre el 50-85% dependiendo de los números de pares de músculo/nervios estudiados y del estado fisiológico del músculo en el momento de la prueba.
  - Electromiografía de fibra aislada: herramienta clave para evaluar la transmisión neuromuscular. Se registra el potencial de acción de una fibra muscular individual mediante una aguja concéntrica. Así, se mide el potencial de acción de dos fibras musculares de una misma unidad motora y se cuantifica la latencia interpotencial (jitter). En pacientes con miastenia gravis la latencia estará aumentada llegando incluso a producirse bloqueos en la transmisión cuando hay una afectación grave.
- TAC/RM torácica para descartar patología tímica.
- Prueba farmacológica con fármacos anticolinesterásicos (test del tensilón). Antiguamente se realizaba esta prueba administrando tensilón por vía endovenosa y la prueba era positiva si se producía una mejora franca transitoria de la debilidad muscular en los siguientes 30s-1min. Al cabo de 4-5 minutos retornaba la clínica basal. Había que tener la atropina preparada por si había efectos adversos. Actualmente en desuso por este motivo.(2)

#### 5.1.5. TRATAMIENTO

El tratamiento de la miastenia gravis (MG) tiene como objetivo aliviar los síntomas, mejorar la fuerza muscular y minimizar las complicaciones. El enfoque terapéutico puede variar según la gravedad de la enfermedad y la respuesta individual del paciente. Aquí se describen diferentes

opciones de tratamiento para la miastenia gravis:

- Tratamiento anticolinesterásico: la piridostigmina vía oral es el fármaco de elección y su efecto no dura más de 3-5 horas. El objetivo de este es mejorar la transmisión neuromuscular al inhibir la acción de la enzima colinesterasa, aumentando así la concentración de acetilcolina en la unión neuromuscular y la estimulación de sus receptores para facilitar la activación y contracción muscular. Una serie publicada en 2005 demostró que el 90% de los pacientes con miastenia anti-AChR positiva y seronegativa mejoraban con este tratamiento, mientras que tan solo el 21% de los pacientes con anti-MuSK positivo lo hacían (2). Cuando con estos fármacos no se logra un buen control sintomático de la enfermedad, se recomienda agregar tratamiento inmunoterápico (15).
- Tratamiento con inmunomoduladores e inmunosupresores, de entrada, en formas generalizadas o en formas oculares si no se consigue control con anticolinesterásicos:
  - Corticosteroides: la prednisona oral es el agente inmunosupresor de primera línea en la gran parte de los pacientes. Estos reducen la respuesta inmunológica y la producción de anticuerpos, ayudando a controlar la inflamación. Como principal vía de tratamiento se puede administrar una dosis alta inicial en aquellos con forma generalizada para después ir reduciendo la dosis hasta la mínima eficaz. Hay que tener en cuenta que aproximadamente hacia el séptimo u octavo día del inicio del tratamiento puede producirse un empeoramiento clínico temporal por lo que habrá que tener extremo cuidado en pacientes con debilidad moderada-severa. Este último se recomienda para la miastenia ocular con debilidad moderada-severa.  
Como efectos adversos a largo plazo hay que tener en cuenta la osteoporosis, la necrosis avascular de cabeza de fémur, cataratas, hemorragias gastrointestinales, perforaciones gástricas y la miopatía por corticoides. Así, para la prevención de la osteoporosis daremos suplementos de calcio, vitamina D y bifosfonatos y para evitar las complicaciones gastrointestinales podemos iniciar protectores gástricos (2).
  - Inmunosupresores ahorradores de corticoides, por ejemplo, la azatioprina y el micofenolato mofetilo modulan la respuesta del sistema inmunológico para prevenir la producción excesiva de anticuerpos. El tratamiento de segunda línea con Rituximab, anti-CD20 que provoca la depleción de linfocitos maduros productores de auto-anticuerpos, puede tener beneficios sobre los pacientes que no han podido controlar los síntomas con las terapias previas. Por último,

el Efgartigimod, una IgG1 con afinidad para unirse al receptor neonatal para el Fc que provoca una reducción de IgG circulantes incluidos IgG anti-anticuerpos patogénicos, que podría cambiar de forma significativa la miastenia gracias a su mecanismo de acción (11,12,16).

- Inmunoglobulina Intravenosa (IVIG): se administra para modular la respuesta inmunológica. Útil en casos de exacerbaciones agudas o contraindicación de inmunosupresores (2).
- Plasmaféresis: esta técnica implica la eliminación de los anticuerpos circulantes del plasma sanguíneo. Se utiliza en casos de crisis miasténica o como tratamiento a corto plazo para mejorar los síntomas (2).
- Timectomía: indicada en todos los casos con Miastenia Gravis timomatososa, y en pacientes ente 18-65 años con Miastenia gravis no timomatososa generalizada seropositiva para anti-AChR en los 5 años siguientes a la aparición de la enfermedad. Individualizar en los pacientes seronegativos, en la forma ocular o en menores de 18 años. No está indicada en la miastenia seropositiva para anti-MuSK ni anti-LPR4 debido a la falta de estudios sobre su beneficio (2). Una revisión sistemática de 21 estudios retrospectivos de timectomía con 8.490 pacientes concluyó que los pacientes sometidos a timectomía tenían el doble de posibilidades de lograr una mejoría clínica respecto a los pacientes con tratamiento médico exclusivo (17). Con relación a la técnica quirúrgica, hace algunos años, el abordaje transesternal era el de elección, ya que permitía una resección del tejido mucho más amplia y, por ende, menor posibilidad de remanente tímico. Con el tiempo se ha ido creando y perfeccionando la cirugía mínimamente invasiva extendida y, en la actualidad, la timectomía toracoscópica video asistida y la timectomía robótica se han convertido en técnicas sin diferencias significativas a nivel de resultados que la timectomía transesternal, pero con una franca reducción de los riesgos quirúrgicos y postquirúrgicos (17).
- Fisioterapia respiratoria: En diversos estudios se ha encontrado que la fisioterapia respiratoria es efectiva en pacientes con miastenia gravis. La aplicación de esta técnica ha demostrado mejoras significativas en la función respiratoria de los pacientes, facilitando la eliminación de secreciones y mejorando la capacidad pulmonar. Además, se ha observado una disminución de los episodios de insuficiencia respiratoria, lo que contribuye a una mejor calidad de vida para los pacientes. La fisioterapia respiratoria también ayuda a fortalecer los músculos respiratorios, lo que favorece la ventilación

adecuada y disminuye la fatiga respiratoria (18). Así, tenemos datos como la presión espiratoria máxima, la presión inspiratoria máxima, la capacidad vital, el pico flujo de tos y la capacidad máxima de insuflación, que permiten realizar una valoración específica de la función respiratoria, ofreciendo un tratamiento individualizado que se centra en tres niveles principalmente: la asistencia al drenaje de secreciones con una amplia variedad de técnicas de limpieza de vías aéreas superiores e inferiores, ya sea de forma manual o instrumental; el soporte ventilatorio con sistemas de Ventilación Mecánica Invasivas o No invasivas (VMI, VMNI), y la realización de ejercicios de fisioterapia respiratoria pautados por el fisioterapeuta (19).

Aunque la mayoría de los pacientes con miastenia gravis consiguen una mejora en su calidad de vida mediante las distintas opciones terapéuticas, un 10-20% son refractarios al tratamiento, ya sea porque persisten los síntomas discapacitantes, por presentar recaídas si se intenta bajar/suspender la medicación o por la incapacidad de llegar a dosis eficaces en el tratamiento debido a los efectos adversos (20).

## 5.2. TRABAJO DE CAMPO.

### 5.2.1. ENTREVISTAS A PROFESIONALES DEL HOSPITAL JOAN XXIII

#### 5.2.1.1. ANNA PELLISÉ GUINJOAN: SERVICIO DE NEUROLOGÍA

**En cuanto al diagnóstico, actualmente se conocen varios anticuerpos que se pueden determinar para ayudar al diagnóstico de miastenia gravis como anti-AChR, anti-MuSK, anti-LPR4 que antiguamente no existían. ¿Se relaciona algunos de estos con algún perfil de paciente que hace unos años se veía que clínicamente eran diferentes a la mayoría y que su evolución era más agresiva?**

Actualmente, la detección del anticuerpo anti-MuSK sí que ayuda, ya que este perfil de pacientes no responde bien al tratamiento con Piridostigmina, tienen mayor frecuencia de crisis miasténicas y se asocian a clínica bulbar. Así, ayuda a prever situaciones, ya que se hace un seguimiento más estrecho y a la mínima que tengan un empeoramiento clínico, se escala el tratamiento, y se asocian inmunosupresores como el Rituximab. No obstante, en la práctica clínica los anti-MuSK son tan poco prevalentes que tampoco se puede decir que su determinación haya significado un cambio para diagnosticar ese perfil de paciente miasténico refractario al tratamiento o con una evolución más tortuosa, siendo la mayoría anti-AChR positivos.

**¿Con la incorporación de la cirugía robótica, has notado un mejor manejo preoperatorio (no hace falta suspender dosis de corticoides) en los pacientes en cuanto a su estabilidad clínica? En cuanto al postoperatorio, ¿cómo es la recuperación del paciente? ¿Se consigue la disminución de fármacos con buen control terapéutico?**

Siempre se intenta que no estén con dosis altas de inmunosupresión antes de la cirugía, por el riesgo de infección. No obstante, actualmente con la cirugía robótica se es más permisivo en poder mantener dosis mínimas de corticoides. Como en este hospital la cirugía torácica es de referencia, el paciente con miastenia gravis que se interviene, sigue un circuito en el que previamente se cita con neurología, ya que cualquier cirugía, aunque sea robótica puede desencadenar un empeoramiento clínico y así, se mantiene un seguimiento durante el pre y posoperatorio.

Además, actualmente si se observa que el paciente está sintomático, se le asocia inmunoglobulinas para evitar un empeoramiento de su estado basal prequirúrgico. En cuanto a la recuperación del paciente, es mucho más rápida y leve comparada con la cirugía abierta. Antes con las toracotomías, el panorama era mucho más complejo debido a la necesidad de la supresión de corticoides era necesaria y la agresividad de la intervención.

**¿La cirugía robótica ha modificado el tratamiento de mantenimiento del paciente miasténico?**

Es difícil valorar el beneficio cuantitativo de la cirugía con respecto a la disminución de los fármacos de mantenimiento, ya que se suelen intervenir en los primeros dos años tras el diagnóstico de miastenia, y es justo este periodo que te marca la agresividad clínica de la enfermedad, además de que, a la vez, en este periodo, se está ajustando todavía el tratamiento de mantenimiento en muchos pacientes. En general, se está evidenciando un menor riesgo de sufrir crisis miasténica y un requerimiento menor de dosis de inmunosupresión. No obstante, en un paciente determinado no se pueden observar estos cambios, ya que intervienen otras variables independientes de la cirugía, como la edad del paciente, la respuesta al tratamiento médico o la forma de presentación clínica.

**En cuanto a los nuevos tratamientos inmunosupresores como los biológicos ¿qué perspectiva tienes y cómo puede cambiar el tratamiento de la miastenia y los riesgos de la inmunosupresión?**

Parece que el Efgartigimod puede marcar un cambio significativo en la miastenia debido a su mecanismo de acción, el cual está relacionado con menos complicaciones infecciosas, ya que no inmunodeprime como los anteriores tratamientos biológicos. El ensayo clínico que se ha

realizado tiene muy buenos resultados de eficacia (16). Igual que el tratamiento con corticoides, se ha visto que el nuevo fármaco tiene efecto rápido y su introducción permitiría ahorrar la administración de prednisona. En contraste con el resto de los inmunosupresores, que habitualmente suelen hacer efecto a partir de 4-6 meses y se les tiene que asociar prednisona. También se está estudiando que, además de administrarse vía endovenosa, se pueda administrarse vía subcutánea, facilitando su administración domiciliaria.

Respecto al resto de tratamientos biológicos (anti-CD20, anti-complemento), los potenciales efectos adversos obligan a una vigilancia en prevención de infecciones e incremento de riesgo neoplásico.

**¿En cuanto al pronóstico de la enfermedad, crees que actualmente es menos agresiva que antes porque se diagnostican y se tratan de manera más precoz?**

En cuanto al pronóstico, con las nuevas terapias, hay que intentar facilitar a los pacientes que puedan hacer una vida lo más normal posible y más parecida a la que tenían antes del diagnóstico.

No se sabe si antes en las personas de edad avanzada no se sospechaba tanto, pero actualmente ha aumentado el diagnóstico de miastenia en esta edad, aunque no se sabe si realmente ha aumentado la prevalencia de la enfermedad.

#### *5.2.1.2. PAU RODRÍGUEZ TABOADA: SERVICIO DE CIRUGÍA TORÁCICA*

**Cuál es el abordaje quirúrgico actual que se emplea en cirugía torácica para timotimectomía y cuáles son sus ventajas y desventajas con respecto al resto de técnicas. ¿Cuál sería su experiencia personal en la introducción de la robótica?**

Actualmente realizamos la timotimectomía robótica, quitando la totalidad de la celda tímica, es decir, todo el compartimento de la glándula. La duración aproximada es de una hora. En cuanto a sus ventajas sobre la timotimectomía toracoscópica video asistida que se realizaba antes se encuentran:

Al tratarse de una cirugía mínimamente invasiva, los tiempos de estancia postquirúrgico se han reducido a menos de 24 horas. En el caso del paciente miasténico, se queda ingresado alrededor de 24h para vigilancia frente a una posible crisis miasténica. En contraposición, antes la duración del ingreso postquirúrgico era mínimo de 5-7 días debido a las complicaciones que generaba el propio abordaje.

La asistencia robótica nos permite llegar donde queramos y moverlo como si se tratara de nuestras propias manos por lo que el riesgo de lesión es mínimo. Previamente, al introducir los diferentes puertos en la cirugía laparoscópica, al tratarse de tubos rectos no articulados, para tener mejor campo visual corrías el riesgo de fracturar alguna costilla o de lesionar algún nervio o rama intercostal dado la rigidez de la pared torácica.

En resumen, si comparamos de forma retrospectiva con el abordaje laparoscópico video asistido, la robótica es claramente superior, tanto en resultados, tiempo de ingreso, complicaciones e incluso costes (si se tiene en cuenta el proceso terapéutico desde que se opera al paciente hasta el alta y el posible reingreso por complicaciones de la herida quirúrgica).

Por otro lado, ha cambiado radicalmente la preparación y adaptación del tratamiento del paciente para la cirugía. Con el abordaje abierto se intentaba que los pacientes fueran con dosis mínimas de corticoides por su asociación a problemas en la cicatrización (sobre todo la sutura de esternón) e infecciones, pero con el riesgo de descompensación miasténica. Ahora con la cirugía robótica mínimamente invasiva no es necesario reducir la dosis de corticoides.

No obstante, hay que recalcar que el equipamiento necesario para la cirugía robótica está formado por instrumentos complejos que requiere una formación especializada y acreditada para dar un buen uso de ella.

### **¿Qué formación se requiere para Cirugía robótica?**

Por un lado, existen centros especializados para cirugía experimental, y por otro están las empresas fabricantes de robots. Ambos son los que tienen las formaciones regladas para la acreditación de habilidades instrumentales en cirugía robótica. Así, la especialidad de cirugía torácica no te da la formación de robótica por sí misma, sino que requiere una formación específica.

### **¿Desde qué año aproximadamente se ha introducido la robótica en este campo?**

La cirugía robótica se inició en el 2017, siendo el Hospital Joan XXIII el primero en toda España en realizarla con el robot Da Vinci.

### **¿Cuál sería la incidencia de timectomías miasténicas al año? ¿Se realizan para otras patologías?**

Al año operamos aproximadamente 2-3 timomas miasténicos, por lo que hay más timomas por otras patologías que timomas por miastenia. De entre las resecciones de timomas sin miastenia, aproximadamente un 60% son realmente tumores de la glándula tímica (timomas y carcinomas) ya que, dada su localización, las punciones transtorácicas no se pueden realizar y cualquier

imagen compatible con timoma se opera y más tarde, se hace el diagnóstico mediante la biopsia de la pieza quirúrgica.

### **¿El paciente miasténico presenta mayor complejidad durante la cirugía y el periodo postquirúrgico?**

La complejidad del paciente miasténico se basa más en el riesgo de sufrir una crisis miasténica durante el periodo postquirúrgico que la propia operación. Así, lo que nos determina que una cirugía sea más compleja es el nivel de infiltración que hace el tumor en estructuras vecinas. En el caso de la miastenia nos encontramos con dos perfiles de pacientes:

En primer lugar y más frecuentemente se realiza la resección total de la glándula tímica por presencia de tumor. Dado que estos se asocian a una clínica neurológica determinada, el diagnóstico es precoz y se reseca el tumor en sus estadios iniciales, sin tampoco ver un tumor muy infiltrante. En cambio, en timomas o carcinomas no miasténicos se diagnostican en estadios avanzados por la compresión que provoca en las estructuras vecinas, convirtiéndose en resecciones más complejas por su gran tamaño e infiltración.

En segundo lugar, en algún caso muy concreto de paciente miasténico sin timoma y refractario al tratamiento, también se han realizado resecciones de la glándula, convirtiéndose en una cirugía mucho más sencilla.

#### *5.2.1.3. VANESSA BLÁZQUEZ ALCAIDE: SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA*

### **¿Cuáles son los criterios de ingreso en UCI para el paciente con miastenia gravis?**

En el caso de los pacientes con Miastenia gravis tenemos una estrecha comunicación con el equipo de Neurología. Cuando estos pacientes ingresan en planta lo que más nos preocupa es que puedan fracasar a nivel respiratorio. Así, en función de la sintomatología predominante tenemos dos vías de actuación:

En primer lugar, si predominan los síntomas bulbares como incapacidad para toser, disfagia, mal manejo de las secreciones o disfonías, se ingresa directamente en UCI por el alto riesgo de broncoaspiración.

En segundo lugar, si existe una debilidad generalizada nos guiaremos por la clínica y las espirometrías. En estos pacientes existe un riesgo de hipoventilación y por ello cuando existen signos de agotamiento o alteraciones en la espirometría se procede a la comunicación neuro-uci para preparar el ingreso precoz a UCI y planificar intubación orotraqueal electiva. Hay que recalcar que cuando un paciente utiliza la musculatura accesoria ya es tarde para la intubación

electiva y habrá que proceder a la intubación urgente, que es lo que se intenta evitar en todo momento por todas las complicaciones severas que conlleva intubar a un paciente cuando la debilidad muscular diafragmática está comprometida.

### **¿Cuáles son los criterios para la intubación?**

Más del 70% de los pacientes ingresado en UCI por crisis miasténica acaban intubándose. En el caso de síntomas bulbares habría una indicación directa para intubar al paciente. Por otro lado, cuando hay debilidad diafragmática se hace una monitorización estrecha del trabajo respiratorio donde tenemos en cuenta fundamentalmente tres valores:

- La capacidad vital (CV) con valor límite de 20ml/kg
- La presión inspiratoria máxima con valor límite de -30cmH<sub>2</sub>O
- La presión espiratoria máxima con valor límite de 40 cmH<sub>2</sub>O

Hay que tener en cuenta que estos valores son los de referencia y que siempre se ha de individualizar con cada paciente pues no es lo mismo un paciente anciano con comorbilidades, un paciente joven con valores basales precrisis normales, un paciente con sobrepeso o uno con bajo peso. Dicho esto, en caso de valores inferiores a los expuestos se prevé que habrá un fracaso ventilatorio a corto plazo y estaría indicado la intubación electiva.

### **¿Cuál es la duración media de la intubación y qué posibles complicaciones secundarias puede tener?**

La duración de la ventilación mecánica invasiva (VMI) depende fundamentalmente de la respuesta al tratamiento. Lo ideal sería extubarlos cuanto antes. El tipo de ventilación mecánica en estos pacientes no es diferente a la del resto, utilizando una ventilación protectora y óptima que necesite el paciente. Como no es una patología a nivel pulmonar, sino que la afectación es a nivel muscular no suelen haber problemas ventilatorios. La VMI nos ayuda mucho a que estos pacientes ventilen bien y se proteja la vía aérea. El problema que tienen es que se acomodan muy rápido al respirador y se produce una atrofia muscular diafragmática por desuso, por eso es muy importante que cuando estabilicemos al paciente y se tenga protegida la vía aérea, se inicien modalidades más activas como las ventilaciones espontáneas, para que el resto de los músculos sigan trabajando como si no tuviesen el respirador.

Si vemos que hay un fracaso terapéutico en un paciente que lleva 14 días en VMI y no se prevé una extubación en las siguientes 48-72horas, tampoco se suelen demorar las traqueostomías preventivas, ya que una intubación prolongada conlleva un mayor riesgo de infección y mayor dificultad para una extubación efectiva por la atrofia muscular.

### **¿Cuáles son las indicaciones de la ventilación mecánica invasiva (VMI) vs ventilación no invasiva (VNI)?**

La VNI no se recomienda en general, ya que provoca un retraso en la intubación y la aparición de más complicaciones. Para indicarla tendría que ser un perfil de paciente muy concreto, con una hipoventilación pura, leve clínica de debilidad y sin síntomas bulbares y, en estos casos, se prefiere poner oxígeno de alto flujo. Si lo ponemos sería más como terapia puente hacia la VMI ya que en realidad da una falsa seguridad al ver al paciente ventilando estable (el diafragma es un músculo que no opone resistencia y menos en un paciente miasténico) y en realidad puede estar enmascarando un deterioro progresivo de la musculatura y que cuando te des cuenta tengas que intubarlo de forma emergente por la propia debilidad o por el aumento de complicaciones (ej broncoaspiración) que conlleva poner en estos pacientes una VNI.

### **¿Qué tratamiento se pauta durante la estancia en la UCI?**

Durante el ingreso en planta se inicia un tratamiento con inmunoglobulinas durante 5 días con el fin de eliminar esos anticuerpos antirreceptores de acetilcolina. Además, se inicia tratamiento con glucocorticoides que inicialmente pueden empeorar el cuadro miasténico. Mientras se inicia la respuesta al tratamiento, es muy importante realizar una monitorización del trabajo respiratorio e intentar mantener al paciente estable.

En el caso de que el paciente ingrese en UCI, si hay refractariedad al tratamiento con inmunoglobulinas o un empeoramiento clínico o espirométrico sin mejoría, se procederá a la colocación de catéter central para iniciar plasmaféresis como tratamiento de segunda elección.

### **Desde tu punto de vista, ¿cuáles han sido los avances más significativos respecto a la sedación?**

El gran cambio en el pronóstico de estos enfermos ha sido el cambio de perspectiva en cuanto a la sedación. Actualmente siempre que sea posible intentamos tener al paciente con la sedación mínima eficaz que consiga tener al paciente confortable, despierto y colaborador. Con estos disminuimos el riesgo de delirium (que aumenta en un paciente sedado e inmovilizado) y por ende la demora de la extubación. Hay que tratar de hacer una analgesia combinada con AINEs, manejando la menor cantidad de opiáceos y menos todavía de sedantes. Ahora tenemos fármacos como la dexmetomidina con los que el paciente está confortable y sin afectar tanto el nivel de conciencia.

Para el equipo de UCI lo más difícil es el "Weaning", es decir, la transición progresiva de un soporte ventilatorio a la respiración espontánea cuando el paciente, además de tener un nivel de conciencia adecuado y reflejo de tos presente, es capaz de mantener un nivel de oxigenación

aceptable. El difícil manejo de esta fase se debe a que siempre suelen estar despiertos y colaboradores, pero cuando les quitas la presión positiva y los desconectas de la ventilación, superan bien las primeras horas, pero al cabo de las siguientes 6-8 horas ves que se empiezan a fatigar, observando un mayor trabajo respiratorio que muchas veces conlleva a reintubarlos de nuevo. A partir de aquí, en la mayoría suele preferirse una traqueostomía ya que es poco probable que estos pacientes tengan una mejoría notable con la VMI y se pueda proceder a una extubación exitosa.

Otro punto clave del cambio de paradigma es que al tener al paciente más consciente y colaborador se puede iniciar una rehabilitación precoz a las 24-48 horas del ingreso, lo que disminuye notablemente los días de intubación, así como la tasa de reintubación y la atrofia muscular por desuso.

#### *5.2.1.4. PATRICIA MÍNGUEZ BLASCO: SERVICIO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN*

##### **¿Qué papel juega el equipo de rehabilitación en la miastenia gravis?**

En primer lugar, asistimos en la parte más aguda (UCI, postoperatorio) con el tratamiento rehabilitador enfocado a la parte respiratoria mediante:

- Protocolo de movilización precoz
- Fisioterapia respiratoria. Si el paciente precisa ventilación mecánica se trabajará la coordinación de los movimientos y el drenaje de secreciones. En el momento que se retira la ventilación, y está más estable se iniciará la fisioterapia de potenciación con válvulas que hacen resistencia en la inspiración y espiración.

Posteriormente, se les acompaña durante todo el ingreso donde se va revalorando, se continua y se progresa el tratamiento en función de la evolución del paciente.

Previo al alta se realiza otra evaluación para adaptar el tratamiento ambulatorio. Si continua con disfagia, se vinculará a un comité y a logopedia, teniendo como objetivo volver a su estado basal.

Finalmente, el tratamiento ambulatorio se fundamenta en dos pilares:

- La revaloración del paciente para ir programando tandas de tratamiento con objetivos en escalada de reentrenamiento al esfuerzo.
- La educación del paciente (sobre todo por parte del terapeuta ocupacional) para encontrar el equilibrio entre actividad-reposo.

### **¿Cuál es la duración del tratamiento?**

El tratamiento siempre es individualizado, de hecho, no hay ningún protocolo terapéutico específico para la miastenia gravis, y en general se intenta realizar el tratamiento 1-2 veces por semana durante al menos 8-12 semanas. Además, se realiza educación al paciente para motivarlo, una vez finalizado el tratamiento rehabilitación, a seguir realizando los ejercicios diariamente por su cuenta. En el momento en el que se deja de fortalecer, se pierde el beneficio. Hay que motivar al paciente en sus autocuidados.

### **¿Cómo evaluáis la función deglutoria?**

La **evaluación de la fuerza lingual** clásica del paciente se puede medir de forma subjetiva poniendo resistencia (por ejemplo, un palo) o directamente según lo que cuenta el paciente sobre su fatiga a la hora de comer y la duración de las comidas. Por otro lado, si se tienen aparatos específicos como el YOP, objetivaremos la fuerza lingual, midiendo la fuerza de presión anterior y posterior, lo cuales se relacionan con la fatiga durante las comidas y con la fuerza de propulsión.

La **evaluación de la deglución y diagnóstico de disfagia** se realizan mediante los TESTS DE DEGLUCIÓN:

- Endoscopia de la deglución: se introduce un endoscopio por la nariz hasta la parte posterior de la garganta y a continuación se le da de comer al paciente de las tres consistencias y se observa en directo el paso de estos alimentos por la garganta y como lo traga.
- Videofluoroscopia de deglución: realizada juntamente con rayos, se valora el proceso de la deglución mediante la ingesta por el paciente de un contraste radio-opaco con un volumen y textura conocido, es decir, las mismas consistencias que en la endoscopia, pero con contraste. Esta exploración es registrada y analizada de forma diferida para obtener unos resultados en cuanto a las características de la deglución y los diversos problemas que se producen en el enfermo.

Estas pruebas de volumen-viscosidad nos informan si la deglución es segura y eficaz. Si es así, se puede empezar la dieta con unas consistencias restrictivas y homogéneas, y según respuesta, se progresará hacia otras consistencias. Si la prueba sale alterada, se recomienda hacer un estudio instrumental de la deglución más amplio aprobándolo previamente en el comité de disfagia. El objetivo es evitar broncoaspiraciones.

## 5.2.2. ENTREVISTAS A PACIENTES CON DIFERENTE PERFIL DE MIASTENIA

### 5.2.2.1. *PACIENTE MUJER DE 31 años CON MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA REFRACTARIA AL TRATAMIENTO*

Nuestra primera paciente es una mujer de 31 años con miastenia gravis seropositiva con anticuerpos anti-AChR y refractaria al tratamiento. No presenta otro antecedente médico de interés. A los 18 años inició clínica de debilidad de las manos, con una generalización de los síntomas, asociando debilidad generalizada, diplopía y disfagia y empeoramiento clínico progresivo.

Cuando inicio la clínica, nuestra paciente vivía en Marruecos, su país de origen. Tuvo que abandonar los estudios por la fatiga e incapacidad que sentía al realizar cualquier actividad y sin entender qué le estaba pasando. Al cabo de un año se mudó a España, donde fue diagnosticada de miastenia gravis, realizándose todas aquellas pruebas necesarias como la determinación de anticuerpos, EMG y TAC mediastínico.

La paciente nos cuenta el cambio de vida que ha sufrido debido a la enfermedad y el miedo que le ocasionaba, sobre todo antes de ser diagnosticada. Al preguntarle sobre qué cambios ha tenido que hacer a causa de su enfermedad en su rutina, nos cuenta como ahora tiene que medir y planificar a lo largo del día el esfuerzo que realizará para no fatigarse antes de tiempo. Además, también hay que tener en cuenta que su fatigabilidad depende del día del mes en el que se encuentre, ya que el tratamiento con inmunoglobulinas es mensual y, a finales de mes, los síntomas se exacerban con un peor manejo de la enfermedad y en consecuencia, mayor restricciones en su día a día.

Por otro lado, está muy agradecida de haber podido tener al abasto un Sistema de Salud como el de España, el cual cuenta con el manejo diagnóstico y terapéutico más actual que por desgracia en su país de origen no hubieran podido ofrecerle. Pero sobre todo se la ve realmente feliz y tranquila contándonos como su marido la ha acompañado durante todo el curso de su enfermedad, ha puesto un gran interés en su enfermedad y bienestar mental, además de ayudarle a realizar las tareas o actividades que sin él no hubiese podido llevarlas adelante debido a la miastenia.

La paciente refiere cómo con la mayoría de los medicamentos ha logrado mejoría clínica pero que no ha podido mantenerlos por sus efectos adversos. Dentro del tratamiento de mantenimiento, la azatioprina se le retiró por efecto adverso hepático, el Metotrexato por deseo gestacional, la ciclosporina por ineficacia, hipertricosis y alteración de la función renal; y el Rituximab no le ocasionó efectos adversos, pero no tuvo una mejoría clínica a pesar de los niveles

de CD19 bajos (objetivo terapéutico de laboratorio alcanzado). Dentro del tratamiento en fase aguda, las inmunoglobulinas le provocaron una meningitis aséptica y los corticoides, síndrome de Cushing. Actualmente no ha conseguido suspender el tratamiento con corticoides por reagudización de la clínica y está pendiente del inicio de tratamiento de una nueva diana terapéutica, el Efgartigimod.

Por otro lado, se le intervino mediante timectomía selectiva endoscópica en 2011 por hiperplasia tímica. Antiguamente, el preoperatorio se precisaba una reducción de corticoides para evitar complicaciones, ya que los corticoides aumentaban el riesgo de infección de la herida quirúrgica y enlentecían su cicatrización, lo que conllevó a una exacerbación de la enfermedad debido a la bajada de los corticoides por el tipo de abordaje. Estuvo un mes ingresada después de la cirugía, presentando sobreinfección respiratoria y crisis miasténica que precisó de Inmunoglobulinas, con su consiguiente efecto adverso, y finalmente plasmaféresis.

En el contexto de mujer en edad fértil: debido a problemas ajenos a la enfermedad, la paciente inició terapia hormonal para quedarse embarazada por fecundación in vitro. En su caso, no presentó modificación de su enfermedad con el tratamiento concomitante hormonal. Durante el primer trimestre de gestación y en el postparto tuvo un empeoramiento clínico con debilidad generalizada, en contexto de infecciones urinarias que requirieron ingreso por reagudización con resolución después de tratamiento con plasmaféresis.

#### *5.2.2.2. ENTREVISTA A PACIENTE DE 67 AÑOS CON MIASTENIA GRAVIS PARANEOPLÁSICA*

La ptosis unilateral fue la clínica inicial de nuestro paciente. Dada la persistencia y variabilidad de la ptosis a lo largo del día decidió acudir a una cita con oftalmología en una clínica privada, en la cual, tras una exploración física sospecharon Miastenia gravis y se derivó al Hospital Joan XXIII. Se llevaron a cabo múltiples pruebas que confirmaron el diagnóstico, incluyendo un análisis de sangre que reveló anticuerpos anti-AChR positivos, un electromiograma patológico y un TC mediastínico con la presencia de un timoma maligno.

Tras preguntarle al paciente cómo vivió el diagnóstico de Miastenia Gravis asociada a un timoma maligno, cuenta el sentimiento de incerteza como impacto inicial que, gracias al acompañamiento de su familia y a la ayuda de los profesionales sanitarios fue disminuyendo a lo largo del proceso. Inició tratamiento con quimioterapia seguida de una intervención quirúrgica mediante cirugía robótica para resección de los implantes, escisión de la 11 y 12ª costilla por laparotomía y finalmente esternotomía media, desestimándose la resección de la neoplasia tímica por imposibilidad de control de la vena cava superior. Posteriormente recibió radioterapia.

Tras mantenerse estable clínicamente con Piridostigmina, al cabo de un año experimentó nuevos síntomas como diplopía y disfagia, lo que lo llevó finalmente a un ingreso por una crisis miasténica leve. Recibió tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides para estabilización de la fase aguda, y desde entonces ha estado en tratamiento con corticoides orales como mantenimiento, a pesar de los efectos secundarios notables como retención de líquidos, aumento de peso y somnolencia diurna que sumándose a una clínica de dolor postoperatorio residual y a la clínica de fatigabilidad dependiente de cuanta actividad física realice, le repercuten en las actividades diarias, en su trabajo y en su estado de ánimo. Actualmente refiere que gracias al tratamiento con corticoides se encuentra mejor.

Destaca como la familia, en este caso su mujer, también ha sufrido mucho durante el diagnóstico y proceso de la enfermedad, recalcando como la miastenia no afecta únicamente al paciente, sino que al entorno del paciente también. Está muy agradecido por la ayuda y acompañamiento de su familia, así como de todos los profesionales sanitarios que, durante la fase inicial de incerteza, y posteriormente con el proceso diagnóstico y tratamiento, le intentaron resolver cualquier duda existente y mantiene un seguimiento estrecho.

#### *5.2.2.3. ENTREVISTA A PACIENTE DE 73 AÑOS CON MIASTENIA GRAVIS OCULAR DE RECIENTE DIAGNÓSTICO*

Paciente hombre de 73 años, actualmente en estudio por clínica desde 31/12/23 por sospecha de miastenia gravis.

Nuestro paciente inició clínica progresiva de diplopía, dismasia, disfagia y disfonía que fluctuaba a lo largo del día, siendo más intensa al final del día. Finalmente acudieron a urgencias por el temor de que se pudiera deber a un ictus o tumor cerebral. En urgencias se le tranquilizó y explicó que los signos y evolución que había presentado orientaban hacia la sospecha de miastenia. Así, se inició tratamiento con Piridostigmina mientras se completaba el estudio.

No obstante, al cabo de una semana el paciente reingresó en contexto de crisis miasténica por empeoramiento de la disfagia y disartria. Se realizó RMN craneal, la cual descarto ictus de tronco cerebral, que era su temor inicial. Por otro lado, se llevó a cabo un electromiograma con resultado alterado, una analítica con anticuerpos anti-AChR positivos y un TC torácico que descartaba timoma. Así, se le explicó al paciente el diagnóstico de Miastenia gravis e inicio de tratamiento con corticoides asociado al Piridostigmina.

A partir de aquí, el paciente ha ido mejorando clínicamente de manera progresiva, habiendo de seguir una dieta adaptada para disfagia con espesantes.

Actualmente se encuentra asintomático gracias al tratamiento con Piridostigmina a demanda y corticoides. No obstante, sí que ha presentado efectos adversos de la prednisona como aumento de apetito, irritabilidad, temblor e insomnio. Nuestro paciente se encuentra en una fase de la enfermedad en la cual nos cuenta como está empezando a conocer los síntomas, que cosas los agravan o a planificarse más las fuerzas para evitar la fatigabilidad. Sí que es cierto que anteriormente al inicio de los síntomas, nuestro paciente salía a caminar a diario, iba en bicicleta y cuidaba de su jardín y actualmente ha restringido su actividad a paseos más cortos y cuidar el jardín y descansando en el sillón cuando lo necesita.

Así, nos cuenta también que cada vez se recupera más rápidamente y se encuentra mejor, por lo que el siguiente escalón será valorar introducir la azatioprina como inmunosupresor ahorrador de corticoides.

## 6. DISCUSIÓN

En la Miastenia gravis, el tratamiento farmacológico es una de las principales modalidades terapéuticas utilizadas y, gracias a los avances médicos, existe una gran variedad de líneas terapéuticas que han conseguido una mejoría notable en el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. Los fármacos anticolinesterásicos, como la Piridostigmina, son el tratamiento de primera línea y han demostrado ser efectivos para controlar los síntomas de debilidad, sobre todo en los subtipos con anticuerpos anti-AChR positivos y seronegativos. Por otro lado, se han ido desarrollando los tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores para los casos que no haya habido un buen control sintomático y para el tratamiento agudo durante exacerbaciones y/o crisis miasténica. Por ello, para determinar el mejor manejo es necesario individualizar el tratamiento según las características de cada paciente y evaluar regularmente la respuesta terapéutica. En futuras investigaciones, se sugiere seguir explorando nuevas opciones terapéuticas, como inmunomoduladores, para mejorar aún más los resultados en el tratamiento de esta enfermedad autoinmune.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, la timectomía es considerada un tratamiento efectivo y beneficioso desde el siglo XX con una clara mejoría en perfiles clínicos específicos de Miastenia gravis. Así, se sigue avanzando tecnológicamente en este campo y muchos centros disponen actualmente de cirugía robótica, siendo el Hospital Joan XXIII el primer hospital de España en implantar este tipo de abordaje. Con ella, se ha conseguido claras ventajas sobre la técnica abierta. En la fase preoperatoria ya no sería necesario suspender el tratamiento con corticoides, por lo que se consigue una disminución significativa del riesgo de exacerbación clínica que puede provocar el cambio de pauta previo a una intervención. Además, en la fase postoperatoria se ha

conseguido menor estancia hospitalaria, pérdidas hemáticas, tasas de complicación, de mortalidad e incluso de costes si se tiene en cuenta el proceso terapéutico postquirúrgico hasta el alta y el riesgo de reingresar por complicaciones de la herida quirúrgica. No obstante, se requiere una formación y acreditación especializada para utilizar este tipo de tecnología y, además, ampliar las investigaciones sobre esta nueva técnica y determinar si también puede haber diferencias en cuanto a los resultados y a la remisión completa de la enfermedad. Además, sería interesante estudiar los resultados de la timectomía en los diferentes perfiles de anticuerpos en pacientes con miastenia gravis no timomatososa, ya que actualmente solo hay evidencia de beneficios en los pacientes anti-AChR positivos.

En cuanto a la fisioterapia respiratoria, su importancia radica en su capacidad para mejorar la función pulmonar y maximizar la capacidad respiratoria de los pacientes, lo que a su vez mejora la calidad de vida y reduce las complicaciones respiratorias asociadas con la enfermedad. A través de técnicas y ejercicios específicos, la fisioterapia respiratoria en miastenia gravis puede fortalecer los músculos respiratorios, mejorar la movilización de las secreciones pulmonares y prevenir la debilidad y el colapso de los músculos respiratorios. Intervienen desde la fase aguda de exacerbación y crisis miasténica, durante su recuperación mantienen una rehabilitación activa y desde el ambulatorio, proporcionándoles herramientas para manejar y controlar los síntomas respiratorios asociados con esta enfermedad neuromuscular.

Por otro lado, cabe destacar los avances significativos respecto al pronóstico en la evolución del paciente durante una crisis miasténica. El cambio de perspectiva hacia la sedación mínima eficaz ha permitido que la transición progresiva de un soporte ventilatorio a la respiración espontánea, también conocido como “Weaning” sea más precoz y con una menor tasa de complicaciones y recaídas.

En cuanto al manejo de los pacientes con miastenia gravis refractaria, es complicado y es necesario definir mejores marcadores clínicos y serológicos para la identificación precoz de este subgrupo de pacientes, ya que estos podrían beneficiarse de nuevas y futuras estrategias terapéuticas.

## 7. CONCLUSIONES

Esta revisión bibliográfica me ha permitido observar desde una perspectiva histórica cómo ha evolucionado, por un lado, el tratamiento farmacológico y, por otro, como los avances médicos y biotecnológicos han cambiado de manera significativa el manejo de la Miastenia Gravis, así como la calidad de vida de los pacientes.

Con este Trabajo de Fin de Grado he podido observar como las características clínicas de los pacientes con Miastenia gravis y el cambio de paradigma en cuanto al diagnóstico y tratamiento se reflejan en cada una de las entrevistas realizadas en el trabajo de campo.

La Miastenia Gravis como su nombre indica, puede causar graves repercusiones en la salud de los pacientes y, por ello, cabe recalcar la importancia del trabajo multidisciplinar de los profesionales sanitarios y los avances en nuestro sistema de Salud Pública, que permiten que el paciente pueda superar las crisis miasténicas y presentar una buena evolución clínica.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arancibia D, Til G, Carnevale C, Tomas M, Mas S. Miastenia gravis: Un diagnóstico diferencial importante a la hora de evaluar a un paciente con sintomatología ORL. Caso clínico. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. 2014;74:57-60.
2. Cortés E, Illa I, Álvarez R, Díaz J, Gallardo E, Querol L, et al. Diagnòstic i tractament de la Miastènia Gravis. Guies mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia 2020.
3. Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. Frontiers in Immunology. 2020; 11(212).
4. Nguyen T, Phan CL, Supsupin E, Sheikh K. Therapeutic and Diagnostic Challenges in Myasthenia Gravis. Neurologic Clinics. 2020; 38: 577–90.
5. Farrero E, Egea CJ, Fernando Masa J, Servera E, Antón A, Almaraz MJ, et al. Recommendations of SEPAR Guidelines for the Management of Respiratory Complications in Patients With Neuromuscular Disease. Arch Bronconeumol.2013; 49(7):306–313.
6. Young C, McGill SC. CADTH Health Technology Review Rituximab for the Treatment of Myasthenia Gravis: A 2021 Update. Canadian Journal of Health Technologies. 2021;1(4).

7. Miastenia grave - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [citado 2024 Mar 8]. Disponible en:<https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/myasthenia-gravis/symptoms-causes/syc-20352036>
8. Estephan EdP, Baima JPS, Zambon AA. Myasthenia gravis in clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr.*2022;80(5):257–265.
9. Vives i Morell J, Belda J. Fisioterapia respiratoria en pacientes con Miastenia Gravis. 2022.
10. Ficha técnica Prednisona. Kern Pharma. Mayo 2021.
11. Ficha técnica Imurel. Teofarma S.r.l. Junio 2021.
12. Ficha técnica Mabthera. Roche GmbH. Junio 2008
13. Ficha técnica Plangamma. Instituto Grifols. Marzo 2020
14. Valdivia JP, Ortega M. Crisis miasténica en UCI. Artículo de revisión:*Rev Chil Med Intensiv.* 2021;36(2):87–93.
15. Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. An update on myasthenia gravis. *Semergen.* 2018;44(5):351–354.
16. Ficha técnica Vyvgart. Argenx BV. Agosto 2022.
17. Jorquera J, Escobar JL, Pérez JA, Cavalla C, Oyarce R. Evaluation of effectiveness of thymectomy as a treatment for Myasthenia Gravis. *Rev Cir.*2023;75(6):433–438.
18. Milanés-Armengol A, Molina-Castellanos K, Pino-Mas J, Milanés-Molina M, Ojeda-Leal Á. Una mirada actual a la miastenia gravis. *Medisur [revista en Internet].* 2020;18(5):11
19. Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR, Sheers N, Mellies U, Gonzales-Bermejo J, et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: A state of the art review. *Respiratory Medicine.* 2018;136:98-110.
20. Garcia-Garcia J, Díaz-Maroto I, Martínez-Martín A, Pardal-Fernández JM, Segura T. Descripción de una serie de casos con miastenia gravis refractaria. *Neurología.*2023; 38:256–261.

**TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR**


L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

**ENSENYAMENT:** Grau

de Medicina

**NOM DE**

**L'ALUMNE:** Lara Díez

Grau

**TÍTOL DEL**

**TREBALL:** Miastenia

Gravis; Enfoque

multidisciplinar

<b>SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)</b>	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	10
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	10
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	10
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	10
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	10
<p><u>Comentaris del tutor si s'escau</u></p> <p>L'estudiant ha mostrat excel·lent iniciativa i capacitat de planificació de les diferents etapes del treball. Ha estat proactiva en participar en pràctiques de neurologia, neurofisiologia i fisioteràpia respiratòria per a una millor comprensió de la patologia en estudi. Ha estat atenta a la formació per part de la tutora vers la capacitat de síntesi i l'ús de llenguatge tècnic, sent capaç al final del treball, d'elaborar el resum, la discussió i les conclusions de forma autònoma.</p>	
<b>MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)</b>	<b>10</b>

**AVALUACIÓ:**

FAVORABLE

NO FAVORABLE

**AUTORITZA** a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV\*?

SI

NO

\* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables

**NOM I SIGNATURA DEL TUTOR\*\*:**

Tarragona, a 31 de maig de 2024

## **ANEXO 2:** **DICTAMEN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

**FRANCESC XAVIER SUREDA BATLLE**, Secretario del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del IISPV da fe de los acuerdos aprobados con el visto bueno de **JOSEP MARIA ALEGRET COLOMÉ** que preside la reunión.

Este Comité, en su reunión de fecha **25/04/2024** acta número **004/2024** se ha evaluado y decidido emitir **Informe Favorable** para que se realice el estudio titulado:

**“Miastenia gravis, enfoc multidisciplinar”**

**Código:** TFGMG

**Versión Protocolo:** Versió: 2 data: 08/05/2024

**Versión H.I.P. y Consentimiento Informado:** Versió 2 de 08/05/24

**Promotor:** INVESTIGADOR

**Ref. CEIM:** 119/2024

### **CONSIDERA QUE:**

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

Este comité **acepta** que dicho estudio sea realizado en:

**Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona por MAÑÉ MARTÍNEZ, MARIA ALBA del Servicio de Neurología**

*En el caso que se evalúe algún proyecto en el que participe como investigador/colaborador algún miembro de este comité, se ausentará de la reunión durante la discusión del estudio.*

La composición actual del CEIm del Instituto d'Investigació Sanitària Pere Virgili es la siguiente:

### **Presidente**

**Dr. Josep M<sup>a</sup> Alegret Colomé**  
Cardiólogo. Salut Sant Joan de Reus-Baix Camp.

### **Vicepresidente**

**Dra. Maria Teresa Auguet Quintilla**

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Joan XXIII. Representante de la Comisión de Investigación.*

**Secretario**

**Dr. Francesc Xavier Sureda Batlle**

*Profesor Titular de Farmacología. Universitat Rovira i Virgili.*

**Vocales**

**Sra. Mònica Cots Morenilla**

*Unidad de Atención Usuario. Hospital Universitari Joan XXIII.*

**Dr. Joaquín Escribano Súbias.**

*Médico del Servicio de Pediatría. Representante de la Comisión de Bioética Asistencial. Salut Sant Joan de Reus-Baix Camp.*

**Dra. Gemma Flores Mateo**

*Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Xarxa Santiarria Santa Tecla*

**Sra. Elisabet Galve Aixa**

*Delegada en Protección de Datos del IISPV*

**Sra. M. Mar Granell Barceló**

*Abogada i Asesora Jurídica del Comitè.*

**Dra. M. Francisca Jiménez Herrera**

*Profesora Titular Universitaria Departamento Enfermería. Universidad Rovira i Virgili*

**Dr. Jesús Miguel López-Dupla**

*Servicio de Medicina Interna Hospital Universitari Joan XXIII*

**Dr. Jordi Mallo Mirón**

*Catedrático de Farmacología.*

**Dr. Donis Mas Rosell**

*Medicina Psiquiatria - Institut Pere Mata.*

**Dra. Montserrat Olona Cabezas**

*Medicina Preventiva i Epidemiologia. Hospital Universitari Joan XXIII*

**Dra. M<sup>a</sup> Angels Roch Ventura**

*Farmacia Hospitalaria Hospital Universitari Joan XXIII*

**Sra. Isabel Rosich Martí**

*Farmacèutica Atención Primaria*

**Dr. Xavier Ruiz Plazas**

*Urología. Hospital Universitari Joan XXIII.*

**Sra. Meritxell Torres Paisal**

*Delegada Protección de Datos - IISPV*

**Sra. Mercè Vilella Papaseit**

*Representante de la Sociedad Civil*

Firma **Francesc Xavier Sureda Batlle** -  
DNI 38088115T (TCAT)

Firmado digitalmente por Francesc Xavier Sureda Batlle - DNI 38088115T (TCAT) Fecha: 2024.05.13 14:52:17 +02'00'

**Dr. Francesc Xavier Sureda**

Secretario CEIm IISPV