

III.- PLANTEAMIENTO

De todo lo expuesto hasta este momento se puede decir que la Miastenia Gravis (MG) es con toda probabilidad la “mejor desconocida” de las enfermedades autoinmunes jugando un papel cardinal en su desarrollo las alteraciones patológicas del timo. Dentro del espectro de las alteraciones patológicas de la glándula tímica asociadas a la enfermedad miasténica están los Timomas (un 10% de los pacientes con MG presentan un timoma). Los timomas son entidades de considerable interés, dada la variabilidad de sus manifestaciones iniciales, enfermedades asociadas, desarrollo y pronóstico. Estudios iniciales se centraron en definir las características histopatológicas de estos tumores, básicamente para diferenciarlos de otras tumoraciones tímicas (carcinoide tímico, carcinoma, tumores de células germinales y linfomas). Posteriormente se intentaron buscar hallazgos microscópicos que ayudasen a determinar un pronóstico en su desarrollo biológico. La literatura en los últimos treinta años está llena de trabajos, que indican alguna circunstancia anatomopatológica que puede ser usada para predecir el desarrollo de los timomas (Bernatz y col. , Rosai-Levin y col. , Etc.). Adicionalmente, otros trabajos intentaron dilucidar las propiedades inmunológicas de las células de los timomas, para conocer mejor el funcionamiento de los mismos.

Más tarde, sin embargo, otros autores llegaron a la conclusión que la impresión por parte del cirujano de la invasividad macroscópica del tumor era primordial en el establecimiento de un pronóstico (Bergh y col. , Wilkins-Castleman y col). Después de esto, Masaoka y col. hallaron que era difícil la evaluación macroscópica de la invasividad, siendo complicado distinguir invasividad tumoral de fibrosis, por lo que añadieron el análisis microscópico de los bordes de la pieza operatoria a la valoración subjetiva por parte del cirujano. Se estableció entonces como factor predictivo el grado de invasividad macro y microscópica del tumor.

Mucho más reciente, en la década de los 80, Marino y Müller-Hermelink postulan la que se puede considerar última aportación en la predicción del pronóstico de los timomas. Propusieron un sistema de clasificación que divide los tumores en función del área del timo de la cual derivan (corteza, medula o mixtos), estableciendo una correlación entre la anatomía patológica y el pronóstico independientemente del estadio de invasividad tumoral.

En la práctica diaria observamos que el comportamiento, la respuesta al tratamiento y la evolución de los timomas no es homogéneo. Son múltiples los factores que pueden influir en el desarrollo del proceso. Al médico habitualmente se le solicita el establecimiento de un pronóstico individualizado sobre la evolución de la enfermedad. Para poder realizar éste pronóstico, el médico debe emplear el mayor número de factores que puedan influir en la evolución, y aplicar el valor relativo de cada uno de ellos en el resultado final.

La relación entre el timoma con su grado de invasividad, así como con las diferentes clasificaciones histológicas a la hora de intentar establecer un pronóstico sobre el desarrollo biológico del tumor, es un hecho ampliamente recogido en la literatura. Sin embargo, ninguno de estos trabajos ha sido aceptado de manera rotunda por la comunidad médica.

Unos están a favor de las clasificaciones histológicas y otros a favor de los estadios de invasividad.

Por otra parte el timoma se asocia con diferentes síndromes paraneoplásicos, de los cuales el más frecuente es la Miastenia Gravis. Clásicamente, se dice, que esta enfermedad evoluciona de forma tórpida cuando se asocia al timoma, pero tampoco hay un consenso unánime al respecto de cuales son los factores (ni clínicos ni histológicos) que puedan pronosticar una mejor o peor evolución de la Miastenia cuando se asocia a un timoma.

Especialmente interesados por la enfermedad Miasténica, se crea en el Hospital Vall d'Hebrón una unidad para el estudio y tratamiento de la misma. Esta unidad ha sido dirigida desde sus inicios por el Dr. José María Ponseti Bosch y especialmente impulsada por los profesores Gómez Pérez y Balibrea Cantero.

La oportunidad personal de tener acceso a una amplia serie de timomas con Miastenia Gravis asociada tratados en la Unidad a lo largo de 33 años, así como el hecho de intentar analizar que factores predecirán mejor el desarrollo biológico de esta entidad, motiva la realización del presente trabajo.

*** Objetivos:**

En una serie retrospectiva de pacientes afectos de timoma y Miastenia Gravis, los objetivos propuestos son los siguientes:

1. Analizar la evolución clínica de los timomas con Miastenia Gravis asociada intervenidos en la Unidad.
2. Evaluar los factores que puedan influir en la supervivencia de los pacientes con timoma y Miastenia Gravis asociada intervenidos en la Unidad.
3. Evaluar los factores que puedan influir en la evolución de la Miastenia Gravis asociada a un timoma. Tanto clínicos como histológicos, haciendo especial énfasis en las diferentes clasificaciones histológicas.
4. Evaluar los factores que puedan influir en la evolución del Timoma. Tanto clínicos como histológicos, haciendo especial énfasis en las clasificaciones histológicas.

IV.-PACIENTES Y METODO

1. - PACIENTES

1.1. - PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES.

Constituyen la base de este estudio los pacientes atendidos en la Unidad de Miastenia Gravis del Servicio de Cirugía General del Hospital General de la Vall d'Hebrón.

La Ciudad Sanitaria de la Vall d'Hebrón es un centro de tercer nivel. Los pacientes que se incluyen en este estudio han sido enviados a la Unidad de Miastenia Gravis no solo de Cataluña, sino también del resto del estado español. La unidad constituye un virtual centro de referencia de esta enfermedad.

1.2. - CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Se han incluido en este estudio todos los pacientes que han cumplido los siguientes criterios:

2.1. - Pacientes intervenidos en la Unidad de Miastenia Gravis del Hospital General de la Vall d'Hebrón durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 1967 y el 31 Marzo del 2000 con el diagnóstico previo a la intervención de Miastenia Gravis más Timoma.

2.2. - Pacientes intervenidos de timectomía en la Unidad de Miastenia Gravis del Hospital General de la Vall d'Hebrón durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 1967 y el 31 Marzo del 2000, con un diagnóstico previo de Miastenia Gravis sin Timoma, pero en los cuales el análisis anatomopatológico del timo extirpado demuestra la existencia de un Timoma.

1.3. - CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se han excluido de este estudio todos los pacientes intervenidos en la Unidad de Miastenia Gravis durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 1967 y el 31 de Marzo del 2000 con el diagnóstico preoperatorio de Miastenia Gravis más Timoma, pero en los cuales el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica extirpada no confirma la presencia de un Timoma.

2. - METODO

2.1.- PROTOCOLO DIAGNÓSTICO GENERAL.

La serie utilizada en este estudio ha sido una serie histórica. Las pruebas utilizadas para el diagnóstico no se han aplicado de manera uniforme en todos los casos. Es decir, hay pruebas que han sido abandonadas por quedar obsoletas con el tiempo y otras que se han ido añadiendo al arsenal diagnóstico a medida que han pasado los años de evolución de la Unidad.

El protocolo diagnóstico se ha basado en dos partes diferenciadas:

- a) Diagnóstico de la Miastenia Gravis.
- b) Diagnóstico del Timoma.

En ninguno de los dos procesos el diagnóstico se ha fundamentado en la existencia de un signo o un síntoma patognomónico o en el resultado de una prueba diagnóstica única. Ha sido el resultado del estudio del paciente por diferentes vías, así como la convergencia de diferentes hallazgos. Tal como se expresa en la tabla 25 y figura 11.

MIASTENIA GRAVIS	TIMOMA
HISTORIA CLINICA EXPLORACION FISICA PRUEBAS DIAGNOSTICAS PRUEBAS INMUNOLOGICAS PRUEBAS ELECTROFISIOLOGICAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	HISTORIA CLINICA EXPLORACION FISICA PRUEBAS INMUNOLOGICAS PRUEBAS RADIOLOGICAS ANATOMIA PATOLOGICA
MIASTENIA GRAVIS Y TIMOMA	

Tabla 25. Protocolo diagnóstico de Miastenia Gravis y Timoma.

2.2. - PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DE LA MIASTENIA GRAVIS. (Fig 12)

2.2.1. – Historia clínica

La anamnesis del paciente ha investigado los síntomas y signos típicos de la miastenia gravis. Estos síntomas y signos dependen de los grupos musculares afectados y presentan de forma característica:

- Variación horaria: fluctuación de los síntomas de hora en hora.
- Fatigabilidad muscular anormalmente precoz cuando se realiza un ejercicio físico.
- Aumento de la fatigabilidad cuando se realiza un ejercicio repetitivo.
- Recuperación con el reposo.

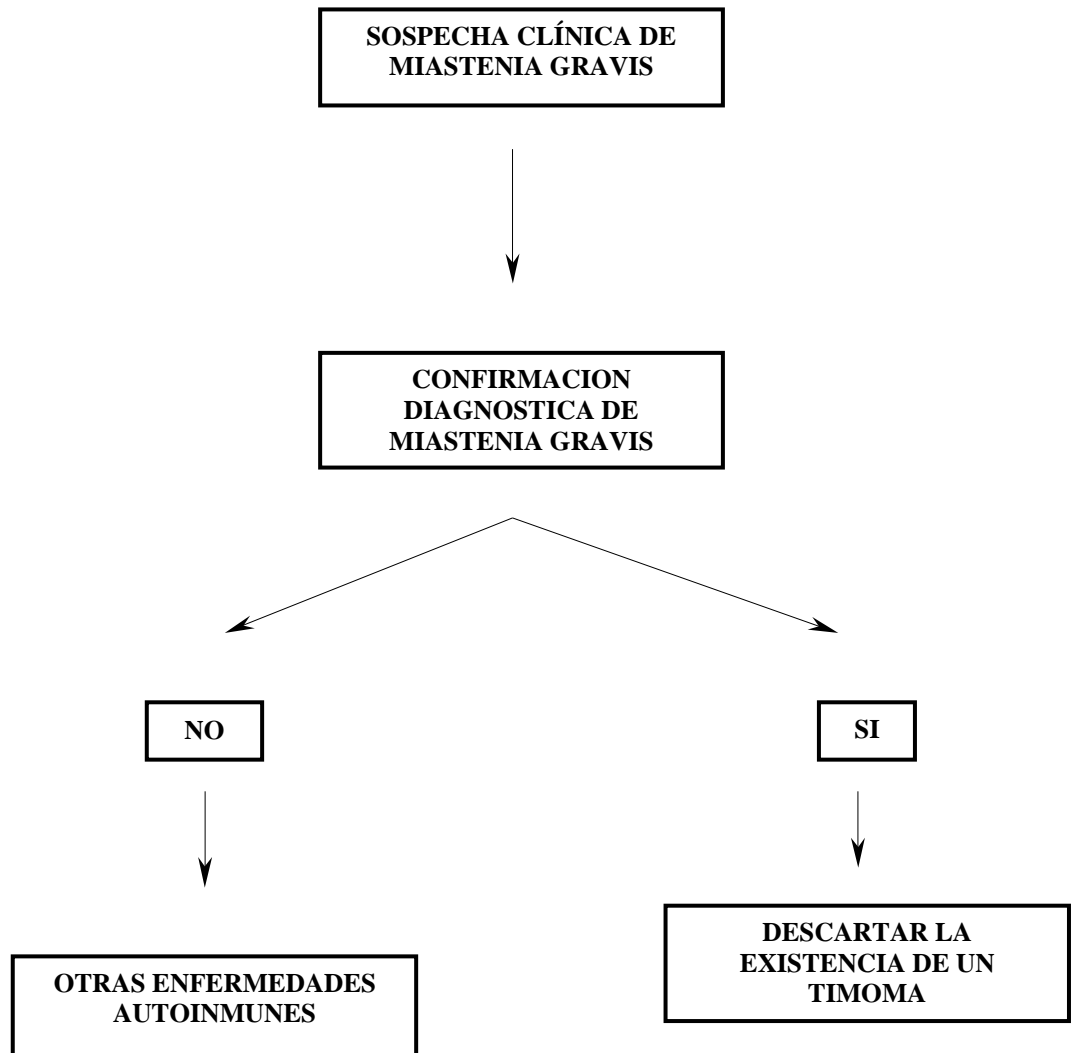
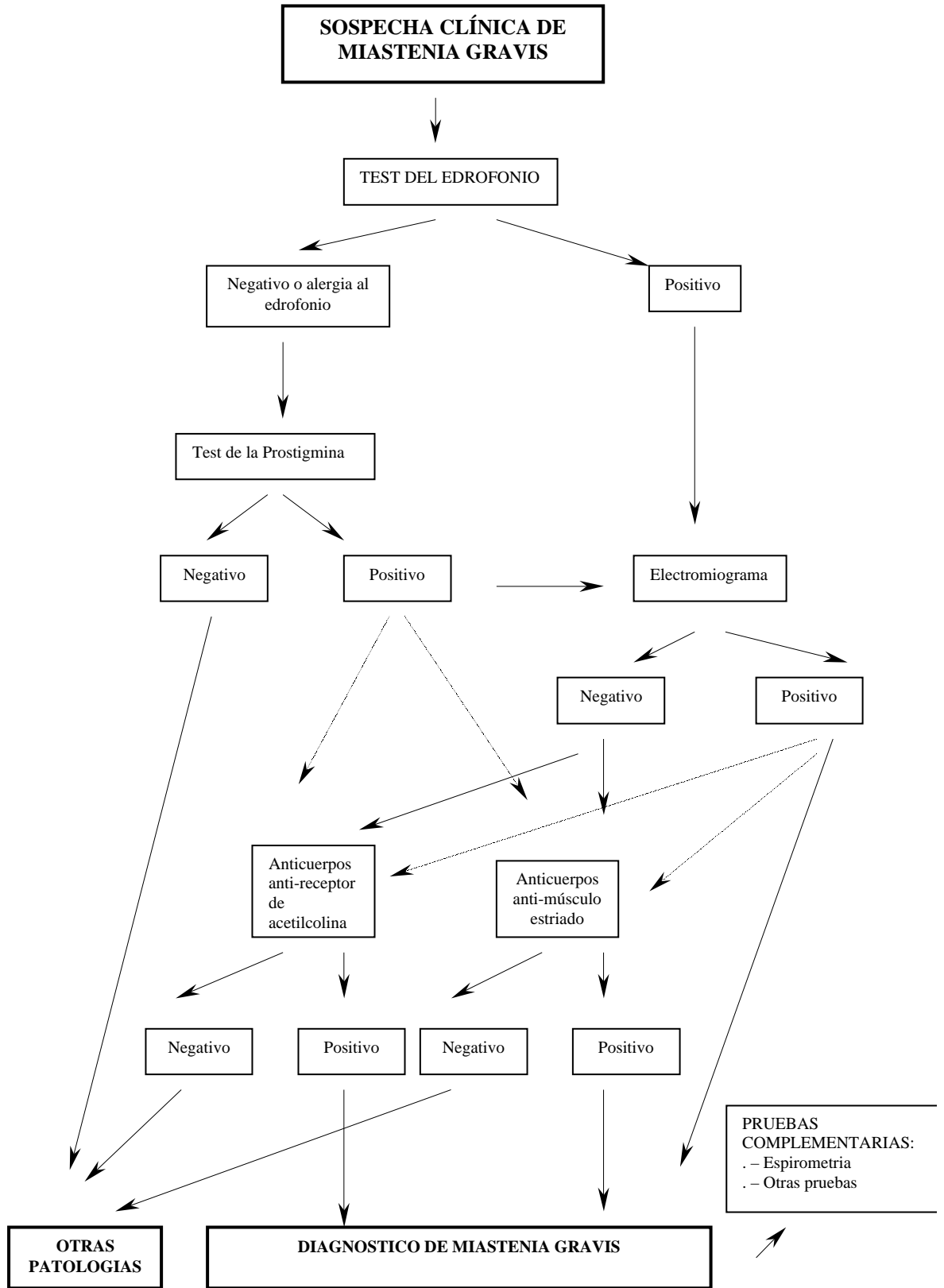


Figura 11. Algoritmo del diagnóstico de la Miastenia Gravis y el Timoma.

Figura 12. Algoritmo diagnóstico de la Miastenia Gravis.



Se han estudiado los signos y síntomas más frecuentes en la Miastenia Gravis. Tabla 26.

GRUPO MUSCULAR	SINTOMAS QUE REFIERE EL PACIENTE
Ocular y extraocular	Diplopia, ptosis palpebral, oftalmoplegia, bilateral, asimétrica
Extensores del cuello	Dificultad en mantener la cabeza erguida
Músculos bulbares	Disartria, disfagia, ahogo con alimentos y secreciones
Cara	Perdida de expresión facial, labios en eversión, dificultad para silbar
Mandíbula	Caída del maxilar
Paladar	Regurgitación nasal de líquidos, habla hipernasal de escaso volumen
Lengua	Disartria
Deltoides	Dificultad en la abducción de extremidades superiores, dificultad para peinarse
Triceps y biceps	Dificultad en la flexo-extensión de las extremidades superiores, dificultad de levantar objetos repetidamente
Psoas	Dificultad para la deambulación, subir escaleras
Cuadriceps	Dificultad para la deambulación y para la extensión de las extremidades inferiores, subir escaleras, caminar o correr
Diafragma	Disnea de ejercicio leve o moderado o incluso en reposo

Tabla 26. Síntomas y signos más característicos de la Miastenia gravis.

La anamnesis ha recogido también la existencia o no de familiares afectos de Miastenia Gravis y la existencia o no en cada paciente de alguna enfermedad asociada diferente de la Miastenia Gravis, tal como se define en la tabla 27.

	DEFINICION
ANTECEDENTES FAMILIARES	Familiares de diferentes grados que presentaron Miastenia Gravis
ANTECEDENTES PERSONALES	DEFINICION
Hipertiroidismo	Cuadro clínico típico, con alteración típica de hormonas tiroideas y TSH.
Hipotiroidismo	Cuadro clínico típico, con alteración típica de hormonas tiroideas y TSH.
Diabetes Mellitus	Concentración de glucosa en plasma venoso > 140mg/dl cuando menos en dos ocasiones distintas. En ayunas.
Neoplásias no tímicas	Neoplásias aparecidas en otra parte de la economía y documentadas histologicamente.
Ulcus péptico	Lesión ulcerosa duodenal o gástrica documentada por fibrogastroscofia. En la ulcera gástrica se ha excluido malignidad mediante biopsia.
Artritis reumatoide	Criterios de la Asociación Norteamericana contra el reumatismo.
Dermatomiositis	Cuadro clínico típico, EMG típico, elevación de la CK del suero y una biopsia muscular diagnóstica.
Lupus eritematoso sistémico	Criterios de la Asociación Norteamericana contra el reumatismo.
Colitis ulcerosa	Cuadro clínico típico, afectación de colon característica, biopsia compatible
Otras	Definido por las características de cada enfermedad concreta

Tabla 27. Enfermedades asociadas más comunes en la Miastenia Gravis.

2.2.2. – Exploración física

La exploración física de cada paciente se ha realizado en tres fases distintas y sucesivas:

- En condiciones basales.
- Después de ejercicio físico seleccionado.
- Después de la administración de edrofonio.

Esta exploración se ha llevado a cabo de forma sistemática en todos los pacientes, comparando los resultados de las diferentes exploraciones y recogiendo los hallazgos positivos en su historia clínica. Se han considerado condiciones basales a los síntomas y signos que refiere el paciente (Tabla 26). Se ha valorado el cambio de los síntomas y signos en la exploración física después de ejercicio físico seleccionado (Tabla 28). Se ha valorado el cambio de los síntomas y signos en la exploración física después de la administración del edrofonio (Tabla 29).

GRUPO MUSCULAR	MANIOBRAS REALIZADAS	SINTOMAS QUE REFIERE EL PACIENTE
Ocular y extraocular	Mantener la mirada hacia arriba y hacia los extremos durante dos minutos	Diplopia, ptosis palpebral, oftalmoplegia, bilateral, asimétrica
Extensores del cuello	Flexión y extensión cervical contra nuestra oposición	Dificultad en mantener la cabeza erguida
Músculos bulbares	Contar hasta 100 en voz alta, tragar líquidos y/o sólidos	Disartria, disfagia, ahogo con alimentos y secreciones
Cara	Mantener los carrillos hinchados de aire, silbar.	Perdida de expresión facial, labios en eversión, dificultad para silbar
Mandíbula	Abrir y cerrar la mandíbula contra oposición	Caída del maxilar
Paladar	Tragar líquidos, hablar de forma repetitiva (contar hasta 100)	Regurgitación nasal de líquidos, habla hipernasal de escaso volumen
Lengua	Hablar de forma repetitiva, pedir al paciente que apriete la lengua contra el carrillo y ante nuestra oposición	Disartria. Algunos pacientes solo son capaces de presionar débilmente la comisura labial
Deltoides	Abducción de la extremidad superior espontáneamente y contra resistencia. Pedir que se peine.	Dificultad en la abducción de extremidades superiores, dificultad para peinarse
Triceps y biceps	Flexo-extensión de la extremidad superior. Pedir que levante un vaso repetidamente.	Dificultad en la flexo-extensión de las extremidades superiores, dificultad de levantar objetos repetidamente
Psoas	Pedir al paciente que deambule o suba escaleras	Dificultad para la deambulación, subir escaleras
Cuadriceps	Extensión de la extremidad inferior espontáneamente y contra resistencia	Dificultad para la deambulación y para la extensión de las extremidades inferiores, subir escaleras, caminar o correr

Tabla 28. Signos observados en la exploración física tras ejercicio físico seleccionado.

2.2.3. – Pruebas diagnósticas

2.2.3.1. - Prueba del edrofonio (Test de Tensilón®).

El test del edrofonio se ha realizado en todos los casos. Al mismo tiempo se ha realizado la exploración del paciente. Los grupos musculares estudiados se compararon previa y posteriormente (a los 30 segundos) de la administración del edrofonio. Los signos que el paciente refiere tras la administración del edrofonio se exponen en la tabla 29. El test se ha aplicado de la siguiente manera:

- Se ha colocado una vía endovenosa de pequeño calibre (23Fr), de preferencia en la extremidad superior.
- Se han administrado 2cc de suero fisiológico para medir el efecto placebo, y valorar la verdadera respuesta del paciente al edrofonio, que debe presentarse en el plazo de un minuto.
- En segundo lugar se han administrado 2mg de edrofonio, a fin de descartar casos de hipersensibilidad al fármaco. En la mayor los casos estas dosis han sido suficiente para observar una mejoría de los síntomas en los pacientes.
- En tercer lugar y solamente en los casos en los que no se obtuvieron respuestas positivas a la administración de la primera dosis de 2 mg y no se observaron signos de hipersensibilidad se ha repetido el test con una segunda dosis de 8 mg de edrofonio.

En los casos de hipersensibilidad al edrofonio se ha realizado la prueba de la neostigmina a dosis de 1mg por vía i.m., llevando a cabo la exploración a los 30 minutos de su administración.

GRUPO MUSCULAR	SIGNOS QUE REFIERE EL PACIENTE TRAS EL EDROFONIO
Ocular y extraocular	Desaparición de la diplopia y de la ptosis palpebral, así como de la oftalmoplegia.
Extensores del cuello	Capacidad para mantener la cabeza erguida
Músculos bulbares	Desaparición de la disartria y de la disfagia, capacidad de ingerir alimentos y secreciones
Cara	Recuperación de la expresión facial, capacidad para silbar
Mandíbula	Capacidad de mantener el maxilar cerrado
Paladar	Desaparición de la regurgitación nasal de líquidos y del habla hipernasal y de escaso volumen
Lengua	Desaparición de la disartria.
Deltoides	Capacidad de abducción de extremidades superiores. Capacidad para peinarse
Triceps y biceps	Capacidad para la flexo-extensión de las extremidades superiores y para levantar objetos repetidamente
Psoas	Capacidad para la deambulación y subir escaleras
Cuadriceps	Capacidad para la deambulación y para la extensión de las extremidades inferiores, subir escaleras, caminar o correr

Tabla 29. Signos observados en la exploración física tras la administración del edrofonio (Test de tensilón®)

2.2.4. – Pruebas inmunológicas

Desde su implantación en la mitad de la década de los ochenta, se han estudiado en el paciente la presencia de anticuerpos anti-receptor de la Acetilcolina. Las muestras de sangre recogidas de cada paciente, antes de la intervención, se han enviado para su análisis al laboratorio del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. El método usado ha sido el radioinmunoensayo (RIA) con anticuerpos antireceptor de la Acetilcolina marcados con I¹²⁵-bungarotoxina.

2.2.5. – Pruebas electrofisiológicas

Estas pruebas han consistido en:

2.2.5.1. - Electromiografía de nervio motor: se ha realizado en todos los pacientes. La velocidad de estimulación utilizada ha sido de 2 a 5 por segundo. Esta prueba se ha considerado positiva cuando se ha detectado un decremento superior al 10% del quinto potencial respecto al primer potencial.

2.2.5.2. - Electromiografía de fibra simple (EFS): desde su introducción en el hospital Vall d'Hebrón en la década de los ochenta, se ha practicado a los pacientes aunque no de forma sistemática. La EFS se ha realizado utilizando trenes de estímulos de 5 minutos de duración y sin la administración previa de curare (por la posibilidad de desencadenar una crisis miasténica). Se ha considerado positiva en los casos en los que se ha observado un aumento del "jitter" o la aparición de un fenómeno de bloqueo.

2.2.6. – Pruebas complementarias

Con el fin de valorar la gravedad de las alteraciones pulmonares de la Miastenia Gravis, valorar el estado general y clasificar a los pacientes según su grado de afectación se han realizado otras pruebas complementarias que a continuación se exponen:

2.2.6.1. - Pruebas espirométricas: la espirometría se ha realizado en condiciones basales y posterior a la administración de edrofonio. Se ha valorado la capacidad vital forzada (cantidad de aire expulsada del tórax mediante una espiración forzada después de una inspiración del mismo tipo –normal: 4500cc-). Se ha considerado una prueba positiva cuando existían variaciones en la capacidad vital forzada superiores a 200cc.

2.2.6.2. – Pruebas para descartar enfermedades asociadas: en los pacientes con sospecha clínica de enfermedades autoinmunes asociadas a la Miastenia Gravis se han realizado los diferentes estudios descritos en la tabla 30. Al ser una serie histórica no todas las pruebas se han realizado en todos los pacientes añadiéndose unas y eliminándose otras con el paso del tiempo de la unidad.

ENFERMEDAD ASOCIADA	ESTUDIOS REALIZADOS
Hipertiroidismo	Ecografía cervical Hormonas tiroideas
Hipotiroidismo	Anticuerpos antimicrosoma Determinación de TSH Gammagrafía tiroidea
Diabetes Mellitus	Concentración de glucosa en plasma venoso. En ayunas.
Neoplásias no tímicas	Documentación histológica. Biopsia.
Úlcus péptico	Fibrogastroscofia. Biopsia en caso de úlcera gástrica.
Artritis reumatoide	Factor reumatoideo Velocidad de sedimentación globular (VSG) Recuento de hematies, leucocitos y plaquetas. Análisis de líquido sinovial Proporción linfocitos T ₄ / T ₈ Determinación de HLA-DR Estudios radiográficos
Dermatomiositis	Electromiograma Determinación de CK Biopsia muscular
Lupus eritematoso sistémico	Anticuerpos anti-DNA Anticuerpos anti-SM Anticuerpos anticardiolipina Anticuerpos anti-Ro
Colitis ulcerosa	Enema opaca Colonoscopia Biopsia
Otras	Definido por las características de cada enfermedad concreta

Tabla 30. Estudios realizados para descartar enfermedades asociadas a la Miastenia Gravis.

2.3. - CLASIFICACION CLINICA DE LA MIASTENIA GRAVIS.

Para la clasificación clínica de la Miastenia Gravis y a partir de los hallazgos del diagnóstico se ha utilizado la clasificación propuesta por Osserman. Tabla 31.

GRADO	AFECTACIÓN
I	Ocular
II-a	Generalizada
II-b	General y bulbar
III	Aguda respiratoria
IV	Respiratoria tardía

Tabla 31. Clasificación clínica de Osserman de la Miastenia Gravis.

- **Grado I:** Pacientes con afectación exclusivamente ocular con ptosis palpebral y/o diplopia y que no presentan ningún signo o síntoma asociado con otro grupo muscular.
- **Grado II-a:** Los pacientes incluidos en este grupo presentan afectación de la musculatura del tronco y las extremidades, con o sin afectación ocular pero sin afectación bulbar ni respiratoria.
- **Grado II-b:** Pacientes con afectación muscular generalizada que incluye la afectación de la musculatura bulbar (cara, labios, lengua, paladar, maseteros y faríngeos).
- **Grado III:** Formado por los pacientes con enfermedad de comienzo brusco y con afectación de la musculatura general, bulbar y en especial respiratoria en forma de disnea y/o infecciones respiratorias recurrentes, e instaurada en un transcurso inferior a tres meses.
- **Grado IV:** Pacientes con enfermedad crónica (más de tres meses de evolución), en los que aparece de forma tardía un brote de agravación con afectación bulbar y respiratoria.

2.4. - PROTOCOLO DIAGNOSTICO DEL TIMOMA. (Fig. 13).

La Unidad de Miastenia Gravis del Hospital General Valle de Hebrón constituye un virtual centro de referencia de esta enfermedad y de su tratamiento quirúrgico. Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de Miastenia Gravis se ha procedido en todos los casos a descartar la existencia de un timoma. Para ello se han seguido los pasos descritos a continuación.

2.4.1. – Historia clínica

La anamnesis del paciente ha investigado los síntomas típicos de los tumores de mediastino anterior y superior. Estos tumores determinan una serie de trastornos o síndromes, expresado cada uno por unos síntomas y signos específicos que dependen de la compresión de vísceras vecinas y están vinculados a la topografía, volumen y rapidez evolutiva. Los diferentes trastornos y sus síntomas más frecuentes se expresan en la tabla 32.

TRASTORNO	SINTOMAS DERIVADOS
Síndrome de compresión o de trombosis de la vena cava superior	Cefaleas, vértigos, zumbidos de oídos, deslumbramientos súbitos desencadenados por la tos, desplazamientos de la cabeza y esfuerzos
Trastornos respiratorios	Disnea intermitente, relacionada con los esfuerzos o ciertas posturas
Trastornos neurológicos	Dolores por neuralgia intercostal y algias radicales y cervicobraquiales
Compresión esofágica	Disfagia, intermitente o continua, completa o parcial
Obstrucción del conducto torácico y repercusión pericárdica	Dolores torácicos anginosos

Tabla 32. Trastornos derivados del tumor mediastínico y sus síntomas más frecuentes.

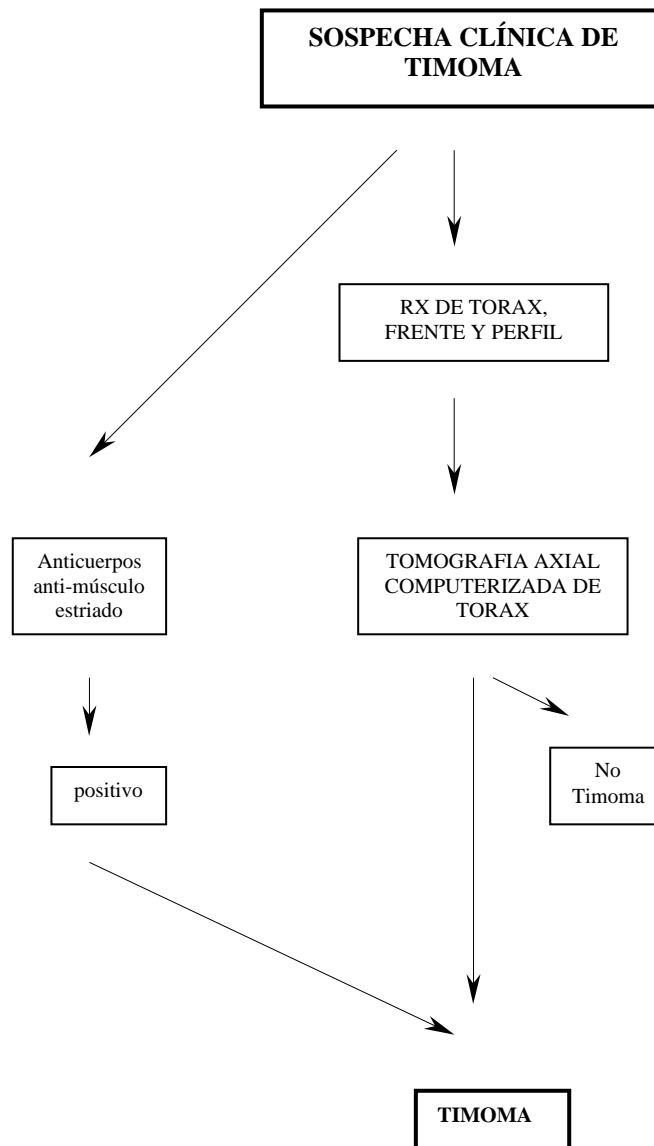


Figura 13. Algoritmo diagnóstico del Timoma.

2.4.2. – Exploración física

La exploración física se ha llevado a cabo de forma sistemática en todos los pacientes. Se han buscado los signos típicos de los trastornos que se derivan de los tumores de mediastino. Se expresan en la tabla 33.

TRASTORNO	SIGNOS DERIVADOS
Síndrome de compresión o de trombosis de la vena cava superior	Edema palpebral, edema “en esclavina” Cianosis en labios, nariz y orejas. Cianosis “en esclavina” Circulación venosa colateral subcutánea. Turgescencia de las venas yugulares. Ascenso de la presión venosa de los miembros superiores (20 cm de agua), valores normales en los miembros inferiores.
Trastornos respiratorios	Tos seca, quintosa, a veces perruna, o tos ferinoide Hemoptisis Parálisis del nervio recurrente izquierdo con voz ronca bitonal
Trastornos neurológicos	Parálisis simpática cervical con sindr de Claude Bernard-Horner (miosis, enoftalmia, disminución de la hendidura palpebral y paresia nerviosa del miembro superior) Parálisis del nervio frénico con inmovilidad respiratoria de un hemidiafragma
Compresión esofágica	Deglución dificultosa o imposible de sólidos o líquidos o ambos
Obstrucción del conducto torácico y repercusión pericardica	Trastornos del ritmo Alteraciones en el electrocardiograma

Tabla 33. Trastornos derivados del tumor mediastinico y sus signos más frecuentes.

2.4.3. – Pruebas inmunológicas

Desde su implantación en la mitad de la década de los ochenta, se han estudiado en el paciente la presencia anticuerpos anti- músculo estriado. Las muestras de sangre recogidas de cada paciente, antes de la intervención, se han enviado para su análisis al laboratorio del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. El método usado ha sido el radioinmunoensayo (RIA) con anticuerpos anti-músculo estriado marcados con I¹²⁵ -bungarotoxina.

2.4.5. – Pruebas radiológicas

En todos los pacientes se ha realizado en el preoperatorio un estudio radiológico del mediastino:

2.4.5.1. - Radiografía de tórax, frente y perfil: Se ha realizado a todos los pacientes desde el inicio de la unidad. Se ha considerado sospechosa de timoma cuando se ha observado aumento de la silueta cardiaca, refuerzo del contorno de la vena cava, de la pulmonar o la presencia de calcificaciones en el mediastino.

2.4.5.2. - Tomografías mediastínicas, frente y perfil: Hasta 1978 se han realizado exámenes tomográficos del tórax de centímetro en centímetro a todos los pacientes. Se han considerado sospechosas de timoma cuando se ha observado aumento de la silueta cardiaca, refuerzo del contorno de la vena cava, de la pulmonar o la presencia de calcificaciones en alguno de los cortes tomográficos.

2.4.5.3. - Tomografía Axial Computerizada de tórax (TAC): Desde su introducción en el Hospital Vall d'Hebrón en 1978 se ha realizado una TAC de tórax en todos los pacientes. Esta exploración ha sustituido a las tomografías mediastínicas de frente y perfil. Se realiza una Tomografía Computerizada en el plano axial con un "corte" de 10mm de grosor a intervalos de 10mm, desde el nivel tiroideo hasta el nivel adrenal. Se ha usado contraste intravenoso en cada caso. El resalte de la vascularización facilita una mejor evaluación de los planos tisulares y separación de las estructuras mediastínicas. Se ha considerado sospechoso de timoma el hallazgo en el mediastino de una masa sólida, oval o redondeada. La TAC ha permitido descartar la presencia de timoma y establecer un estadiaje preoperatorio en función de la invasividad y extensión, según se hayan observado o no los planos de separación respecto de las estructuras mediastínicas y la afectación o no del pulmón y/o la "caja" torácica.

2.4.5.4. - Resonancia Magnética Nuclear(RMN): Desde su introducción en el hospital Vall D'Hebrón en la década de los noventa, la utilización en la unidad de la RMN para el diagnóstico del timoma ha sido anecdótica.

Dada la dificultad en la revisión de algunas historias de diferenciar radiografía de tórax de tomografía de tórax, ambas exploraciones se expondrán en los resultados de forma conjunta como estudio radiográfico de tórax.

2.4.6. – Anatomía patológica

La pieza quirúrgica extirpada ha sido procesada en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Valle Hebrón. Los hallazgos histológicos han permitido establecer diferentes clasificaciones con relación a la Anatomía Patológica. Las piezas han sido revisadas para clasificar a los timomas cuando ha aparecido una nueva clasificación con interés pronóstico, como es la clasificación de Müller-Hermelink. Las clasificaciones de Bernatz y de Müller-Hermelink se exponen en la tabla 34.

CLASIFICACION	CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS
Clasificación de Bernatz	Timoma predominantemente linfocítico Timoma predominantemente epitelial Timoma mixto linfoepitelial Timoma de células fusiformes
Clasificación de Müller-Hermelink	Timoma medular Timoma mixto Timoma predominantemente cortical Timoma cortical Carcinoma tímico bien diferenciado

Tabla 34. Clasificaciones de Bernatz y de Müller-Hermelink.

2.4.6.1. - Timoma: Macroscópicamente son tumores lobulados, de consistencia firme, de forma irregular y coloración rosado-grisacea que pueden contener espacios quísticos, calcificaciones o áreas hemorrágicas. Microscópicamente están compuestos de células epiteliales, sin atipias si bien los elementos linfoides están presentes.

2.4.6.2. - Clasificación de Bernatz:

- *Timoma predominantemente linfocítico:* Los timomas predominantemente linfocíticos son ricos en linfocitos, siendo discreta la presencia de células tímicas epiteliales.
- *Timoma predominantemente epitelial:* Los timomas predominantemente epiteliales están compuestos de células epiteliales con algunos linfocitos.
- *Timoma mixto linfoepitelial:* Los timomas mixtos linfoepiteliales muestran un patrón mixto, de células epiteliales y linfocitos.
- *Timoma de células fusiformes:* Los timomas de células fusiformes son tumores epiteliales, que contienen células fusiformes con formación de fascículos.

2.4.6.3. - Clasificación de Müller-Hermelink:

- *Timoma medular:* El timoma medular esta compuesto por células epiteliales fusiformes, que semejan aquellas de la médula tímica. Diferenciación escamosa y corpúsculos de Hassall están ausentes.
- *Timoma mixto:* En el timoma mixto cortical y medular, dos componente están presentes, el primero es idéntico a los timomas medulares, y el segundo muestra diferenciación tímica cortical, que semeja la región profunda de la corteza de la glándula tímica.
- *Timoma predominantemente cortical:* En los timomas predominantemente corticales la diferenciación es hacia la corteza tímica, con numerosos linfocitos y algunas veces islas medulares que contienen corpúsculos de Hassall. Esta presente un patrón organoide, comúnmente en conjunción con septos fibrosos.

- *Timoma cortical:* Los timomas corticales semejan la región superficial de la corteza tímica y se forman principalmente de grandes células epiteliales pálidas con núcleo vesicular, pequeño nucleolo y estroma rico en linfocitos, incluyendo algunas células transformadas.
- *Carcinoma tímico bien diferenciado:* Tienen una arquitectura lobular y están compuestos de células epiteliales que muestran proliferación en empalizada. Las células epiteliales crecen como sólidas laminas, presentan ocasionales figuras mitóticas y tienen una leve a moderada atipia, pero menos que los carcinomas tímicos. Están presentes algunos linfocitos.

En los casos de tumores no extirpables, se confirma histológicamente el diagnóstico de timoma mediante un estudio citológico obtenido por una punción aspiración con aguja fina (PAAF) del tumor.

2.4.7. – Estadiaje clínico-patológico

Para el estadiaje de todos los timomas extirpados y a partir de los hallazgos macroscópicos observados en el acto quirúrgico, sumados a los hallazgos microscópicos, se ha utilizado la clasificación propuesta por Masaoka. Tabla 35.

ESTADIO	HALLAZGOS CLINICOPATOLOGICOS
Estadio I	Tumor completamente encapsulado macroscópicamente sin invasión microscópica capsular.
Estadio II	Invasión macroscópica del tejido que rodea al tumor o invasión microscópica de la cápsula.
Estadio III	Invasión macroscópica de órganos vecinos (grandes vasos, pulmón, pericardio).
Estadio IV	Diseminación en cavidad torácica o metástasis a distancia.

Tabla 35. Clasificación clinicopatológica de Masaoka.

Se ha definido timoma no invasivo (benigno) al Estadio I y timoma invasivo (maligno) a los estadios II, III y IV.

2.5. - PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS Y TIMOMA.

Las indicaciones y contraindicaciones de la cirugía (timectomía) han sido las siguientes:

- Indicaciones:
 - Todos los casos de Timoma y Miastenia Gravis.

- Contraindicaciones:

- Los casos en los que la extensión del timoma en el mediastino hace que la magnitud de la resección sea incompatible con la vida.
- Los casos donde se evidencien metástasis múltiples a distancia.
- La falta de aceptación por parte del paciente.
- Los casos en los que un estado general deteriorado por la edad o por enfermedades concomitantes no permitan llevar a cabo la intervención.

El protocolo de tratamiento de la Miastenia Gravis y Timoma se expone en la figura 14.

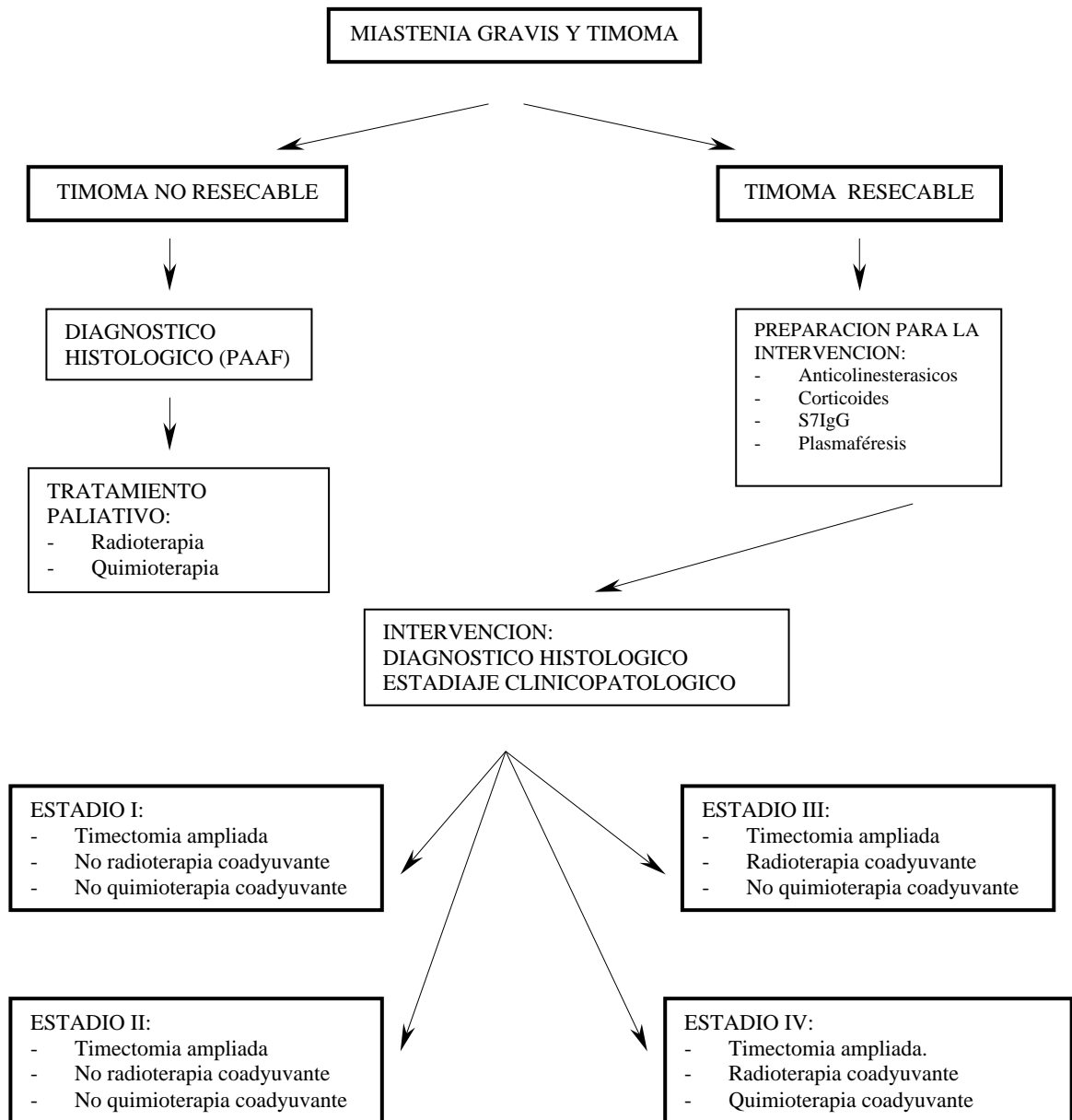


Figura 14. Algoritmo de tratamiento de la Miastenia Gravis y Timoma.

2.5.1. – Timoma no resecable

La secuencia de actuación que se utiliza en la unidad en el caso de timoma no resecable es:

- Diagnóstico histológico: se realiza mediante un estudio citológico que se obtiene a partir de una punción aspiración con aguja fina (PAAF).
- Tratamiento paliativo: se realiza mediante radioterapia paliativa a dosis de 30 a 60 Gy, y quimioterapia paliativa, con diversas combinaciones de quimioterápicos en donde se incluye siempre el cisplatino. Este tratamiento se lleva a cabo en el Servicio de Oncología del Hospital Vall d'Hebrón.

2.5.2. – Timoma resecable

2.5.2.1. - Preparación de la Miastenia Gravis para la intervención.

Desde el inicio de la unidad, los pacientes se han preparado para la intervención siguiendo unos protocolos específicos con el fin de minimizar la aparición de crisis miasténica postoperatoria. Estos protocolos han variado a lo largo de los años en función de la utilización de diferentes fármacos. Básicamente se han utilizado los anticolinesterásicos, los corticoides y las inmunoglobulinas. La plasmaféresis se ha utilizado de forma excepcional. Los fármacos no se han usado de manera individual sino que se han combinado, añadiendo los que han ido apareciendo sin excluir necesariamente a los antiguos.

Preparación con anticolinesterásicos: desde 1967 se ha tratado a los pacientes preoperatoriamente con inhibidores de acetilcolinesterasa (Mestinón de 60 mg), a dosis mínimas que se suspenden 12 horas antes de la intervención. El Mestinón se reinstaura después de finalizar el periodo refractario, con un tercio de la dosis inicial, previa confirmación de su eficacia con el test del Tensilon .

Preparación con corticoides: desde 1974 se introducen en la preparación los corticoides a días alternos (prednisona 100 mg / 48 hr), iniciándolos 15 días antes de la intervención y continuando su administración para disminuir después su dosificación de forma progresiva (cada 4 días) hasta su suspensión completa (100-80-60-40-20-10-5-0).

Preparación con inmunoglobulinas: desde 1986 los pacientes se preparan también con inmunoglobulinas (fracción S7 de la IgG) a altas dosis, durante 5 días (400µg /Kg / día) por vía endovenosa.

Preparación mediante plasmaféresis: La preparación con plasmaféresis se ha hecho de forma excepcional, en las primeras fases de la unidad. Se realiza un ciclo de 5 sesiones de recambio plasmático, con una sustitución de 3 ó 4 litros de plasma en cada sesión, que se realizaran a días alternos en un periodo de 10 a 14 días, con un total de 20 litros de intercambio plasmático. En la actualidad no se utiliza en la unidad como modalidad de preparación preoperatoria.

2.5.2.2. – Técnica quirúrgica

Al inicio de la unidad, la técnica quirúrgica ha consistido en una timectomía total. A partir de la década de los ochenta, y fundamentado en los avances en el conocimiento inmunológico y anatómico de la glándula tímica, y su relación con la enfermedad miasténica se han tratado los pacientes mediante una timectomía ampliada.

En todos los casos se utilizó la vía de abordaje transesternal.

- *Timectomía total*: La incisión cutánea se realiza desde 1 cm por debajo del hueco supraesternal hasta el apéndice xifoides. El esternón se secciona con sierra eléctrica y en los bordes de sección se coloca una capa de cera hemostática para evitar la hemorragia de la esponjosa ósea. Se separan las hojas pleurales para evitar su apertura accidental. Se coloca el separador autoestático de Finochietto para abrir el campo quirúrgico. Una vez abierto el mediastino se identifica el timoma y los remanentes de timo normal o hiperplásico que puedan quedar. Se evalúa cuidadosamente el tumor para establecer el grado de invasión macroscópica. Se liga y secciona la irrigación del timo, procedente en algunos casos de la arteria mamaria interna y en otros casos de la arteria tiroidea inferior, posteriormente se ligan las ramas venosas que se dirigen por la cara posterior del timo a la vena innominada. Se reseca la totalidad del tumor y el timo remanente normal o hiperplásico (timectomía total). Si el timoma es invasivo se extirpan las zonas invadidas como las pleuras o pericardio. Se marcan todas las áreas sospechosas de invasión para guiar al patólogo en el análisis microscópico.

Se revisa cuidadosamente la hemostasia. Se coloca un drenaje aspirativo de tipo redón en el mediastino anterior. Si las pleuras han sido abiertas se deja un tubo torácico con aspiración (Pleure-Vac) a - 14 cm de agua. La apertura del pericardio no se cierra. El esternón se reaproxima con cuatro o cinco puntos de alambre de acero inoxidable. La aponeurosis, el tejido celular subcutáneo y la piel se suturan por planos con material reabsorbible.

- *Timectomía ampliada*: La técnica es idéntica en todos los pasos a la descrita previamente, diferenciándose únicamente en que se añade una resección de todo el tejido linfograso desde las pleuras hasta los nervios frénicos y desde el tiroides hasta el diafragma.

Se realizó profilaxis antibiótica en todos los casos. En la primera etapa de la Unidad con Ampicilina y desde los años ochenta con cefalosporinas (cefexitina 2gr endovenosos) en la inducción anestésica y cefexitina 2gr endovenosos en el postoperatorio inmediato.

2.5.2.3. – Complicaciones operatorias

Se han definido las complicaciones operatorias como las incidencias ocurridas durante la técnica quirúrgica, que han significado lesión de alguna estructura del mediastino. Se han definido como inevitables a las derivadas de la necesidad de una resección amplia, y como involuntarias a las que se han producido al margen de la necesidad de una resección amplia. Las complicaciones operatorias han sido agrupadas de la siguiente manera:

- Lesión pleural: apertura de la pleura mediastínica.
- Lesión de nervio frénico: sección de uno de los nervios frénicos, visualizada en el mismo acto operatorio o visualizada tardíamente, al objetivar en los controles radiológicos posteriores una parálisis del hemidiafragma correspondiente al lado de la lesión.
- Lesión de la vena cava superior: apertura de la vena cava.

- Lesión de arteria aorta: apertura de la arteria aorta.
- Lesión de vena innominada: apertura de la vena innominada.
- Exitus: se ha considerado complicación operatoria el exitus del paciente durante la intervención.

2.5.2.4. – Cuidados postoperatorios

La totalidad de los pacientes intervenidos se trasladan en el postoperatorio inmediato a la unidad de críticos (unidad de cuidados intensivos / unidad de reanimación –UCI/REA-). El paciente es dado de alta de dicha unidad a planta de hospitalización cuando permanece extubado un mínimo de 12 horas sin presentar empeoramiento de los parámetros de ventilación.

Los criterios para la intubación orotraqueal han sido:

- Frecuencia respiratoria mayor de 35 por minuto.
- Capacidad vital menor 15 ml / Kg.
- PO₂ menor de 60 t
- PCO₂ mayor de 60 t

Se ha indicado una traqueotomía cuando se ha requerido intubación por un periodo mayor de 10 días.

Los criterios para extubación han sido:

- PaO₂ mayor de 60-80 mmHg con una FiO₂ menor de 0.5
- PaCO₂ menor de 42 mmHg
- PH menor de 7.43
- Frecuencia respiratoria espontanea menor de 25 por minuto
- Fuerza muscular y estado de alerta correctos

Los criterios de alta de UCI/REA han sido: una PaO₂ mayor de 60-80 mmHg con una FiO₂ ambiente, frecuencia respiratoria espontanea menor de 25 por minuto, fuerza muscular y estado de alerta correctos.

En caso de apreciar una disminución progresiva de la fuerza muscular, se lleva a cabo una exploración del paciente con una valoración de los músculos más débiles, así como una prueba de Tensilón . Al mismo tiempo y durante los minutos de máxima eficacia del test, se valora la presencia de efectos secundarios, muscarínicos o nicotínicos, que ponen de manifiesto un estado refractario del paciente a la medicación anticolinesterásica. Se valora así la existencia de una crisis miasténica o colinérgica postoperatoria.

2.5.2.5. – Complicaciones postoperatorias

Se han considerado complicaciones postoperatorias a las que han ocurrido en el periodo desde la finalización del acto operatorio hasta el alta hospitalaria o en los primeros 30 días después de la intervención. Estas complicaciones han sido agrupadas de la siguiente manera:

- Atelectasia: definida por la aparición de síntomas respiratorios (disnea, etc.) y confirmada mediante la realización de una radiografía de tórax (sombra de borde inferior cóncavo, retracción de la pared costal, desviación del mediastino).
- Neumonía: definida por la aparición de síntomas respiratorios (disnea, etc.) y confirmada mediante la realización de una radiografía de tórax (imagen de condensación en uno o ambos campos pulmonares, sin retracción de la pared costal).
- Hemorragia: definida por: a) inestabilidad de la tensión arterial y frecuencia cardíaca, b) salida por el drenaje aspirativo de mediastino anterior de más de 1000 cc en las primeras 12-24 horas, c) salida por el tubo de drenaje torácico de más de 300 ml / hora durante 3 ó 4 horas.
- Infección de herida: herida de aspecto flogótico con salida de material purulento por la misma y con un cultivo de este material positivo para algún germen.
- Dehiscencia de la herida cutánea: apertura superficial de la herida cutánea más allá de los 7 días postintervención.
- Dehiscencia de la herida esternal: ausencia de consolidación del hueso esternal más allá del 21 día postintervención. Documentado con una radiografía de esternón.
- Hemotórax: definida por la aparición de síntomas respiratorios (disnea, etc.) y confirmado mediante la realización de una radiografía de tórax (sombra homogénea de borde superior cóncavo, hemitórax ancho, mediastino desviado).
- Pneumotórax: definida por la aparición de síntomas respiratorios (disnea, etc.) y confirmado mediante la realización de una radiografía de tórax (hiperclaridad sin trama pulmonar, pulmón colapsado, mediastino desviado hacia el lado sano).
- Crisis colinérgica: determinada por los síntomas propios de esta crisis (fatiga muscular, fasciculaciones, trismus, calambres, disartria, disfagia, vértigo, sudoración, lagrimeo, náuseas, vómitos, diarrea, poliuria, miosis, visión borrosa, disnea, cólico abdominal). Su diagnóstico se refuerza con una prueba de Tensilón que muestra un empeoramiento de los síntomas.
- Crisis miasténica: determinada por la presencia de los síntomas distintivos de esta crisis (diplopia, ptosis, disartria, disfagia, ansiedad, disnea, facies miasténica, fatiga muscular, debilidad) que se confirma mediante una prueba de Tensilón positiva.

2.5.2.6. – Tratamiento oncológico

En ningún caso se ha realizado tratamiento oncológico preoperatorio (neoadyuvante). Solo se ha realizado tratamiento oncológico postoperatorio (coadyuvante) para todos los pacientes que han presentado un estadio III o un estadio IV según la clasificación de Masaoka.

- Para el estadio III: se ha realizado radioterapia sobre el mediastino anterior a dosis de 30 a 60 Gy, iniciándola a las 5-6 semanas de la intervención durante 30-40 días. En ningún caso de estadio III se ha realizado quimioterapia.

- Para el estadio IV: Se ha realizado quimioterapia a las 5-6 semanas de la intervención durante 2-3 semanas, después se ha realizado radioterapia sobre el mediastino anterior a dosis de 30 a 60 Gy durante 30-40 días y finalmente de nuevo quimioterapia durante tres semanas.

2.6. - SEGUIMIENTO AMBULATORIO.

Una vez dados de alta, el seguimiento extrahospitalario se lleva a cabo en las consultas externas de nuestro hospital. La primera visita se realiza a la semana del alta, posteriormente las visitas se programan cada mes durante los primeros tres meses y trimestrales el resto del primer año. Después del primer año el seguimiento se controla estableciendo un máximo de visitas mensuales para los pacientes con sintomatología residual invalidante y un mínimo de una visita anual para los pacientes en remisión de la enfermedad. Si el paciente lo requiere se efectúan controles intermedios.

Se valora la situación de los pacientes en lo que respecta al Timoma y a la Miastenia Gravis.

2.6.1. -Timoma: se evalúa si el paciente esta libre de tumor o presenta una persistencia del timoma, para ello se valora la existencia de síntomas o signos de tumor mediastínico. Además, se realiza un TAC torácico anual. Se considera persistencia del timoma a:

- la recidiva local (mediastínica, torácica o ambas)
- la recidiva a distancia (metástasis)
- la recidiva local más a distancia.
- Timoma no resecado en su totalidad.

La confirmación de la recidiva del tumor se hace por:

- biopsia solo (punción aspiración con aguja fina –PAAF-)
- reintervención.

El tratamiento de la recidiva puede ser:

- quirúrgico (resección curativa o paliativa)
- oncológico (quimioterapia, radioterapia o ambas)

2.6.2. -Miastenia Gravis: el estado de la enfermedad miasténica después del tratamiento quirúrgico se define de la forma siguiente:

- *Curado (remisión):* pacientes con desaparición total de los síntomas de Miastenia, sin necesidad de tratamiento alguno, ni anticolinesterásico, ni corticoideo, ni inmunosupresor.
- *No curado (no remisión):* esta categoría se ha subdividido en dos:

Asintomáticos con medicación: pacientes totalmente asintomáticos, que precisan anticolinesterásicos, corticoides o inmunosupresores a dosis bajas para mantener estable su mejoría y en

los que todos los intentos de supresión de estos fármacos hacen reaparecer los síntomas.

Sintomáticos con medicación: pacientes sintomáticos, que precisan anticolinesterásicos, corticoides o inmunosupresores a dosis altas para controlar los síntomas, y así llevar una vida sin limitaciones físicas, psíquicas o sociales y pacientes que a pesar de la medicación a dosis altas siguen presentando sintomatología invalidante. A cada paciente sintomático con medicación se le adjudica el grado de Osseman que le corresponde.

2.6.3. - Exitus: Se han incluido a los pacientes fallecidos por:

Timoma: debido a la recidiva local (mediastínica, torácica o ambas) o debido a la recidiva a distancia (metástasis).

Miastenia Gravis.

Otras causas.

2.7. – PARAMETROS OBJETO DE ESTUDIO.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les ha aplicado de forma retrospectiva un protocolo sistematizado de recogida de datos que se define a continuación:

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

FILIACION DEL PACIENTE

- Apellidos y nombre:
- Fecha de nacimiento: / / . Sexo: (1) hombre (2) mujer
- N.H.C.: Teléfono:

1.HISTORIA:

a) ANTECEDENTES FAMILIARES:

- Historia familiar de Miastenia Gravis (1) sí (2) no (9) no consta
- Historia familiar de timoma (1) sí (2) no (9) no consta
- Otras neoplásias (1) sí (2) no (9) no consta

b) ANTECEDENTES PERSONALES:

ENFERMEDADES ASOCIADAS

- Hipertiroidismo (1) sí (2) no (9) no consta
- Hipotiroidismo (1) sí (2) no (9) no consta
- Diabetes Mellitus (1) sí (2) no (9) no consta

- Neoplásias no tímicas (1) sí (2) no (9) no consta
- Ulcus péptico (1) sí (2) no (9) no consta
- Artritis reumatoide (1) sí (2) no (9) no consta
- Dermatomiositis (1) sí (2) no (9) no consta
- L.E.S. (1) sí (2) no (9) no consta
- Colitis ulcerosa (1) sí (2) no (9) no consta
- Otras (1) sí (2) no (9) no consta

c) **HISTORIA CLINICA DE MIASTENIA GRAVIS Y TIMOMA**

• **Motivo de consulta**

- (1) Remitido a la unidad con el dco. de MG
- (2) Remitido a la unidad con el dco. de MG más Timoma
- (3) Fatiga fácil (clínica de miastenia gravis)
- (4) Otros motivos

• **Descripción de la fatiga**

- Variación horaria (1) sí (2) no (9) no consta
- Variación diaria (1) sí (2) no (9) no consta
- Variación cíclica estacional (1) sí (2) no (9) no consta
- Variación con la menstruación (1) sí (2) no (9) no consta
- Variación con infecciones intercurrentes (1) sí (2) no (9) no consta
- Variación con los cambios psíquicos (1) sí (2) no (9) no consta
- Empeoramiento con el ejercicio (1) sí (2) no (9) no consta
- Mejoría con el reposo (1) sí (2) no (9) no consta

• **Afectación muscular de la fatiga**

- (1) Músculos oculares
 - Ptosis palpebral (1) sí (2) no (9) no consta
 - Diplopia (1) sí (2) no (9) no consta
- (2) Músculos extensores del cuello
- (3) Músculos de la cara
- (4) Músculos mandibulares
- (5) Músculos del paladar
- (6) Músculos de la lengua
- (7) Músculos de brazos
- (8) Músculos de manos
- (9) Músculos de piernas
- (10) Músculos de la columna

• **Fecha de inicio de los síntomas** / /

• **Clasificación de Osserman**

- (1) Tipo I
- (2) Tipo IIa

- (3) Tipo IIb
- (4) Tipo III
- (5) Tipo IV

• **Síntomas relacionados con el timoma**

- (1) dolor torácico
- (2) síntomas de compresión vascular
- (3) síntomas de compresión nerviosa
- (4) síntomas de compresión de vías aéreas (tos, etc.)
- (5) disfagia
- (6) masa cervical
- (7) ninguno

2. DIAGNOSTICO DE MIASTENIA GRAVIS Y TIMOMA:

a) FECHA DEL DIAGNOSTICO CLINICO / / .

b) PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE MIASTENIA GRAVIS

- Test de Tensilón (1) positivo (2) negativo (9) no consta
- Electromiograma clásico (1) positivo (2) negativo (9) no consta
- Electromiograma de fibra única (1) positivo (2) negativo (9) no consta
- Espirometria (cvf) ml
- Ac. Antireceptor Ach (1) positivo (2) negativo (9) no consta
- Ac. Antimúsculo estriado (1) positivo (2) negativo (9) no consta

c) EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Radiografía de tórax (1) sí (2) no (9) no consta
- Tomografía computerizada de tórax (1) sí (2) no (9) no consta
- Tomografía computerizada de abdomen (1) sí (2) no (9) no consta
- Resonancia nuclear magnética (1) sí (2) no (9) no consta

d) ESTADIO PREOPERATORIO DEL TIMOMA

- Sospecha de timoma por radiología de tórax (1) sí (2) no (9) no consta
- Sospecha de timoma por TAC torácico (1) sí (2) no (9) no consta
- Localización mediastínica del timoma (1) sí (2) no (9) no consta
- Localización torácica del timoma (1) sí (2) no (9) no consta
- Infiltración de órganos vecinos por TAC (1) sí (2) no (9) no consta

- Existencia de ganglios mediastínicos por TAC (1) sí (2) no (9) no consta
- Metástasis pleurales por TAC (1) sí (2) no (9) no consta
- Metástasis pulmonares por TAC (1) sí (2) no (9) no consta
- Metástasis a distancia por TAC (1) sí (2) no (9) no consta
(hígado, hueso, cerebro, piel, adrenales, medula)

d) NEOPLASIAS COINCIDENTES

- Cabeza y cuello (1) sí (2) no (9) no consta
- Pulmón (1) sí (2) no (9) no consta
- Mama (1) sí (2) no (9) no consta
- Esófago (1) sí (2) no (9) no consta
- Estómago (1) sí (2) no (9) no consta
- Páncreas (1) sí (2) no (9) no consta
- Riñón (1) sí (2) no (9) no consta
- Vejiga urinaria (1) sí (2) no (9) no consta
- Próstata (1) sí (2) no (9) no consta
- Hematológica (1) sí (2) no (9) no consta
- Osea (1) sí (2) no (9) no consta

3. TRATAMIENTO

a) CIRUGIA

- **Intervención** (1) sí (2) no (9) no consta

- **Contraindicación de la intervención**

Estadio avanzado de la enfermedad (1) sí (2) no (9) no consta

Enfermedades concomitantes que
contraindican la intervención (1) sí (2) no (9) no consta

- **Preparación para la intervención**

- (1) Anticolinesterásicos
- (2) Corticoides
- (3) S7IgG
- (4) Plasmaféresis

- **Fecha de la intervención** / / .

- **Tipo de abordaje**

- (1) Esternotomía media
- (2) Toracotomía

(3) Otras

• **Tipo de técnica**

- (1) Timectomia total(Timo + tumor)
- (2) Timectomia ampliada (Timo + tumor + tej. adiposo)

• **Incidencias operatorias al margen de la técnica usada**

Lesión pleural	(1) sí (2) no (9) no consta
Lesión frénico	(1) sí (2) no (9) no consta
Lesión cava	(1) sí (2) no (9) no consta
Lesión aorta	(1) sí (2) no (9) no consta <input type="checkbox"/>
Lesión innominada	(1) sí (2) no (9) no consta
Exitus	(1) sí (2) no (9) no consta
Otras	(1) sí (2) no (9) no consta
Ninguna	(1) sí (2) no (9) no consta

• **Complicaciones postoperatorias**

Hemorragia	(1) sí (2) no (9) no consta
Infección de la herida	(1) sí (2) no (9) no consta
Dehiscencia de la herida cutánea	(1) sí (2) no (9) no consta
Dehiscencia de la herida esternal	(1) sí (2) no (9) no consta
Hemotorax	(1) sí (2) no (9) no consta
Pneumotorax	(1) sí (2) no (9) no consta
Otras	(1) sí (2) no (9) no consta
Ninguna	(1) sí (2) no (9) no consta

• **Reintervención postoperatoria** (1) sí (2) no (9) no consta

Tipo:

Fecha / / .

• **Crisis miasténica postoperatoria** (1) sí (2) no (9) no consta

• **Tipo de crisis** (1) colinérgica (2) miasténica (9) no consta

• **Necesidad de intubar en el postoperatorio** (1) sí (2) no (9) no consta

• **Necesidad de traqueotomía en el postoperatorio** (1) sí (2) no (9) no consta

• **Tratamiento de la crisis postoperatoria**

- (1) Anticolinesterásicos
- (2) Corticoides
- (3) S7IgG
- (4) Plasmaferesis

• UCI en el postoperatorio (1) sí (2) no (9) no consta

• Duración de estancia en UCI (días)

b) TRATAMIENTO ONCOLOGICO

• Tratamiento neoadyuvante

Quimioterapia (1) sí (2) no (9) no consta
Fecha de inicio / /

Radioterapia (1) sí (2) no (9) no consta
Fecha de inicio / /

• Tratamiento coadyuvante

Quimioterapia (1) sí (2) no (9) no consta
Fecha de inicio / /

Radioterapia (1) sí (2) no (9) no consta
Fecha de inicio / /

• Tratamiento paliativo

Quimioterapia (1) sí (2) no (9) no consta
Fecha de inicio / /

Radioterapia (1) sí (2) no (9) no consta
Fecha de inicio / /

4. ANATOMIA PATOLOGICA

• Tamaño del timoma en cm.

a) ESTADIO CLINICOPATOLOGICO (Masaoka)

- (1) Tumor completamente encapsulado macroscópicamente sin invasión microscópica capsular
- (2) Invasión macroscópica del tejido que rodea al tumor o invasión microscópica de la cápsula
- (3) Invasión macroscópica de órganos vecinos (grandes vasos, pulmón, pericardio)
- (4) Diseminación en cavidad torácica o metástasis a distancia

b) CLASIFICACIONES HISTOLOGICAS

• Clasificación de Bernatz

- (1) Predominantemente linfocítico
- (2) Predominantemente epitelial
- (3) Mixto linfoepitelial
- (4) De células fusiformes

• Clasificación de Müller-Hermelink

- (1) Medular

- (2) Mixto
- (3) Predominantemente cortical
- (4) Cortical
- (5) Carcinoma tímico bien diferenciado
- (6) Carcinoma tímico indiferenciado

5. SEGUIMIENTO

a) SITUACION ACTUAL:

• **Fecha del último control** / / .

• **Estado del enfermo en lo referente al timoma**

- (1) Libre de enfermedad
- (2) Persistencia de la enfermedad
- (3) Recidiva local mediastínica
- (4) Recidiva cavidad torácica
- (5) Recidiva a distancia (metástasis)
- (6) Recidiva local + recidiva a distancia
- (7) Exitus
- (8) Desconocido

• **Estado del enfermo en lo referente a la MG**

- (1) Curado (remisión)
 - (2) No curado (no remisión)
- Asintomático con medicación
- Sintomático con medicación

• **En caso de no remisión grado de Osserman**

- (1) Grado I
- (2) Grado IIa
- (3) Grado IIb
- (4) Grado III
- (5) Grado IV

• **CAUSA DE EXITUS**

- (1) Debido al tumor local
- (2) Debido al tumor a distancia (metástasis)
- (3) Debido a la MG
- (4) Otras causas
- (5) Desconocido

• **Exploraciones complementarias.**

TAC

Fecha / / .

- (1) Normal
- (2) Recidiva mediastinica
- (3) Recidiva cavidad torácica
- (4) Recidiva a distancia
- (5) Recidiva local + metástasis
- (6) No practicado

b) EVOLUCION

• **En lo que respecta al tímoma:**

- Recidiva local mediastinica (1) sí (2) no (9) no consta

Fecha de dco. / / .

- Recidiva local torácica (1) sí (2) no (9) no consta

Fecha de dco. / / .

- Recidiva mediastinica + torácica (1) sí (2) no (9) no consta

Fecha de dco. / / .

• Sospecha diagnóstica:

Clínica (1) sí (2) no (9) no consta

TAC (1) + (2) - (9) no consta

• Confirmación de la recidiva

Biopsia sólo (1) sí (2) no (9) no consta

Reintervención (1) sí (2) no (9) no consta

• Tratamiento de la recidiva:

Cirugía

- (1) Resección curativa
- (2) Resección paliativa
- (3) Toracotomía exploradora
- (4) No-cirugía

Oncológico

- (1) Radioterapia paliativa
- (2) Quimioterapia paliativa
- (3) R+Q
- (4) Ninguno

• **Recidiva a distancia**

Fecha / / .

• Localización

Hígado (1) sí (2) no

Hueso (1) sí (2) no

Cerebro (1) sí (2) no

Piel (1) sí (2) no

Adrenales (1) sí (2) no

Medula (1) sí (2) no

Otras (1) sí (2) no

• Sospecha diagnóstica:

Clínica (1) sí (2) no (9) no consta

TAC (1) + (2) - (9) no consta

• Confirmación de la recidiva

Biopsia sólo (1) sí (2) no (9) no consta

Reintervención (1) sí (2) no (9) no consta

• Tratamiento de la recidiva:

Cirugía

(1) Resección curativa

(2) Resección paliativa

(3) Toracotomía exploradora

(4) No-cirugía

Oncológico

(1) Radioterapia paliativa

(2) Quimioterapia paliativa

(3) R+Q

(4) Ninguno

• En lo que respecta a la MG

• Estado del enfermo al 1º año de la intervención

(1) Curado (remisión)

(2) No curado (no remisión)

Asintomático con medicación

Sintomático con medicación

• En caso de no-remisión grado de Osseman

(1) Grado I

(2) Grado IIa

(3) Grado IIb

(4) Grado III

(5) Grado IV

• Estado del enfermo al 2º año de la intervención

(1) Curado (remisión)

(3) No curado (no remisión)

Asintomático con medicación

Sintomático con medicación

• En caso de no-remisión grado de Osseman

(1) Grado I

(2) Grado IIa

(3) Grado IIb

(4) Grado III

(5) Grado IV

• Estado del enfermo al 3º año de la intervención

(1) Curado (remisión)

(2) No curado (no remisión)

Asintomático con medicación

Sintomático con medicación

• **En caso de no-remisión grado de Osseman**

(1) Grado I

(2) Grado IIa

(3) Grado IIb

(4) Grado III

(5) Grado IV

• **Estado del enfermo al 5º año de la intervención**

(1) Curado (remisión)

(2) No curado (no remisión)

Asintomático con medicación

Sintomático con medicación

• **En caso de no-remisión grado de Osseman**

(1) Grado I

(2) Grado IIa

(3) Grado IIb

(4) Grado III

(5) Grado IV

• **Estado del enfermo al 10º año de la intervención**

(1) Curado (remisión)

(2) No curado (no remisión)

Asintomático con medicación

Sintomático con medicación

• **En caso de no-remisión grado de Osseman**

(1) Grado I

(2) Grado IIa

(3) Grado IIb

(4) Grado III

(5) Grado IV

• **Estado del enfermo al 15º año de la intervención**

(1) Curado (remisión)

(2) No curado (no remisión)

Asintomático con medicación

Sintomático con medicación

• **En caso de no-remisión grado de Osseman**

(1) Grado I

(2) Grado IIa

(3) Grado IIb

(4) Grado III

(5) Grado IV

• **Estado del enfermo al 20º año de la intervención**

(1) Curado (remisión)

(2) No curado (no remisión)

Asintomático con medicación

Sintomático con medicación

• **En caso de no-remisión grado de Osseman**

(1) Grado I

(2) Grado IIa

(3) Grado IIb

(4) Grado III

(5) Grado IV

• **Estado del enfermo al 25º año de la intervención**

(1) Curado (remisión)

(2) No curado (no remisión)

Asintomático con medicación

Sintomático con medicación

• **En caso de no-remisión grado de Osseman**

(1) Grado I

(2) Grado IIa

(3) Grado IIb

(4) Grado III

(5) Grado IV

2.8. – TABULACIÓN DE LOS RESULTADOS

Todos los datos se tabularon en una base de datos específica creada mediante el programa informático ACCESS 97 (Microsoft Office 97-Microsoft Corporation-).

Los datos se introdujeron en la base a través de formularios idénticos a la hoja de recogida de datos y se dividieron en diferentes bloques informativos:

- ⇒HISTORIA CLINICA
- ⇒DIGNOSTICO
- ⇒ANATOMIA PATOLOGICA
- ⇒TRATAMIENTO
- ⇒SEGUIMIENTO.

2.9. – SISTEMÁTICA DE ESTUDIO.

Inicialmente se ha obtenido una visión global del comportamiento del Timoma y de la Miastenia Gravis, mediante el análisis descriptivo de la información disponible. En segundo lugar se ha pretendido evaluar los factores pronóstico que han podido influir en los pacientes que presentan un Timoma y una Miastenia Gravis asociados. Para ello se han considerado tres bloques de información: *General*, *Timoma* y *Miastenia Gravis*.

En el bloque ***General*** se han analizado tres circunstancias diferentes: en primer lugar la década de intervención, ya que al tratarse de una serie histórica de más de treinta años de evolución, las técnicas de diagnóstico y tratamiento han ido variando. Por este motivo, se ha realizado un análisis bivariable con el fin de analizar los parámetros asociados a la evolución del Timoma y la Miastenia Gravis según la década en la que fueron tratados. En segundo lugar, se han analizado los factores que puedan influir en morir de Miastenia Gravis, Timoma u otras causas, esto únicamente se ha podido estudiar desde un punto de vista descriptivo univariable, dado el escaso número de pacientes en cada grupo (Miastenia Gravis 14 pacientes, Timoma 6 pacientes, otras causas 18 pacientes). En tercer lugar, se ha estudiado el grupo de vivos / muertos. Incluye a la totalidad de los pacientes, y en el se han pretendido analizar todos los factores que han podido influir en la mortalidad total, en este grupo se ha realizado primero un análisis bivariable y posteriormente un análisis de supervivencia, utilizando primero el método de Kaplan-Meier (test de log-rank) y finalmente el modelo de riesgos proporcionales de Cox

En el bloque ***Timoma*** se han analizado tres circunstancias diferentes: en primer lugar se ha estudiado el Timoma y los factores que han podido influir en estar libre de dicho proceso o con persistencia del mismo (recidiva / no recidiva). Esto solo se ha podido realizar mediante un estudio descriptivo univariable, dado que la desigualdad entre los grupos (libre de enfermedad 100 pacientes y con persistencia 8 pacientes) no ha permitido un estudio estadístico más exhaustivo. En segundo lugar se ha estudiado la clasificación clínico-patológica de Masaoka. La importancia de esta clasificación en el análisis del Timoma ha determinado realizar un estudio descriptivo global según cada grado de Masaoka, y posteriormente un análisis bivariable según sea Masaoka I (no invasivo) o un Masaoka II, III ó IV (invasivo).

En el bloque ***Miastenia Gravis*** se han analizado también dos circunstancias diferentes: por un lado, se ha estudiado el estado de la Miastenia Gravis, que se ha dividido en los pacientes que están curados (en remisión) y los pacientes que no están curados. Incluye a la totalidad de los pacientes y en el se ha pretendido analizar todos los factores que influyen en estar en remisión o no de la enfermedad miasténica. En segundo lugar, se ha estudiado el grupo de los pacientes no curados de la Miastenia Gravis, que se ha dividido en los pacientes que están asintomáticos con medicación y los que están sintomáticos con medicación. Incluye solo a los pacientes no curados de la enfermedad miasténica, y en el se ha pretendido analizar todos los factores que influyen en estar asintomático con bajas dosis de medicación o sintomático con altas dosis de medicación. En estos dos estudios del bloque Miastenia Gravis se ha realizado primero un análisis bivariable y posteriormente un análisis de supervivencia, utilizando primero el método de Kaplan-Meier (test de log-rank) y finalmente el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

2.10. – ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

Todos los análisis se efectuaron mediante el paquete estadístico SPSS.

Como una primera estrategia de tratamiento de los datos, se hizo un control de calidad para detectar posibles errores e incoherencias.

Para obtener una primera visión global de la información disponible, se realizó un análisis descriptivo, calculándose las medidas de tendencia central, dispersión y proporción según el tipo de variable.

A partir de este primer enfoque se selecciono como posibles variables de resultado a las siguientes: mortalidad total, estado de la miastenia gravis (remisión [curado] / no curado) y en caso de miastenia gravis no curada si estaba con síntomas o no.

A continuación y como ampliación del análisis descriptivo, se efectuó un análisis bivariable para cada una de las variables resultado. Las comparaciones de los grupos se hicieron mediante el estadístico de la ji-cuadrado para las variables categóricas y mediante el test de la t de Student para las variables cuantitativas. El nivel de significación se considero cuando el valor de la p era menor de 0.05.

En último lugar se realizó un análisis de la supervivencia para tres modelos diferentes: 1) vivos / muertos, 2) remisión [curado] de la Miastenia Gravis / no curado de la Miastenia Gravis, 3) No curado de la Miastenia Gravis asintomático / no curado sintomático.

En primer lugar se utilizó el método de Kaplan-Meier, este método calcula la probabilidad acumulada de supervivencia en el tiempo para cada una de las variables resultado (vivo /muerto, curado /no curado, sintomático / asintomático). Evalúa las funciones de supervivencia para cada variable por separado, y así observar el comportamiento de las mismas con relación a las diferentes variables resultado y su posible inclusión en los diferentes modelos finales de regresión de Cox. La comparación de las curvas de supervivencia por grupos de diferentes variables se hizo mediante el test de log-rank.

Finalmente se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Este modelo requiere que se cumpla la asunción de riesgos proporcionales, es decir, que la razón entre dos funciones de riesgo para dos individuos cualquiera sea constante en el tiempo. Se presentan los resultados como el riesgo relativo de cada variable y su intervalo de confianza al 95%.

La significación estadística se calculó mediante el test de Ji al cuadrado para la puntuación global y se consideró significativo a un nivel de probabilidad menor de 0.05. La significación de cada variable en cada uno de los modelos se comprueba mediante el estadístico de Wald (b/SE).

V. RESULTADOS

1. - ESTADISTICA DESCRIPTIVA.

1.1. - CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LA POBLACIÓN.

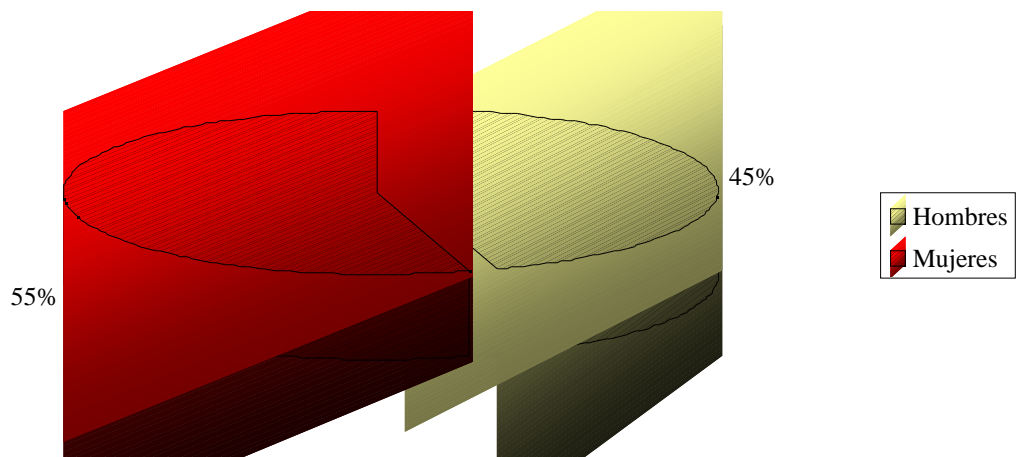
Durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 1967 y el 31 de Marzo del 2000 se han intervenido 110 pacientes, con el diagnóstico preoperatorio de Miastenia Gravis asociada a un Timoma, en la Unidad de Miastenia Gravis del Hospital General Valle d'Hebrón. Se han excluido 2 pacientes, en los cuales el análisis anatómo-patológico de la pieza operatoria no fue diagnóstico de Timoma. El grupo final de estudio se ha compuesto de 108 pacientes. Tabla 36.

Tabla 36. Pacientes incluidos y excluidos del estudio.

	ANATOMIA PATOLOGICA DEL TIMO	PACIENTES
Pacientes excluidos	- Timolipoma - Hiperplasia linfoide tímica	2
Pacientes incluidos	- Timoma	108

La edad media de los 108 pacientes fue de 49.6 ± 15.2 años, con un intervalo comprendido entre los 14 y los 76 años. La distribución por sexos fué de 49 hombres (45%) y 59 mujeres (55%). Figura 15.

Figura 15. Distribución por sexos.



1.2.–CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PREOPERATORIAS.

1.2.1. – Características clínicas preoperatorias generales

Enfermedades asociadas.

No se ha encontrado ningún caso de antecedentes familiares de Miastenia Gravis, y solo en un caso se ha observado antecedentes de timoma en la familia. La Miastenia Gravis y el Timoma se han asociado a otras enfermedades autoinmunes. En nuestra serie la Diabetes Mellitus se observó en 14 casos (13%), la Artritis Reumatoide en 11 casos (10.2%) y las enfermedades tiroideas en 7 casos (6.5%). Tabla 37.

	N (número de casos)
ANTECEDENTES FAMILIARES DE MG	0
ANTECEDENTES FAMILIARES DE TIMOMA	1
ENFERMEDADES ASOCIADAS	
Hipertiroidismo	6 (5.6%)
Hipotiroidismo	1 (0.9%)
Diabetes Mellitus	14 (13%)
Úlcus péptico	2 (1.9%)
Artritis reumatoide	11 (10.2%)
Otras	
Alopecia autoinmune	1
Anemia autoinmune	2
Arteritis de Horton	1
-Talasemia menor	1
EPOC	1
Fiebre reumática	2
Hepatopatía	1
Herpes Zoster	1
Hipogammaglobulinemia	1
HTA	4
Insuf venosa periférica	1
Polimiositis	2
Poliposis colon	1
Destrucción plexo	
Mientérico	1
Trombosis arteria	
Retiniana	1
	21 (19.4%)

Tabla 37. Características clínicas preoperatorias generales y enfermedades asociadas.

La Unidad de Miastenia Gravis del Hospital Vall d'Hebrón es un equipo de referencia para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Por esta causa, no todos los pacientes se han diagnosticado en la Unidad. Así, el motivo de consulta se distribuyó de la siguiente manera: en 16 de los casos (14.8%) se remitieron con un diagnóstico ya hecho de Miastenia Gravis, diagnosticándose el timoma en la Unidad; en 63 de los casos (58.3 %) ya vinieron con el diagnóstico de Miastenia Gravis y Timoma y en 29 de los casos (26.9%) el diagnóstico de ambos procesos se hizo en la unidad.

Neoplasias asociadas.

En nuestra casuística se encontraron en 16 pacientes (14.8%), su distribución y tipo se enumeran en la tabla 38.

PACIENTES SIN NEOPLASIAS ASOCIADAS	92 (85.2%)
PACIENTES CON NEOPLASIAS ASOCIADAS	
Neoplasias de tiroides 4	
Neoplasia de pulmón 1	
Neoplasia de mama 4	
Neoplasia de riñón 1	
Neoplasia de vejiga urinaria 2	
Neoplasia de prostata 1	
Neoplasia uterina 1	
Neoplasia de colon 1	
Melanoma maligno 1	
	16 (14.8%)

Tabla 38. Neoplásias asociadas diferentes del timoma.

1.2. 2. –Características clínicas asociadas a la Miastenia Gravis

Los síntomas miasténicos más comúnmente presentados por los pacientes fueron los que determinaban una afectación de la musculatura ocular con ptosis palpebral en 99 casos (91.7%) y diplopia en 98 casos (90.7%). La afectación de otros músculos se observó en 94 casos (87%). Tabla 39a.

GRUPO MUSCULAR	N (número de casos)
Musculatura ocular	Ptosis palpebral 99 (91.7%) Diplopia 98 (90.7%)
Otros músculos	94 (87%)

Tabla 39a. Afectación de grupos musculares.

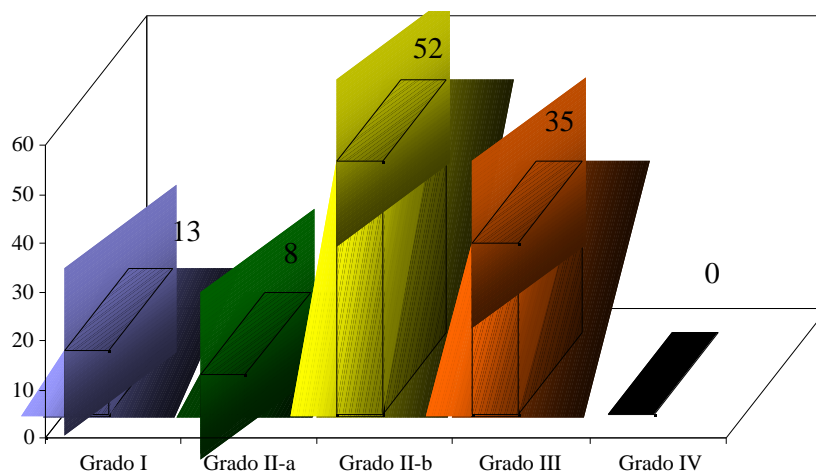
Los otros grupos musculares afectados han variado desde afectación de la musculatura bulbar, hasta afectación de músculos de extremidades y tronco. Su afectación se desglosa en la tabla 39b.

OTROS MUSCULOS:		94 (87%)
Músculos extensores del cuello	88 (81.5%)	
Músculos de la cara	87 (80.6%)	
Músculos mandibulares	88 (81.5%)	
Músculos del paladar	87 (80.6%)	
Músculos de la lengua	87 (80.6%)	
Músculos de los brazos	90 (83.3%)	
Músculos de las manos	90 (83.3%)	
Músculos de las piernas	90 (83.3%)	
Músculos de la columna	86 (79.6%)	

Tabla 39b. Afectación de otros músculos.

Para clasificar la enfermedad miasténica desde un punto de vista clínico, se ha utilizado la clasificación propuesta por Osserman. La afectación de la musculatura exclusivamente ocular (Osserman I) se observó en 13 pacientes (12%), la afectación de la musculatura del tronco y de las extremidades, con o sin afectación ocular (Osserman II-a) se observó en 8 pacientes (7.4%), la afectación muscular generalizada, con alteración principal de la musculatura bulbar (Osserman II-b) se vio en 52 pacientes (48.1%) y la enfermedad de comienzo brusco con afectación de la musculatura general, bulbar y respiratoria (Osserman III) se objetivó en 35 pacientes (32.4%). No se evidenció ningún caso de Osserman IV (enfermedad crónica, larvada, que cursa a brotes durante largos periodos de tiempo con un brote de agravación tardío, con afectación bulbar y respiratoria). La distribución por grados según la clasificación de Osserman se expresa en la figura 16.

Figura 16. Distribución según la clasificación de Osserman.



1.2.3. –Características clínicas asociadas al Timoma

El timoma se puede manifestar mediante la expresión clínica de los síndromes paraneoplásicos, que se le asocian como es el caso de la Miastenia Gravis. Pero también se puede manifestar mediante los síntomas y signos derivados de la propia masa tumoral (generalmente compresivos). Aparecieron síntomas relacionados con el timoma como tumor en 14 pacientes (13%). El timoma puede ser invasivo o no invasivo. De los 14 casos sintomáticos fueron Timoma no invasivo (Masaoka I) 6 casos (5.5%) y timoma invasivo (Masaoka II, III, IV) 8 casos (7.5%). Los 6 casos de dolor torácico fueron no invasivos el resto de síntomas se debieron a tumores invasivos. Las manifestaciones clínicas derivadas del tumor se expresan en la tabla 40.

	N (número de casos)	
NO SINTOMAS DEL TUMOR	94 (87%)	
SINTOMAS DEL TUMOR	14 (13%)	Timoma no invasivo 6 (5.5%) (Masaoka I)
Dolor torácico 6 (5.5%)		Timoma invasivo 8 (7.5%) (Masaoka II,III,IV)
Síntomas de compresión vascular 3 (2.8%)		
Síntomas de compresión vías aéreas 4 (3.8%)		
Disfagia 1(0.9%)		
TOTAL	108	

Tabla 40. Síntomas relacionados con el timoma.

1.3. – DIAGNOSTICO

1.3.1. – Diagnóstico de la Miastenia Gravis

Para el diagnóstico clínico de la Miastenia Gravis se ha utilizado la clínica, el test del edrofonio (Tensilón), la Electromiografía y la presencia de anticuerpos. Se realizó la prueba de Tensilón en los 108 pacientes siendo positiva en el 100% de los casos. La electromiografía de nervio motor se realizó también en los 108 pacientes, siendo positiva en 105 (97.2%) y negativa en 3 (2.8%). La electromiografía de fibra simple se practicó a 39 pacientes (36.1%), siendo positiva en 38 (97.4%) y negativa en 1 (2.6%). La espirometría se practicó en 102 pacientes (94.4%), en 32 (31.3%) fue positiva y en 70 (68.7%) fue negativa.

Los anticuerpos antireceptor de la acetilcolina se realizaron en 63 pacientes (58.3%) y fueron positivos en 60 (95.3%) y negativos en 3 (4.7%). Los anticuerpos antimúsculo estriado se determinaron en 56 pacientes (51.9%), siendo positivos en todos los casos. Tabla 41.

PRUEBA DIAGNOSTICA	N (número de casos)	POSITIVIDAD (%)
Test del Edrofonio	108	100%
Electromiografía de nervio motor	108	97.2%
Electromiografía de fibra simple	39	97.4%
Espirometría	102	31.3%
Anticuerpos antireceptor-Ach	63	95.3%
Anticuerpos anti-músculo estriado	56	100%

Tabla 41. Pruebas diagnósticas para la Miastenia Gravis.

1.3.2. – Diagnóstico del Timoma

Para descartar la presencia de un Timoma se realizó un estudio radiográfico de tórax (radiografía convencional y tomografía) en los 108 pacientes, que resultó normal en 55 (51%) y sospechoso de timoma en 53 (49%). La tomografía axial computerizada se practicó en 81 (75%) pacientes, siendo sospechosa de timoma en 74 (91.4%), no fué sospechosa en 7 (8.6%). Tabla 42.

PRUEBA DIAGNOSTICA	N (número de casos)	POSITIVIDAD (%)*
Estudio radiográfico de tórax	108	49% (53)
Tomografía axial computerizada	81	91.4% (74)

- * % de pacientes en los cuales el estudio radiográfico o la tomografía computerizada hacen el diagnóstico preoperatorio.

Tabla 42. Pruebas diagnósticas para el timoma.

De los 74 casos en los que la tomografía axial computerizada fué sospechosa de timoma, se valoró también su utilidad en el estadiaje preoperatorio de la extensión del proceso. Los resultados se expresan en la tabla 43.

Localización en mediastino anterior	74 (100%)
Infiltración de órganos vecinos	3 (4%)
Nódulos mediastínicos	3 (4%)
Metástasis pleurales	1 (1.3%)

Tabla 43. Estadio preoperatorio por tomografía computerizada.

1.4. – TRATAMIENTO.

1.4.1. – Características generales del tratamiento quirúrgico

Todos los pacientes de la serie fueron intervenidos y en ningún caso se contraindicó la intervención. La preparación para la intervención se llevó a cabo con anticolinesterasicos en 56 pacientes (51.9%), corticoides en 72 pacientes (66.7%) y con inmunoglobulinas (S7IgG) en 32 pacientes (29.6%). Al inicio de la unidad la plasmaféresis se usó como preparación en 2 pacientes (1.9%). En todos los casos se realizó un abordaje por esternotomía media. La técnica de resección utilizada fué de timectomía total en 40 casos (37%) y de timectomía ampliada en 68 casos (63%). Tabla 44.

Preparación para la intervención	- Anticolinesterasicos	56 (51.9%)
	- Corticoides	72 (66.7%)
	- S7IgG	32 (29.6%)
	- Plasmaféresis	2 (1.9%)
Abordaje quirúrgico	- Esternotomía media	108 (100%)
Técnica de resección	- Timectomía total	40 (37%)
	- Timectomía ampliada	68 (63%)

Tabla 44. Características generales del tratamiento quirúrgico.

1.4.2. – Complicaciones operatorias

Las complicaciones operatorias se observaron en 47 pacientes (43.5%). Se dividieron en: complicaciones inevitables a las derivadas de la necesidad de una resección amplia, e involuntarias a las producidas al margen de la necesidad de una resección amplia. Involuntarias fueron 14 casos (12.9%) y correspondieron todas a tumores no invasivos (Masaoka I), e inevitables fueron 33 casos (30.6%) y correspondieron todas a tumores invasivos (Masaoka II,III,IV). No se produjo ningún exitus intraoperatorio. Se desglosan en la tabla 45.

NO COMPLICACIONES OPERATORIAS	61 (56.5%)		
		INVOLUNTARIAS Timoma no invasivo (Masaoka I)	INEVITABLES Timoma invasivo (Masaoka II,III,IV)
COMPLICACIONES OPERATORIAS Apertura de pleuras 41 (87.2%) Lesión de n. Frénico 18 (38.3%) Lesión de cava 3 (6.4%) Lesión de innominada 7 (14.8%) Lesión del c. Torácico 1 (2.1%) Apertura de pericardio 1 (2.1%) Exitus operatorio 0	47 (43.5%)	14 (12.9%)	33 (30.6%)
TOTAL	108		

Tabla 45. Complicaciones operatorias.

1.4.3. – Complicaciones postoperatorias

No se observaron complicaciones postoperatorias en 81 casos (75%). Se presentaron en 27 casos (25%). No fué necesario reintervenir a ningún paciente en el postoperatorio. En 13 casos (12.1%) las complicaciones se correspondieron con timomas no invasivos y en los 14 casos (12.9%) restantes se correspondieron con timomas invasivos. Las complicaciones más graves fueron secundarias a los timomas invasivos. Se enumeran en la tabla 46.

	N (número de casos)	
NO COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	81 (75%)	
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS Hemorragia 5 (18.5%) Infección de herida 1 (3.7%) Dehiscencia herida esternal 1 (3.7%) Hemotórax 1 (3.7%) Pneumotórax 2 (7.4%) Atelectasia 16 (59.2%) Neumonía 5 (18.5%) Edema de extremidad sup. 2 (7.4%) Pericarditis 1 (3.7%)	27 (25%)	Timoma no invasivo 13 (12.1%) (Masaoka I) Timoma invasivo 14 (19.1%) (Masaoka II,III,IV)
TOTAL	108	

Tabla 46. Complicaciones postoperatorias.

1.4.4. – Crisis miasténica postoperatoria

La crisis postoperatoria como complicación del tratamiento quirúrgico ha aparecido en 44 (40.7%) pacientes. Todas las crisis fueron miasténicas. Se precisó de intubación en 32 (29.6%) pacientes y traqueotomía en 12 (11.1%). Timoma no invasivo correspondió a 19 pacientes (17.6%) y Timoma invasivo a 25 pacientes (23.1%).

De los 108 pacientes intervenidos, fué necesaria la estancia en UCI en 96 (88.9%) pacientes, con una estancia media de 9.2 días y un rango entre 1 y 230 días. Tabla 47a.

CRISIS MIASTENICA 44 (40.7%)			
INTUBACION OROTRAQUEAL	TRAQUEOTOMIA	TIMOMA NO INVASIVO	TIMOMA INVASIVO
32 (29.6%)	12 (11.1%)	19 (17.6%)	25 (23.1%)
ESTANCIA EN UCI	96 (88.9%)*		

*La estancia media en UCI ha sido de 9.2 días.

Tabla 47a. Crisis miasténica postoperatoria y estancia en UCI.

De los 44 pacientes que presentaron crisis miasténica postoperatoria, en 37 casos (34.2%) se habían preparado para la intervención con anticolinesterasicos, en 7 casos (6.5%) se habían preparado con corticoides no se objetivó ningún caso de crisis miasténica postoperatoria en los pacientes que previamente se habían preparado con S7IgG. Tabla 47b.

	CRISIS	INTUBACIÓN	TRAQUEOTOMIA	ESTANCIA MEDIA UCI
ANTICOLINESTERASICOS	37 (34.2%)	27 (25%)	10 (9.2%)	12.2 días
CORTICOIDES	7 (6.5%)	5 (4.6%)	2 (1.9%)	7.6 días
S7IgG	0	0	0	0

Tabla 47b. Crisis miasténica según el tipo de preparación preoperatoria.

1.4.5. – Tratamiento oncológico

En ningún caso se ha realizado tratamiento neoadyuvante preoperatorio. Se ha realizado tratamiento oncológico coadyuvante postoperatorio, según el protocolo de tratamiento a todos los pacientes que presentaban un estadio clínico-patológico de Masaoka III o Masaoka IV, constituyendo en total un grupo de 27 pacientes (25%). Tabla 48.

Tratamiento oncológico coadyuvante 27(25%)		Radioterapia	27 (100%)
		Quimioterapia	6 (5.5%)
Masaoka III	21 (19.4%)		
Masaoka IV	6 (5.6%)		

Tabla 48. Tratamiento oncológico.

1.5. - ANATOMIA PATOLOGICA.

Los timomas fueron agrupados según la clasificación de Bertnatz y de Müller-Hermelink, por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Vall d'Hebrón. Se analizaron también según la clasificación de Masaoka, en función de los hallazgos operatorios vistos por el cirujano combinado con la información anatómo-patológica. Tabla 49.

Müller-Hermelink	
Medular	11 (10.2%)
Mixto	17 (15.7%)
Predominantemente cortical	25 (23.1%)
Cortical	48 (44.4%)
Carcinoma tímico bien diferenciado	7 (6.5%)
Bertnatz	
Predominantemente linfocítico	13 (12%)
Predominantemente epitelial	46 (42.6%)
Mixto linfoepitelial	46 (42.6%)
De células fusiformes	3 (2.8%)
Masaoka	
No invasivo	53 (49.1%)
Invasión macroscópica peritumor o microscópica de cápsula	28 (25.9%)
Invasión macroscópica de órganos vecinos	21 (19.4%)
Diseminación a tórax o a distancia	6 (5.6%)

Tabla 49. Clasificación de los timomas.

1.6 - SEGUIMIENTO.

El periodo medio de seguimiento de los pacientes ha sido de 9.9 años, con un rango de 0.75 a 33 años. No se ha constatado ningún caso de mortalidad per o perioperatoria (durante los primeros 30 días del postoperatorio) en los 108 pacientes.

Durante el periodo de seguimiento 38 pacientes (35.2%) han fallecido. En 14 casos (36.8%) la muerte se debió a la Miastenia Gravis, como consecuencia de crisis miasténica. La siguiente causa de muerte fue la cardiopatía (trastorno del ritmo y fallo eléctrico súbito) que se contabilizó en 9 casos (23.6%). La tercera causa más frecuente de mortalidad fue el Timoma con 6 casos (15.8%). Tabla 50.

MORTALIDAD TOTAL 38	
TIMOMA	6 (15.8%)
MIASTENIA GRAVIS	14 (36.8%)
OTRAS CAUSAS:	
Accidente	1
Cáncer de colon	1
Cáncer de vejiga urinaria	2
Cardiopatía	9 (23.6%)
Insuficiencia renal	2
Melanoma maligno	1
Shock séptico (litiasis renal)	1
TEP	1
	18 (47.4%)

Tabla 50. Causas de mortalidad

1.6.1. – Evolución del Timoma

La evolución del timoma durante el periodo de seguimiento ha determinado que 100 (92.6%) pacientes se encuentren libres de la enfermedad, y que 8 (7.4%) no se encuentren libres de timoma, bien por que han presentado una recidiva o bien una persistencia tras una resección parcial. Los pacientes fallecidos por el timoma han sido 6. Tabla 51.

	N	Reintervención curativa	Reintervención paliativa	Q+RT	Masaoka	Mortalidad
Recidiva mediastínica	4	-	4	4	Estadio II (2) EstadioIII(2)	4
Recidiva torácica	1	En 4 ocasiones	-	1	Estadio III	-
Recidiva torácica+Metástasis (hepáticas)	2	-	-	2	Estadio IV	2
Persistencia del timoma	1	-	-	1	Estadio III	-
TOTAL	8					6

Tabla 51. Características de los pacientes no libres de timoma.

El diagnóstico de la recidiva fué clínico en 5 casos y hallazgo de TAC control en 2. El tiempo medio de aparición de la recidiva fue de 3 años (rango 1-5). Fueron reintervenidos 5 casos. En 4 casos la reintervención fué paliativa. El paciente que se sometió a reintervención curativa fué reintervenido en cuatro ocasiones. Tanto en las reintervenciones paliativas como la curativa se añadió radioterapia y quimioterapia posterior. No se reintervinieron 2 casos dada la extensión de la enfermedad, tratándose con quimioterapia y radioterapia paliativa. El paciente con persistencia se ha tratado con quimioterapia y radioterapia paliativa.

En los pacientes que presentaron una recidiva mediastínica, los estadios de Masaoka fueron en dos casos estadios II y en los otros dos estadio III. En el caso de recidiva torácica el estadio de Masaoka fué III. Los casos de recidiva torácica más metástasis a distancia fueron estadio de Masaoka IV. En el caso de persistencia tumoral, las características de tamaño y relación con estructuras vecinas obligaron a dejar restos de tumor macroscópico (Masaoka III).

1.6.2. – Evolución de la Miastenia Gravis

El estado de los pacientes, en lo que respecta a la Miastenia Gravis, al final del periodo de seguimiento se ha clasificado en tres grupos principales: curado, no curado asintomático con medicación y no curado sintomático con medicación y finalmente el grupo de los pacientes fallecidos. Los pacientes curados han sido 17 (15.7%) y los pacientes no curados 91 (84.3%). Los pacientes que fallecieron a causa de la Miastenia Gravis fueron 14 (36.8%). Tabla 52.

MIASTENIA GRAVIS	N° de pacientes (%)
Curados	17 (15.7%)
No curados 91 (84.3%)	Asintomáticos con medicación 55 (50.9%)
	Sintomáticos con medicación 36 (33.4%)
TOTAL	108
Mortalidad	14 (36.8%)

Tabla 52. Estado de la Miastenia Gravis en el seguimiento.