

1.7.3. - Clasificación

La clasificación de la miastenia gravis es actualmente la propuesta por Osserman, y se basa en la edad de inicio, la rapidez de instauración de los síntomas, la gravedad y el patrón de distribución de los grupos musculares afectados²⁰⁶. Dicha clasificación es la siguiente:

- a) Miastenia infantil.
 - a.1) Neonatal
 - a.2) Congénita.
 - a.3) Juvenil.
- b) Miastenia del adulto.

La *miastenia neonatal* aparece en un 12-15 % de los hijos de madres con miastenia gravis¹⁹⁶, y aunque no padecen la enfermedad, presentan los síntomas de miastenia gravis desde su nacimiento y con una duración entre 6 y 12 semanas. Aunque como hemos dicho, solo se presenta en 12 a 15 % de los hijos de madres miasténicas, en el caso de que en una familia un hijo se vea afectado, la incidencia de aparición en partos sucesivos alcanza hasta el 90%. El recién nacido se presenta como un niño hipotónico, con dificultad para respirar, con dificultades para la succión al mamar, ptosis, debilidad en el llanto, alteración en la deglución, e incluso en ocasiones es necesario sostenerle la mandíbula, ya que la debilidad hace que se presenten con la misma facies que presentan los adultos afectados de miastenia gravis. En los casos más graves el niño puede presentar insuficiencia respiratoria y necesitar la respiración asistida.

Actualmente, se sabe, que estos síntomas son secundarios a la transmisión por vía placentaria de anticuerpos de la madre al niño. La sintomatología persiste en tanto y cuanto persistan los anticuerpos en la circulación del recién nacido, que suele ser un periodo de 6 a 12 semanas. En caso de no ser tratados, estos niños pueden morir en el transcurso de unas horas o pueden mejorar gradualmente. El tratamiento consiste en pequeñas dosis de anticolinesterásicos hasta la desaparición de la sintomatología.

La *miastenia congénita* o miastenia gravis neonatal persistente, se presenta de forma semejante a la miastenia neonatal transitoria, aunque en casos leves pueden transcurrir varios meses antes de ser detectada. No se encuentran anticuerpos en la madre, y no hay historia familiar de miastenia gravis aunque pueden afectarse varios hermanos. En estos casos la enfermedad persiste de por vida, presentando las mismas características que en el adulto.

En la *miastenia gravis juvenil* los pacientes tienden a presentar una forma permanente de miastenia gravis y a diferencia de la miastenia neonatal, la madre no es miasténica. Esta condición se distingue de la miastenia gravis neonatal persistente, en cuánto a su edad de presentación, ya que como su nombre lo indica se inicia en la pubertad. Las niñas lo presentan 6 veces más que los niños, pueden presentarse casos agregados en una misma familia, como hermanos o primos. La oftalmoplejía, completa o parcial, con ptosis bilateral severa es una característica de la enfermedad. El pronóstico de la miastenia gravis juvenil es mejor que la del adulto y la mayoría de los niños afectados pueden cursar una vida casi

normal con un tratamiento óptimo. Se observan remisiones completas en una 25 % de los niños afectados.²⁰⁷

El siguiente grupo es el de la *miastenia gravis del adulto*, que comprende al 90 % de los pacientes. En la forma juvenil y del adulto menor de 40 años hay un claro predominio del sexo femenino, con una relación mujer: hombre de 3:1. Las crisis miasténicas en estos pacientes son frecuentes y existe una incidencia baja de timomas, por lo que el pronóstico es más favorable que el grupo de pacientes mayores de 50 años, en los que la relación mujer: hombre es de 1:1 con una incidencia de timomas alta y una respuesta pobre a la cirugía, por lo que su pronóstico es más desfavorable.

Ya en 1958 el Dr. Osserman²⁰⁸ realizaba un análisis de 325 pacientes, y subclasificaba a los casos de miastenia gravis del adulto en cinco grupos, aunque actualmente esta clasificación se ha modificado y reducido a 4 grupos, desapareciendo el quinto grupo en el que se encontraban los pacientes afectados de atrofia muscular, y que el mismo Dr. Osserman especificaba que era un grupo descriptivo en el que se enmarcaban a aquellos pacientes afectados de miastenia gravis y atrofia muscular no causada por una falta de uso, y en el que el pronóstico y la mortalidad dependían de otras características no relacionadas con la atrofia²⁰⁹. En la actualidad, es muy raro observar pacientes miasténicos con atrofia muscular secundaria a la misma patología.

Así mismo, se ha reclasificado el grupo II en dos subgrupos, en un intento por separar las formas con afectación bulbar y generalizada de la forma puramente generalizada, sin clínica bulbar, por sus diferencias en el pronóstico y complicaciones.

Así, tenemos que la clasificación de Osserman actual de la miastenia gravis del adulto subclasifica a esta en 4 grupos¹⁹⁷ (Tabla 4):

Tabla 4. Clasificación de Osserman

Grado	Afectación	Pronóstico	%
I	Ocular	Bueno	5%
II-a	Generalizada	Bueno	21%
II-b	General y bulbar	Regular	43%
III	Aguda respiratoria	Malo	28%
IV	Respiratoria tardía	Malo	3%

Grupo I o de enfermedad ocular. Es la forma de miastenia gravis de afectación exclusivamente ocular, ya sea uni o bilateral, que se manifiesta con ptosis palpebral o diplopia. Cursa con brotes y presenta en un 20 % de los casos una remisión completa. Comprende a un 2 a 8 % de los pacientes miasténicos según las series. En casi un 75 % de los pacientes de este grupo la enfermedad avanzará en el plazo de uno a tres años y se generalizará, por lo que serán incluidos posteriormente en otros grupos de la clasificación de Osserman. De hecho, solo un 10 % de los pacientes inicialmente de este grupo permanecerán clasificados en este grupo, que de forma característica responden mal a los anticolinesterásicos pero bien a los corticoides.

Grupo II-a o de enfermedad generalizada, también llamada generalizada ligera. Se caracteriza por la afectación de la musculatura del tronco y de las extremidades, con o sin afectación ocular, pero respetando los músculos respiratorios. Su evolución clínica es oscilante, con brotes y remisiones parciales, y con una escasa presencia de crisis miasténicas. Tienen un buen pronóstico, por su buena respuesta a los medicamentos y a la timectomía, que induce en un elevado número de casos a una remisión completa y en muchas ocasiones temprana.

Grupo II-b, generalizada y bulbar o generalizada moderada. El comienzo de los síntomas es gradual y progresivo. En este grupo de pacientes se observa una afectación principal de la musculatura esquelética y bulbar, en la que se comprenden los músculos de la cara, labios, lengua, paladar, maseteros y faringe. Tampoco se afectan los grupos musculares respiratorios. El paciente se queja de disartria, voz nasal, disfagia y dificultad para la masticación con regurgitación nasal de los alimentos. En este grupo, las crisis miasténicas son más frecuentes y en general tienen un peor pronóstico. La respuesta a la medicación y a la timectomía es buena. En estos pacientes se observa con mayor frecuencia la neumonía por broncoaspiración secundaria a la alteración del grupo muscular faringo-laríngeo.

Grado III o miastenia aguda respiratoria. Es de comienzo rápido, con instauración completa en uno a tres meses. Existen unas manifestaciones bulbares y esqueléticas severas, involucrando además rápidamente a los músculos respiratorios. Es una forma muy grave de miastenia, con una alta incidencia de crisis de forma temprana y de múltiples ingresos en cuidados intensivos, debido a la pobre respuesta a los medicamentos, sin embargo presentan una buena respuesta a la timectomía, aunque de difícil manejo en el periodo perioperatorio.

Grupo IV o miastenia grave tardía. Este grupo está formado por aquellos pacientes que en un inicio pertenecían a los grupos I y II y que de forma crónica y larvada, cursando con brotes durante largos periodos de tiempo, y en los que aparece de forma tardía sintomatología de afectación bulbar y respiratoria. Este grupo tiene un pronóstico malo, con frecuentes infecciones respiratorias y con una pobre respuesta al tratamiento. La timectomía raramente induce a la remisión y la gran mayoría de los pacientes necesitan un tratamiento inmunosupresor durante toda su vida.

Cabe mencionar que la clasificación de Osserman es la única clasificación clínica actual de la miastenia gravis, pero no es la única clasificación que intenta dar un pronóstico a la enfermedad. Estudios adicionales de la miastenia gravis en la era de la inmunobiología han creado una nueva clasificación de la miastenia gravis propuesta por Engel, Banker²¹⁰, Compston y colaboradores²¹¹ (Tabla 5). Esta clasificación, aunque no es usada con regularidad, intenta agrupar a la miastenia gravis no por sus manifestaciones clínicas sino por sus características biológicas.

Categoría	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Patología	Timoma	No timoma	No timoma
Edad	Cualquier edad	< 40	> 40
Sexo	V = M	M > V	V > M
HLA	No asociación con HLA	HLA-A1 B8 DRW3	HLA-A3 B7 DRW2
Anticuerpo anti-Ach	Alto	Intermedios	Bajos
Anticuerpo anti-músculo estriado	Alto	Bajo	Intermedio
Otras enfermedades autoinmunes	Pocas	Casi nulas	Moderadas

Tabla 5. Clasificación de la Miastenia Gravis según sus características biológicas.

1.7.4. – Diagnóstico

Los pacientes con un diagnóstico de miastenia gravis son usualmente tratados durante toda su vida, con medicamentos que conllevan un cierto riesgo. Es por eso esencial establecer un diagnóstico correcto en todos los casos, descartar otras condiciones que pudieran asemejarse a esta enfermedad y buscar enfermedades asociadas, que pudieran influenciar el tratamiento a escoger.

La historia clínica y la exploración neurológica, que debe incluir la realización de pruebas de fatigabilidad en diferentes grupos musculares, son esenciales para el diagnóstico. En la mayoría de los casos, la variabilidad horaria de los síntomas, la demostración de la fatigabilidad clínica y la respuesta a los anticolinesterásicos de acción rápida (edrofonio) o lenta (neostigmina, piridostigmina) permiten establecer el diagnóstico. El estudio electrofisiológico e inmunológico son esenciales en los casos clínicamente dudosos, y muy útiles para la aportación de datos cuanti y cualitativos, así como los radiológicos para la confirmación de la existencia de un timoma asociado.

El diagnóstico de miastenia gravis puede sospecharse en aquellos pacientes con un examen clínico en el que se demuestre una fatigabilidad patológica, que se induce por el ejercicio y se recupera con el reposo. La ptosis por fatiga puede demostrarse pidiendo al paciente que sostenga la mirada hacia arriba, después de un periodo corto de tiempo observaremos que los párpados empiezan a descender sin que el paciente sea capaz de levantarlos. También se pueden hacer pruebas de fatigabilidad de los músculos del tronco y extremidades, con la realización de ejercicios repetidos de un mismo grupo muscular. Se encuentran respuestas positivas, es decir confirmando la fatigabilidad, en 95 % de los pacientes con miastenia gravis si se exploran al menos tres grupos musculares diferentes²¹²

Existe en la historia del diagnóstico de la miastenia gravis un fenómeno que recibe el nombre de “fenómeno de Mary Walker”. Descrito en 1938, se ha observado en pacientes con miastenia gravis y consiste en realizar ejercicios repetitivos de un brazo con un esfígmomómetro inflado. Al observar la fatiga muscular se desinfla el balón y se observa una dramática deterioración del resto del cuerpo. Este hecho, que al principio fué atribuido a la liberación de una sustancia bloqueante neuromuscular por los músculos fatigados,²¹³ se ha atribuido posteriormente a la presencia de lactato secundaria al ejercicio

isquémico²¹⁴. Se ha demostrado la liberación de lactato en los ejercicios repetitivos isquémicos,²¹⁵ y se ha reproducido el fenómeno de Mary Walker en miasténicos tras la infusión de lactato.

1.7.4.1. – Pruebas farmacológicas

La administración endovenosa de edrofonio (Tensilón®) o también conocida como el test de Tensilon®, es todavía una maniobra diagnóstica importante, principalmente debido a que el fármaco es de fácil adquisición y los resultados son tan rápidos, que se puede realizar en el consultorio en el curso de la primera visita. El edrofonio es un inhibidor de acción rápida de la acetilcolinesterasa y sus efectos tienen una duración aproximada de cinco minutos. Sin embargo, este fármaco también presenta algunos inconvenientes, en primer lugar cabe destacar que puede ser peligroso, especialmente en pacientes con cardiopatías y asma bronquial, en los cuales el test debe ser realizado con el paciente debidamente monitorizado, en segundo lugar que en algunos casos los resultados pueden ser difíciles de interpretar²¹⁶ y diferenciar de un efecto placebo, especialmente en aquellos casos de enfermedad puramente ocular y de carácter leve.

Es preferible administrar el edrofonio con una vía endovenosa fija, como es una “paloma” o “mariposa” para poder ir incrementando la dosis del fármaco sin tener que realizar varias punciones. Con el paciente en decúbito supino se inyectan 2 mg (0,2 ml) y se observa durante uno o dos minutos. Si no aparecen efectos colaterales, y no se ha producido mejoría de los síntomas miasténicos se inyectan otros 3 mg (0,3 ml) y se mantiene la observación durante uno o dos minutos. Si con esta cantidad tampoco se observan cambios se inyectan los 5 mg (0,5 ml) restantes. Después de realizar el test debe repetirse siempre la exploración de la fuerza muscular de todos los grupos, para valorar la mejoría obtenida a los 30 segundos de la inyección. Nunca deberá realizarse el test sin antes haber estudiado la fuerza de cada músculo, además se recomienda realizar el test primero con suero fisiológico y después con edrofonio para despistar la simulación. En el caso de que no se disponga de edrofonio, también se puede utilizar como alternativa una dosis de 1 mg de neostigmina (Prostigmina®) administrada por vía intramuscular y valorando su efecto a los 30 minutos de su administración.

La mayoría de los músculos miasténicos responden a la administración de 2 a 5 mg de edrofonio dentro de los primeros 45 segundos, y es muy poco probable que se necesiten dosis más altas para producir cambios. No hay peligro de complicaciones graves por sobredosis debido a su corto periodo de acción de máximo de 5 minutos. Es interesante observar no solamente la fase de mejoría, sino también la fase de retorno al estado inicial, analizando de esta manera la fluctuación de la sintomatología.

Durante la administración de edrofonio podemos observar algunos síntomas colinérgicos como la rubefacción facial, diaforesis, salivación, fasciculaciones palpebrales, lagrimeo y en algunos casos excepcionales se experimentan bradicardia, hipotensión o broncoespasmo. En el caso de que aparezcan signos de hipersensibilidad a éste fármaco o efectos colaterales importantes como la bradicardia, se debe suspender la administración del medicamento y si es necesario se puede administrar de 0,5 a 1 ml de atropina.

La sensibilidad del test de edrofonio es alta, con una respuesta positiva en 90 a 95 % de los casos, sin embargo hay que recordar que no es específico para esta enfermedad, ya que también muestran respuesta positiva algunas formas de miastenia congénita, y se han descrito casos de falsos positivos en el botulismo, la esclerosis lateral amiotrófica y el síndrome de Eaton-Lambert.²¹⁷

Así Linton C. Hopkins de la Universidad de Atlanta recomienda una serie de puntos para realizar el test de Tensilon®²¹⁸.

1. - No se debe realizar un test de Tensilon® sin saber anteriormente qué músculos se van a explorar.
2. - Hay que recordar que se esta explorando un signo y no un síntoma. Si el paciente se siente mejor después de la primera dosis, no significa que sea una respuesta positiva hasta que no se observen los cambios en la musculatura.
3. - Siempre hay que dar una dosis de prueba con 0,1 a 0,2 ml de edrofonio. La razón, es la posibilidad de que el paciente sea hipersensible al medicamento.
4. - Hay que utilizar una dosis de placebo con suero fisiológico para observar la respuesta o la falta de esta y compararla con la dosis de edrofonio.
5. - El resultado debe ser claramente expuesto en la historia clínica del paciente, de tal manera que si otro facultativo consulta la historia pueda beneficiarse de los datos de esta.
6. - Es recomendable realizar el test de edrofonio a diferentes horas del día y en diferentes ocasiones.

El test de edrofonio tiene además otras utilidades, como confirmar que las dosis de anticolinesterásicos que estamos administrando al paciente es la correcta. Para esto se debe dar la dosis usual de anticolinesterásico y una hora después, cuando es mayor el efecto de este medicamento, se administran 4 mg de edrofonio. Entonces se observan los efectos que produce, es decir, si el paciente mejora podemos elevar la dosis de anticolinesterásicos, si por el contrario aparecen síntomas muscarínicos o nicotínicos, podremos confirmar que el paciente esta con dosis límites de medicación anticolinesterásica sin poder ser aumentada.

El test de edrofonio puede utilizarse además para el diagnóstico diferencial, si el paciente ingresa en crisis y está bajo tratamiento anticolinesterásico para diferenciar el origen miasténico o por el contrario medicamentoso de la crisis. Además, en ciertas ocasiones, la administración de edrofonio puede ser útil para los pacientes con sintomatología bulbar severa, para poder deglutir un comprimido de Mestinon® después de la administración de el edrofonio endovenoso¹⁹⁷.

1.7.4.2. – Pruebas inmunológicas

En 1973, Patrick y Lindstrom, al inyectar receptores de acetilcolina (Ach-R) purificado del órgano eléctrico de la anguila en conejos, con el fin de obtener anticuerpos para estudiar dicho receptor, se encontraron que la producción de estos anticuerpos se acompañaba del desarrollo de síntomas similares a los de la miastenia gravis, que además mejoraban con la administración de anticolinesterásicos³⁰. Ese mismo año, Fambrough y Drachman, marcando el músculo humano normal y el miasténico mediante técnicas de autorradiografía

y con I¹²⁵-bungarotoxina, encontraron una disminución de receptores en los músculos de pacientes miasténicos con respecto a los normales²⁸. Estos hallazgos fueron el inicio de la prueba que ha revolucionado el diagnóstico de la miastenia gravis, el título de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (Ach-R), de tal manera, que si el resultado resulta positivo, se puede decir que el diagnóstico es de miastenia gravis, ya que solo casos excepcionales de lupus eritematoso dan los raros casos de falsos positivos.

Almon y sus colegas, demostraron la existencia de inmunoglobulinas que bloqueaban parcialmente los receptores de acetilcolina en el suero de aproximadamente un tercio de los pacientes con miastenia gravis²¹⁹. Este fue un paso importante, pero había datos que sugerían que había que mejorar la técnica de detección de anticuerpos. Así, se desarrolló una técnica de radioinmunoensayo, basada en la unión del anticuerpo con receptores de acetilcolina marcados radioactivamente y con este método se encontraron en las primeras series títulos positivos en más del 85 % de los miasténicos.

El radioinmunoanálisis (RIA) es el método que se utiliza actualmente en la detección de anticuerpos Ach-R. La prueba consiste en²²⁰:

1. - Se obtiene un extracto crudo de membranas de músculo humano que contengan Ach-R.
2. - Marcaje de los Ach-R con I¹²⁵-bungarotoxina (que se une de forma específica e irreversible al sitio de unión de la Ach con su receptor) y determinación de la concentración de Ach-R del extracto.
3. - Valoración de la presencia de anticuerpos Ach-R en los sueros de los pacientes mediante la incubación durante horas de este extracto (que contiene los Ach-R marcados radiactivamente) con el suero problema.
4. - Inmunoprecipitación del complejo Ach-R marcado con anticuerpos Ach-R con anticuerpos anti-IgG humana o bien mediante proteína A.
5. - Cálculo del título de anticuerpos Ach-R. La concentración de anticuerpos Ach-R se expresa en nanomoles de -bungarotoxina precipitados por litro de suero.

Para el ensayo se utiliza músculo humano, porque el porcentaje de títulos positivos es más elevado que cuando se utilizan músculos de otras especies. Los músculos proceden de amputaciones de pacientes diabéticos y de necropsias, aunque últimamente hay grupos como el de Ito²²¹ o de Marino²²² que han utilizado extractos de membrana solubilizados de líneas celulares de rhabdomiosarcoma humano (RD) con el que se consiguen títulos positivos en 94 % de los miasténicos, con una alta sensibilidad, especificidad y estabilidad.

Empleando esta técnica de RIA se encuentran títulos positivos entre un 85 y un 90 % de los pacientes con miastenia generalizada y en el 50 % de los pacientes con formas oculares, según las series. Constituye, de hecho, el único método que permite el diagnóstico específico de la miastenia gravis. La negatividad de los anticuerpos, por tanto, no excluye el diagnóstico de miastenia gravis

En cuanto a los resultados positivos, se han hecho varios estudios para determinar su utilidad cuantitativa en la gravedad del cuadro, la evolución o el pronóstico de la enfermedad, que hasta ahora han demostrado resultados confusos, sin embargo, la razón para la falta de correlación, cuando se valora el conjunto de los pacientes con miastenia gravis, podría explicarse por el hecho de que la población de anticuerpos Ach-R es policlonal y heterogénea, y unas subpoblaciones podrían ser más patógenas que otras. De hecho, cuando se realiza la titulación de anticuerpos Ach-R no se distinguen actividades funcionales diferentes, sino solo la cantidad de ellos. Sin embargo, cuando se realizan estudios funcionales existe una correlación con la gravedad, ya que cuanto mayor es la afectación clínica, mayor es la capacidad de los anticuerpos para producir bloqueo o degradación de los Ach-R⁸⁰. De hecho, el grupo del Hospital Universitario de la Sta. Creu i Sant Pau de Barcelona valoró la evolución de los títulos de anticuerpos, demostrando una correlación entre nivel y estado clínico, alcanzando las variaciones más del 50 % cuando los pacientes mejoraban o empeoraban. La explicación a esta observación está en que un mismo individuo suele tener activados los mismos clones y producir las mismas subpoblaciones de anticuerpos Ach-R con determinadas características patógenas. Por tanto un descenso en el título es lógico que se acompañe de una mejoría clínica. Así, la monitorización del título de anticuerpo les resulta útil para el seguimiento y respuesta terapéutica en algunos casos²⁸. En cambio el grupo de la Universidad de Copenhage no encontró ninguna relación significativa entre el título de anticuerpos, la severidad de la clínica, el sexo o la anatomía patológica¹⁹⁷.

Así como la existencia de falsos positivos es excepcional, cuando se obtiene un resultado negativo, es necesario estudiar las causas de esta negatividad.

Así, puede ser que en realidad los títulos no sean negativos, sino que sean bajos, de tal manera que según sea la sensibilidad del radioinmunoanálisis que se utiliza sea dado como negativo de forma falsa. Esto es importante por ejemplo en las formas oculares de la miastenia, donde como sabemos solo existe un 50 % de los pacientes con títulos positivos. Esto puede ser debido a que las líneas celulares que se utilizan habitualmente para esta prueba no contienen los posibles determinantes específicos de miastenia ocular, ya que los músculos usados son de extremidades. Podemos observar así que el porcentaje de positivos en miastenia ocular aumenta considerablemente cuando se utiliza músculo ocular como fuente del test²²³

En segundo lugar, la titulación negativa de los anticuerpos puede ser real. Esta negatividad puede corresponder a tres grupos diferentes:

1. - Pacientes con miastenia autoinmune y anticuerpos negativos. Constituyen un 10 al 15 % de los adultos con miastenia gravis, y son conocidos como seronegativos. Los pacientes en general son jóvenes, sin diferencias en la distribución de sexos, y sin distribución desigual en la clasificación de Osserman. Muestran diferencias en relación con la incidencia de timomas, de forma que si en los seropositivos esta es de aproximadamente 25-30 %, en los seronegativos es igual a la población en general.

2. - Pacientes con síndrome miasténico congénito no autoinmune. A diferencia de la miastenia neonatal transitoria en la que si se detectan anticuerpos, los transmitidos por la madre por vía placentaria y que desaparecen en un plazo máximo de 10 semanas.

3. - Pacientes en remisión. Ciertos pacientes presentan esta negativización de sus títulos al entrar en remisión.

También se utilizan otras pruebas inmunológicas, como son las de degradación acelerada o bloqueo de receptores de acetilcolina en pacientes seronegativos⁹¹, o los anticuerpos antimúsculo estriado que son positivos en el 100 % de los pacientes con timoma¹³⁷.

1.7.4.3. – Pruebas electrofisiológicas

Hace un siglo, Jolly²²⁴ observó las alteraciones en la respuesta a la estimulación eléctrica repetitiva al músculo en la miastenia gravis. Pero, no fué hasta la década de 1950 y con los estudios de Desmedt²²⁵ cuando se potenciaron el uso de estos estudios en las miopatías, y en especial en la miastenia gravis. Para el estudio de la miastenia gravis se utilizan generalmente dos estudios: la estimulación nerviosa repetitiva del nervio motor y la obtención gráfica de los potenciales de acción muscular.

Así, en el sujeto sano no suelen observarse cambios en la morfología del potencial de acción muscular estimulando a bajas frecuencias (3/seg) o puede existir una disminución de amplitud/área del 4º o 5º potenciales que no supere el 5 a 8 %. Las caídas mayores del 8 a 10 % son consideradas patológicas.

En la miastenia gravis observamos en general varias alteraciones:

- Disminución de la amplitud del potencial motor en la estimulación de bajas frecuencias. Esto nos orienta sobre la proporción de fibras que sufren un bloqueo de la transmisión.

- Máximo decremento en el 4º y 5º potencial de la serie a una frecuencia de 3 por segundo.

- Aparición de un decremento en un periodo de 2 o más minutos posteriores a un esfuerzo máximo o a una estimulación tetánica en el territorio a explorar. (Test de Desmedt).

- Facilitación posttetánica, es decir, la existencia de un decremento o un incremento de la primera respuesta con una caída del 4º y 5º potenciales inmediatamente después de una tetanización o de una contracción máxima isométrica.

- Gran influencia de la temperatura en la observación de cambios post estimulación muscular, así el frío incrementa la amplitud del potencial motor, reduce el decremento por estimulación repetitiva y el agotamiento postactivación se hace menos evidente. Con lo cual, un mal control de esta variable puede inducir a un falso negativo

Tabla 6. Rendimiento diagnóstico de las diferentes técnicas electrofisiológicas en 100 casos de miastenia gravis y en 15 con remisión clínica.²²⁶

Formas clínicas	Nº casos	Estimulación repetitiva distal (ERD)	ERD postactivación	ER proximal y/o isquemia	SFEMG extensor común de los dedos	SFEMG frontal
Ocular	33	0	0	8 (24%)	20 (60%)	27 (81%)
Generalizada leve	34	4 (12%)	15 (44%)	22 (64%)	34 (100%)	34 (100%)
Generalizada grave	33	21 (64%)	25 (75%)	31 (94%)	33 (100%)	33 (100%)
Total	100	25	40	61	87	94
Remisiones	15	0	0	4 (27%)	13 (87%)	13 (87%)

Electromiografía de fibra simple (SFEMG)

En la electromiografía de fibra simple o monofibra, se analizan los potenciales de acción de fibras musculares de forma individual en un mismo grupo muscular.

Si una fibra nerviosa se estimula repetidamente y se registra la respuesta de una fibra muscular individual, se observa que el potencial presenta una latencia variable. Este fenómeno fisiológico se conoce como “*jitter*” (variación) y es debido a la variabilidad del tiempo de transmisión del impulso entre los puntos de estimulación del nervio y de registro del potencial de la fibra muscular. Habitualmente, para confirmar un trastorno de transmisión neuromuscular se estudia el *jitter* de 20 placas motoras diferentes obtenidas por distintas inserciones del electrodo a profundidades variables. Se considera patológico un aumento del *jitter* en un 10 % de las placas y la presencia de bloqueo en algunas de ellas. El aumento del *jitter* es el parámetro más sensible para diagnosticar un trastorno de transmisión neuromuscular, mientras que los bloqueos del impulso serían los causantes de la debilidad muscular. En la miastenia gravis el *jitter* está alterado (aumentado) incluso en músculos que no muestran alteraciones clínicas, aunque este aumento del *jitter* es mucho más acentuado en los músculos afectados clínicamente.

Si observamos la tabla 6, veremos que los pacientes en remisión clínica mostraban una incidencia de placas con bloqueo del impulso muy baja, sin embargo, el *jitter* estaba aumentado en 13 de los 15 pacientes. Así pues, la SFEMG, y en concreto, el aumento del *jitter*, es la prueba electrofisiológica más sensible para captar pequeños trastornos subclínicos de transmisión neuromuscular en la miastenia gravis, aunque en algunos de ellos remitan clínicamente los síntomas. Esta técnica posee una alta sensibilidad, ya que es positiva en el 99% de los casos. De hecho, se ha demostrado que en un mismo músculo afecto de miastenia gravis resulta positivo en más ocasiones que la estimulación repetitiva del nervio²²⁷. Sin embargo presenta una limitada especificidad que debe, como en todos los casos, relacionarse con la historia clínica y el resto de estudios complementarios.

Los músculos a estudiar deben ser seleccionados individualmente de acuerdo a la distribución de la afectación miasténica del paciente. En los pacientes con síntomas de debilidad de las extremidades debe estudiarse en primer lugar el extensor común de los dedos, ya que es fácilmente estimulado en todos los pacientes y no es edad-dependiente. En estos casos se demostrará un *jitter* anormal en más del 90% de los pacientes con miastenia gravis generalizada (Tipo II-A de Osserman) y en más del 60 % de los pacientes con

miastenia puramente ocular (Tipo I de Osserman)²²⁸. Esto confirma que las alteraciones fisiológicas son más generalizadas que la determinada por la clínica. Ultimamente se ha intentado la utilización del nervio peroneal en casos seleccionados de miastenia gravis generalizada en los que no se encuentran hallazgos claros en el extensor común de los dedos²²⁹.

En el caso de que el primer músculo estudiado no muestre anormalidades, se debe estudiar un segundo grupo muscular, seleccionado basándose en la distribución de la enfermedad. En los pacientes con miastenia ocular se deben estudiar el musculo forntal, el orbicular ocular y el orbicular oral. Con esta pauta de estudio se demostrarán alteraciones electrofisiológicas en la mayoría de los pacientes con miastenia gravis²³⁰.

En casos difíciles de diagnosticar, también se utiliza la medición del *jitter* medio previo y posterior a la administración intramuscular de prostigmina, en la que se observan grandes cambios, logrando así una combinación de las tres pruebas clásicas de diagnóstico de la miastenia gravis: farmacológica, de estimulación repetitiva y EMG de fibra simple.

La SFEMG es extremadamente útil en aquellos casos de miastenia puramente ocular (Tipo I de Osserman), en especial cuando es estudiado el músculo frontal. También es muy útil para diferenciar de los casos de síndrome de Eaton-Lambert.

Sin embargo es importante recordar que la prueba es molesta y que no todos los pacientes con miastenia requieren este estudio. De hecho, en los pacientes en los que la clínica y las pruebas inmunológicas son positivas, estas pruebas electrofisiológicas son opcionales. Además hay que recordar que estas pruebas son en algunos casos no específicas, otras miopatías, neuropatías y axonopatías

Comparación de técnicas electrofisiológicas en la miastenia gravis.

La estimulación repetitiva de un nervio muestra un descenso anormal en los músculos de la mano o del hombro en aproximadamente el 75% de los pacientes con miastenia gravis generalizada y en menos del 50% de los pacientes con miastenia puramente ocular. La electromiografía de fibra única esta alterada en casi todos los pacientes con miastenia ocular y generalizada si se analizan los músculos apropiados. Por su alta sensibilidad, la SFEMG también muestra alteración en otras miopatías, por lo que se deben descartar cuando encontramos un *jitter* alterado. La SFEMG es extremadamente útil en la valoración de casos de miastenia gravis leve y en los casos de miastenia puramente ocular. Además, en los pacientes seronegativos, que son entre un 10 a 20 % del total de enfermos con miastenia gravis, la SFEMG puede ser de gran utilidad, ya que estos pacientes muestran menor positividad en la estimulación repetida de un nervio pero no existen diferencias en la respuesta a la SFEMG con respecto a los pacientes seropositivos²³¹

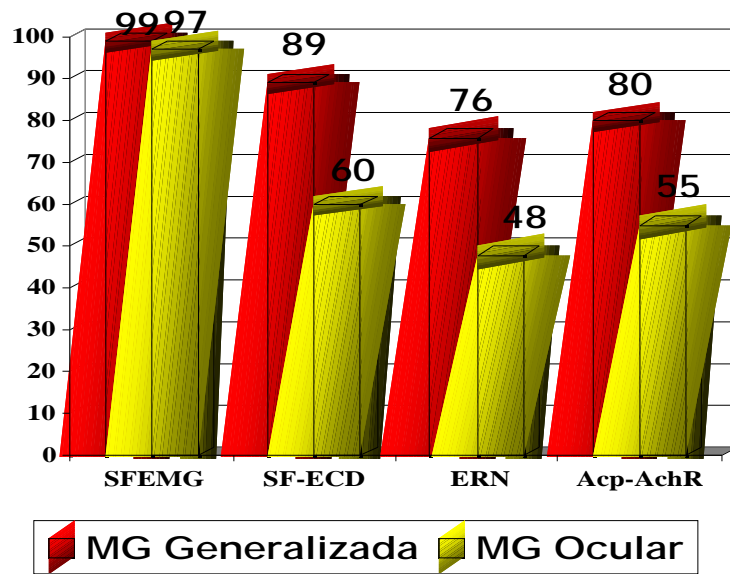


Fig 3. Sensibilidad de la electromiografía de fibra única (SFEMG) en cualquier músculo, en el extensor común de los dedos (SF-ECD), de la estimulación repetitiva de los nervios en músculos de la mano y el hombro, y de los anticuerpos anti-receptores de acetilcolina en 550 pacientes con miastenia gravis generalizada y ocular no tratados. Para cada grupo se ha anotado el % de pacientes en el cual el estudio mostró un resultado patológico (Tomado de Howard J y col.).

1.7.4.4. – Pruebas espirométricas

La espirometría es una prueba que nos permite valorar la capacidad vital basal y en respuesta a la administración de Tensilon®, lo cual constituye una evaluación objetiva de la musculatura de la respiración (diafragma e intercostales) y sus músculos accesorios (escalenos, esternocleidomastoideos, serrato, gran dorsal y abdominales). Se consideran significativas variaciones superiores a 200 cc respecto a los grupos control. Así mismo, nos permite valorar la eficacia de un tratamiento durante diferentes periodos terapéuticos, o la evolución de la enfermedad al comparar las mediciones de las presiones respiratorias en un mismo paciente

El patrón respiratorio no se modifica en los pacientes con afectación más ligera o forma IIa. Sin embargo, la forma IIb, más grave, presenta un patrón respiratorio superficial y rápido²³². En estos pacientes, se observa que al incrementar la presión de oclusión del espirómetro, aumentando así la dificultad de la prueba al obligar a realizar un mayor esfuerzo, decrecen los valores de presión inspiratoria máxima. Esta situación traduce un patrón respiratorio más taquipneico cuanto mayor es la afectación de la fuerza de la musculatura inspiratoria. Sin embargo, el impulso ventilatorio central no consigue incrementarse en la forma IIb más grave, ni siquiera en el caso de sobrecarga química cuando se inspira una mayor concentración de CO₂¹⁹⁸.

No obstante, es importante recordar que en pacientes con afectación de la musculatura bulbar, labios, lengua, paladar, bucinador y maseteros se pueden obtener resultados falsamente bajos por la falta de fuerza que muestran estos pacientes para la sujeción de la boquilla.

1.7.4.5. – Pruebas radiológicas

Dentro de la valoración radiológica de la miastenia gravis y más específicamente con el fin de descartar la presencia de un timoma, son especialmente útiles la radiografía, la tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) del mediastino.

En la radiografía de tórax, tanto en el frente como en el perfil podemos identificar imágenes que nos hagan sospechar la presencia de un timoma, como son la presencia de un doble contorno de la cava en el lado derecho o del arco pulmonar en el lado izquierdo del tórax. En el perfil podremos observar una ocupación del espacio mediastínico preaórtico. No es raro observar la presencia de calcificaciones intra-tumorales. En el caso de la TAC o la RNM mediastínicas nos podrán detallar el tamaño y la invasión a tejidos vecinos como son las pleuras o los grandes vasos.

La existencia de un timoma en el paciente miasténico cambia el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad, por lo que estamos obligados a descartarlo en todos los casos, sea cual sea la edad del enfermo. Aunque los timomas son raros en los pacientes menores de 20 años, también debemos realizar estos estudios en el grupo juvenil de la miastenia gravis.

1.7.5. – Diagnóstico diferencial

En primer lugar hay que diferenciar la miastenia gravis autoinmune, tanto en su forma juvenil como en la del adulto, con la miastenia gravis congénita así como con la miastenia gravis neonatal transitoria. También debe realizarse un diagnóstico diferencial con otras condiciones como son la miastenia inducida por fármacos o por toxinas, el hipertiroidismo, la enfermedad de Graves, el síndrome de Eaton-Lambert, el botulismo, la oftalmoplejia externa progresiva y masas intracraneales. (Tabla 7).

Entidad	Síntomas y Características	Comentario	Referencia
Sínds. Miasténicos congénitos	Raro. Aparición temprana. No autoinmune	Tests de diagnóstico requeridos sofisticados	Penn et al ²³³
Miastenia inducida por drogas.			
Penicilamina	Provoca miastenia autoinmune	Recuperación semanas después de retirar el fármaco	Bucknall et al ²³⁴ Kunel et al ²³⁵
Curare, procainamida, quininas, aminoglucosido	Debilidad en personas normales, exagera la enfermedad en MG	Recuperación después de retirar el fármaco	Howard ²³⁶
Sínd de Eaton-Lambert	Debilidad, fatiga, arreflexia, asociado a cancer oat cell en 60%	Respuesta aumentada en la estimulación nerviosa repetitiva, presencia de acps. anti canales de calcio.	O'Neill et al ²³⁷ Lang et al ²³⁸
Hipertiroidismo	Exacerbación de la MG. Debilidad generalizada.	Función tiroidea anormal	
Enf de Graves	Diplopia, exoftalmos	Presencia de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI)	
Botulismo	Debilidad generalizada, oftalmoplejia	Respuesta aumentada en la estimulación nerviosa repetitiva, midriasis.	
Oftalmoplejia externa progresiva	Ptosis, diplopia, debilidad generalizada en algunos casos.	Alteraciones mitocondriales	Moraes et al ²³⁹
Masas intracraneales que comprimen nervios craneales	Oftalmoplejia, alteración de función de nervios craneales	Alteraciones en la TAC o la RNM craneal	Moorthy et al ²⁴⁰

Tabla 7. - Diagnóstico diferencial de la miastenia gravis.

La miastenia congénita no es una enfermedad autoinmune, y de hecho forma parte de una serie de enfermedades agrupadas en los síndromes miasténicos congénitos. Estas patologías como su nombre indica, se caracterizan por ser enfermedades que se presentan en edades tempranas de la vida y que conllevan un trastorno hereditario en la unión neuromuscular por uno o más mecanismos. El margen de seguridad de la transmisión se define como la diferencia entre la amplitud real del potencial de placa terminal (EPP: end plate potential) y la amplitud necesaria para desencadenar el potencial de acción en la fibra muscular. Este margen de seguridad está modificado por mecanismos de liberación cuántica, el tamaño de los cuantos y la eficacia cuántica que depende de la geometría de la unión neuromuscular, la densidad y el estado funcional de la acetilcolinesterasa (Ach.E), las características del receptor colinérgico (Ach-R), la afinidad del Ach-R por la Ach y las propiedades cinéticas del canal iónico del Ach-R. En la tabla 8 se muestra una clasificación de los síndromes miasténicos congénitos.

Tabla 8. - Clasificación de los síndromes miasténicos congénitos**Defectos presinápticos**

- Escasez de vesículas sinápticas y disminución de la liberación cuántica.
- Carencia de Ach-E en la placa terminal
- Defecto en la resíntesis o el empaquetamiento de la Ach ("Miastenia familiar infantil")

Defectos postsinápticos

- Anomalías cinéticas del Ach-R con carencia de Ach-R
 - Síndrome clásico de los canales lentos
 - Mutaciones de la subunidad con tiempo de apertura prolongado y baja conductancia en los canales del Ach-R²⁴¹
 - Carencia de Ach-R con tiempo de apertura en los canales corto
- Anomalías cinéticas en el Ach-R sin carencia de Ach-R
 - Síndrome de los canales rápidos de alta conductancia
 - Síndromes atribuidos a mala interacción entre la Ach-R y el Ach-R
- Carencia de Ach-R sin anomalías cinéticas

Síndromes parcialmente caracterizados

- Síndrome miasténico congénito parecido al síndrome miasténico de Eaton-Lambert
- Carencia de Ach-R con escasez de hendiduras sinápticas secundarias
- Otras carencias de Ach-R
- Miastenia familiar de la cintura pélvica
- Síndrome miasténico congénito con malformaciones faciales.

Ach : Acetilcolina; Ach-E: acetilcolinesterasa; Ach-R : receptor de la acetilcolina. (Tomado de AG Engel)²⁴²

Los trastornos de la transmisión neuromuscular, que constituyen los síndromes miasténicos adquiridos autoinmunes pueden estar causados por un gran variedad de agentes, entre los que se incluyen fármacos, toxinas ambientales, venenos animales, cationes y hormonas. Todos ellos bloquean alguno de los procesos de la génesis del potencial de acción motor. Clínicamente se presentan como debilidad muscular que varía ampliamente en el tiempo y como fatigabilidad con el ejercicio. Estos medicamentos pueden agravar la condición a un cuadro miasténico preexistente, o bien pueden desenmascarar o descubrir una miastenia gravis hasta entonces subclínica o producir por ellos mismos un cuadro miasténico (miastenia secundaria a fármacos y toxinas).

Los trastornos de la transmisión neuromuscular pueden ocurrir al nivel de la terminación presináptica, la unión postsináptica o en ambos.

Los fármacos que bloquean la transmisión neuromuscular producen manifestaciones clínicas más fácilmente en aquellos en los que el margen de seguridad de la unión neuromuscular se encuentra previamente disminuido (agravamiento o desencadenamiento de un síndrome miasténico en pacientes con miastenia gravis previa, síndromes miasténicos congénitos o adquiridos, edad avanzada o en trastornos hidroelectrolíticos), pero también pueden causarlas en ausencia de alteraciones previas (síndromes miasténicos farmacológicos) (Fig 4).

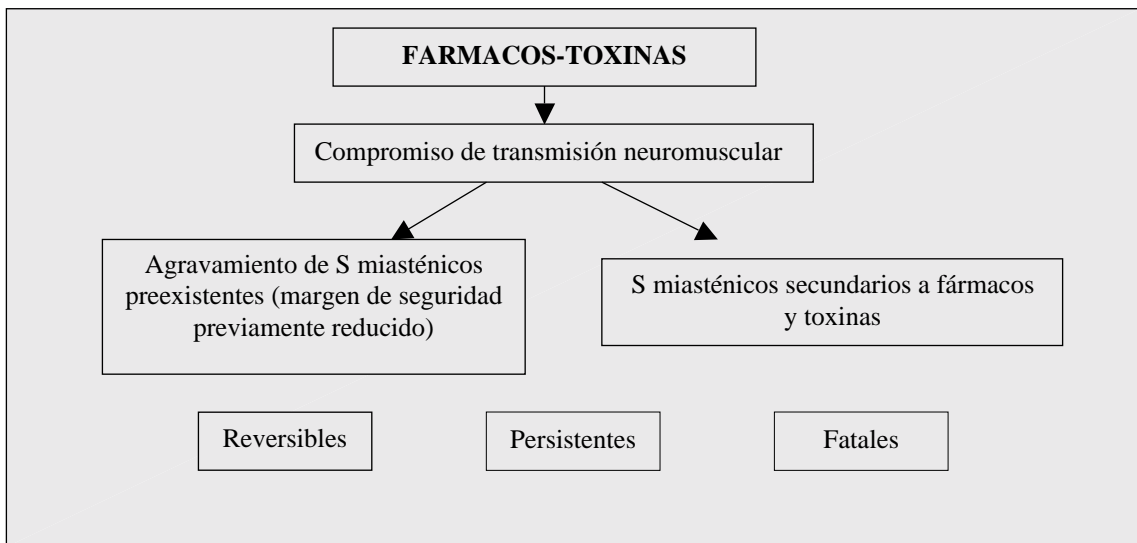


Fig 4. -Síndromes miasténicos relacionados con fármacos y toxinas

El síndrome de Eaton-Lambert, aún siendo una entidad rara, es después de la miastenia gravis la segunda alteración más común de la transmisión neuromuscular. Es un trastorno autoinmune causado por la presencia de autoanticuerpos circulantes contra los canales de calcio dependientes del voltaje de la presinapsis, esto impide la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas colinérgicas en la unión neuromuscular y en uniones neuroefectoras autonómicas²⁴³.

Ya en 1953, se observó una relación entre este síndrome y el carcinoma de células pequeñas de pulmón²⁴⁴, que se observa en más del 50 % de los casos²⁴⁵. En este contexto, es posible que el tumor sea el desencadenante de la reacción autoinmune. No se sabe por qué solo una pequeña minoría (menos del 5 %) de pacientes con cáncer de pulmón llegan a presentar este síndrome. Además, un 40 % de pacientes con el síndrome de Eaton-Lambert no desarrollan ninguna neoplasia después de más de 5 años de seguimiento²³⁷, lo que sugiere que éste puede tener diversas etiologías.

La debilidad generalizada fluctuante típica de los trastornos de transmisión neuromuscular se acompaña de hiporreflexia y disfunción autonómica. La salivación y la erección, ambas funciones colinérgicas, están particularmente afectadas. La debilidad muscular es la principal característica de este síndrome, siendo más prominente en los músculos proximales, y en especial en las extremidades inferiores. Tanto la debilidad muscular como la hiporreflexia, muestran en la mayoría de los casos el fenómeno de facilitación, en el cual la función mejora temporalmente con la contracción repetida y sostenida del músculo afecto. El diagnóstico puede ser sospechado por la presentación clínica, pero debe ser confirmado electrofisiológicamente.

El tratamiento del síndrome de Eaton-Lambert es menos que satisfactorio en el mayor número de casos. En aquellos que se asocian a cáncer, la erradicación de éste puede inducir la remisión de la clínica miasteniforme. Tanto en los casos paraneoplásicos como en los

primarios, los fármacos que inducen una liberación de acetilcolina o que impiden su destrucción (piridostigmina, guanidina, germina, 4-aminopiridina, y en especial la 3,4-diaminopiridina²⁴⁶) pueden mejorar la función, tanto neuromuscular como la autonómica. La inmunosupresión es parcialmente efectiva, aunque presenta muchos efectos colaterales²⁴⁷.

Existen muchos seres vivos capaces de producir un bloqueo en la unión neuromuscular en el organismo humano, pero solo mediante toxinas introducidas a través de una mordedura, picadura o ingestión (pez globo, escorpión, anémona, ciguatoxina, conotoxina, latrotoxina, pardaxina, etc). Sin embargo, el más importante por su frecuencia y por ser el único agente capaz de producir un auténtico proceso infeccioso, además de un verdadero envenenamiento, que da lugar, en cualquier caso, a una alteración funcional y morfológica de la unión neuromuscular es el *Clostridium botulinum*. Su nombre procede de *botulus* (en latín, salchicha), surgida a finales del siglo XVIII a raíz de un brote de la enfermedad en Alemania con resultado de 6 muertes, tras la ingestión de tal embutido. El *Clostridium botulinum* es un germen esporulado, grampositivo, anaerobio estricto, que segrega una toxina termolábil de la cual hasta la fecha se han identificado 8 tipos. La toxina actúa principalmente en las sinapsis colinérgicas periféricas, periganglionares, parasimpáticas postganglionares y en la unión neuromuscular.

En la unión neuromuscular, a nivel presináptico impide la entrada de calcio durante la despolarización de la terminal presináptica, o una reducción de la sensibilidad al calcio en los lugares de acción de la ACh²⁴⁸. Además el número cuántico de ACh está reducido, con lo cual existe una forma de bloqueo postsináptico.

Existen tres formas de infección humana. La forma más conocida y llamada exógena indirecta, es la debida a la ingestión de la toxina, producida fuera del organismo. Otra modalidad es la forma exógena directa, por la infección de una herida por el microorganismo y producción de toxina in situ. Finalmente existe una forma de contaminación endógena por infección intestinal con *C. Botulinum*. El diagnóstico diferencial es complicado en los casos raros de infección aislada que no forma parte de un brote infeccioso. La presencia de un test de edrofonio positivo no descarta la enfermedad, como tampoco la hiperproteinorraquia.

La oftalmoplejia crónica externa progresiva, que característicamente presenta alteraciones mitocondriales, se expresa con ptosis palpebral, diplopia y en algunos casos también debilidad generalizada. En algunas ocasiones es necesario realizar una biopsia muscular para observar las alteraciones mitocondriales ya que en la electromiografía de fibra simple también puede presentar, como la miastenia gravis, *jitter* y bloqueo aumentado.

Otras entidades de las cuales debe realizarse diagnóstico diferencial son el hipertiroidismo con sus miopatías, la enfermedad de Graves Basedow en la que se observa debilidad generalizada, las masas intracraneales, la esclerosis en placas, la esclerosis lateral amiotrófica, las neuropatías periféricas, y las parálisis periódicas principalmente.

1.7.6. – Enfermedades asociadas

La miastenia gravis, se asocia a otras patologías tanto autoinmunes como no. Es difícil saber con seguridad cuáles son las enfermedades cuya frecuencia de asociación a la miastenia gravis es estadísticamente significativa, en relación con su incidencia en la población general. A este respecto se han publicado una amplia variedad de enfermedades asociadas a miastenia gravis (tabla 9).

Alteraciones del timo: hiperplasia, timoma.

Otras enfermedades autoinmunes: tiroiditis, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso, enfermedades de la piel, alopecia autoinmune

Otras enfermedades: Anemia megaloblástica, sarcoidosis, síndrome de Sjogren, pénfigo, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hepatitis, diabetes, psicosis.

Alteraciones o circunstancias que pueden exacerbar la miastenia gravis: hiper o hipotiroidismo, infección oculta, tratamiento médico por otra condición (aminoglucósido, quinina, agentes antiarrítmicos).

Alteraciones que pueden interferir con el tratamiento: tuberculosis, diabetes, enfermedad ulcero-péptica, sangrado gastrointestinal, enfermedad renal, hipertensión arterial, asma, osteoporosis

Tabla 9. - Enfermedades asociadas a miastenia gravis

Dentro de todas estas cabría destacar por su mayor frecuencia al hipertiroidismo (10 %) y a la artritis reumatoide (5%). Es por esta razón, que se recomienda la realización de hormonas tiroideas y la búsqueda de otras enfermedades autoinmunes en todos los pacientes con sospecha o con diagnóstico de miastenia gravis^{25 145}.

Mención especial merece la relación de las alteraciones del timo y la miastenia gravis. En líneas generales se observa que los tumores tímicos coexisten con la miastenia gravis en un 15 % de los casos. El timo es en condiciones normales detectable hasta el final de la juventud, así la persistencia del timo en un paciente con miastenia gravis mayor de 40 años debe aumentar la sospecha de timoma. Tanto la TAC como la RNM muestran un aumento del tamaño de la glándula tímica^{249 250}.

En la miastenia gravis de larga evolución con o sin timoma, como en otras enfermedades autoinmunes, aparecen trastornos cardiacos que se caracterizan por la presencia de células gigantes en el miocardio secundarios a la inflamación miocárdica y a alteraciones de la conducción, posiblemente responsables de la muerte súbita. Así se ha visto que estas alteraciones de la conducción con arritmias y extrasístoles desaparecían tras una sesión de plasmaféresis, lo que va a favor del importante papel que juegan los anticuerpos con estos hallazgos de miocarditis y alteraciones de la conducción. Y aunque es muy importante practicar controles electrocardiográficos al paciente miasténico, y en especial a aquellos con enfermedad crónica, timomas y a los pacientes con una mala respuesta al tratamiento, continua siendo difícil la práctica de un tratamiento oportuno por la rápida instauración de la afectación de la conducción y la muerte súbita en el paciente miasténico.

Mygland²⁵¹ practicó y publicó sus resultados de la medición de anticuerpos contra el músculo cardíaco en 75 pacientes miasténicos, con 173 pacientes no miasténicos de grupo control. En este estudio demostró una alta presencia de anticuerpos en pacientes con

timoma y con miastenia gravis de larga evolución, no en pacientes miasténicos jóvenes y sin timoma, y recomienda el control con monitorización continua en el postoperatorio inmediato y en las crisis miasténicas. En los casos sospechosos de miocarditis recomienda el tratamiento inmunosupresor. También en España se han publicado casos de miasténicos con miocarditis, en los que la autopsia revelaba inflamación crónica de células gigantes y necrosis de miocardio ²⁵².

1.8. - TRATAMIENTO

1.8.1. – Bases del tratamiento

La miastenia gravis es una enfermedad crónica, que debe su nombre originalmente a su fatídico pronóstico. En las décadas de 1950 y 1960 la mortalidad por esta enfermedad era la norma en un tercio de los pacientes, otro tercio se mantenían deteriorados o incluso empeoraban y solo un tercio de ellos mostraban mejorías en su condición ²⁵³. Sin embargo, con los adelantos en el conocimiento de la enfermedad, la farmacología y las técnicas quirúrgicas, la gran mayoría de los enfermos de miastenia gravis actualmente viven en condiciones prácticamente normales, hasta el punto que se ha mencionado en muchos trabajos la posibilidad de rebautizar a la enfermedad como "miastenia autoinmune"¹.

Como sucede en muchas otras patologías, no existe una única modalidad de tratamiento. La elección debe llevarse a cabo individualmente en cada paciente, debe administrarse el tratamiento más efectivo para cada caso y con menos efectos secundarios. Además, en la mayoría de los casos de miastenia gravis este tratamiento va a ser modificado según la evolución de cada paciente, lo cual dificulta aún más la elección del tratamiento. Esta situación se acompaña de una falta de estudios prospectivos y aleatorizados de la mayoría de las modalidades de tratamiento en los diferentes tipos de presentación de esta enfermedad

A pesar de estos hechos, hay que reconocer un importante avance en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, el curso clínico, los mecanismos inmunológicos y la terapéutica tanto médica como quirúrgica.

Es esencial ante todo enfermo de miastenia gravis y antes de iniciar su tratamiento, informar al paciente sobre su enfermedad, la evolución fluctuante, considerar con ellos el riesgo que puede suponer para ellos cualquier proceso intercurrente como es el embarazo, una intervención quirúrgica, las infecciones o traumatismos, etc. o los diferentes medicamentos contraindicados. Debe informarse también sobre las diferentes modalidades de tratamiento y sus posibles efectos secundarios, de modo que el médico logre una relación de entera confianza con el paciente que permita una buena comunicación entre ambos prestando una especial atención a sus aspectos psicológicos y sociales, siendo importante evitar el estrés y la afectación emocional, que sin duda pueden afectar la evolución de su enfermedad y la eficacia del tratamiento.

Es primordial el seguimiento constante de la evolución del paciente, con controles clínicos en forma de interrogatorio de síntomas, exploración física, evaluación de la función respiratoria con espirometría, gasometría, y evaluación neurológica.

Por todo lo expuesto, es necesario que estos enfermos sean controlados por verdaderos expertos en esta patología y en contacto directo con centros hospitalarios complementados por neurólogos, cirujanos, anestelistas, inmunólogos y unidad de cuidados intensivos capaces de reconocer y tratar cualquier aspecto de la miastenia gravis.

El objetivo final del tratamiento debe ser el de conseguir que el paciente sea participe de una vida lo más normal posible, ya que la mortalidad no es un aspecto tan frecuente como hace 40 años. De todos modos, es todavía prematuro hablar de curación, que sigue siendo una meta para la investigación.

El tratamiento de la miastenia gravis se asienta en dos grandes pilares: el tratamiento médico y el tratamiento quirúrgico (la timectomía).

1.8.2. – Tratamiento médico

El tratamiento ideal frente a la miastenia gravis, sería aquel que careciendo de toxicidad consiga la inhibición específica de la respuesta autoinmune contra el receptor de la acetilcolina, sin interferir con otros aspectos del sistema inmune y cuyos resultados tuvieran efecto prolongado y persistente.

En la miastenia gravis existen actualmente varias terapéuticas ²⁵⁴ (tabla 10), y varias en fase de investigación¹⁷⁶. Hoy por hoy, algunas son utópicas pero podrían tratarse de soluciones curativas en un futuro (tabla 11).

-
- 1.- Acción sobre la unión neuromuscular (tratamiento sintomático)
 - a) Anticolinesterásicos
 - b) Acetilcolinaniméticos (en estudio)
 - 2.- Acción inmunológica (tratamiento patogénico)
 - a) Inmunosupresores, corticoides, citostáticos
 - b) Plasmaféresis
 - c) Globulinas antilinfocitos y antitimocitos.
 - d) Efedrina
 - e) Aminopiridinas
 - f) Radioterapia ya sea tímica o corporal total
 - g) Inmunoglobulinas
-

Tabla 10. - Terapéuticas actuales en la miastenia gravis

-
- 1).- "Pristine immune system"
 - a) Ciclofosfamida con irradiación total y rescate de médula osea.
 - 2).- Depleción de células B específicas Ach-R ("Hot antigen suicide).
 - 3).- Depleción de células T helper (acps anti CD4, toxina IL-2)
 - 4).- Antígenos diana específicos contra células T.
 - a) Vacunas de células T
 - b) Inmunizaciones con péptidos TCR
 - c) APC utilizados como diana de células T específicas de Ach-R
 - 5).- Supresión específica
 - 6).- Células presentadoras de antígenos
 - 7).- Mecanismos antiidiotipo
 - 8).- Inducción de tolerancia
 - a) Antígenos desagregados
 - b) Anti CD4 con antígenos
 - c) Fragmentos tolerogénicos
-

Tabla 11. - Inmunoterapias en desarrollo para la miastenia gravis.

Un buen manejo de un paciente en el que se sospecha la miastenia gravis implica:

- a) Confirmar el diagnóstico, diferenciándolo de los diferentes síndromes miasténicos.
- b) Determinar si el paciente es seropositivo.
- c) Identificar y tratar, si existen, enfermedades asociadas, especialmente el hipertiroidismo (10-15 %).
- d) Determinar si existe timoma (indicación quirúrgica).
- e) Iniciar la terapia conveniente según cada caso. En general en un principio con anticolinesterásicos, ya que suelen conseguir la mejoría sintomática en muchos casos ²⁵⁵.

1.8.2.1. - Anticolinesterásicos

Los anticolinesterásicos forman parte del tratamiento sintomático, es decir, mejoran la fuerza motora, pero no alteran la historia natural de la enfermedad, la cual a menudo progresa si no es tratada con otros tratamientos más definitivos.

La neostigmina (Prostigmina) se introdujo en la miastenia gravis en 1934¹⁸, posteriormente fueron introducidas la piridostigmina (Mestinón) ²⁵⁶, ambenonio ²⁵⁷, y edrofonio (Tensilón) ²⁵⁸. En general se utiliza más la piridostigmina por su mayor duración y el edrofonio se reserva como agente diagnóstico.

Su mecanismo de acción es la inhibición de forma reversible de la enzima acetilcolinesterasa. De esta manera se retrasa la hidrólisis de la acetilcolina y se aumenta la difusión horizontal de los cuantos de acetilcolina en la membrana postsináptica. Además actúan también sobre las terminaciones presinápticas y como agonistas del receptor de acetilcolina ²⁵⁹. Otros agentes anticolinesterásicos, como los organofosforados actúan como inhibidores irreversibles, sin que tengan ninguna aplicación clínica ²⁶⁰.

No existe una dosis estándar para estos medicamentos, ya que varían de paciente en paciente e incluso en el mismo paciente en temporadas. Por esto mismo hay que explicar al paciente que las dosis deben variarse para encontrar en cada fase y cada paciente la dosis mínima con la que se consiga la mayor respuesta.

El bromuro de piridostigmina (Mestinón) esta disponible en tabletas de 10 y 60 mg y ampollas de 1 mg. También se encuentra en solución (60 mg/5 ml) y comprimidos de 180 mg de acción retardada (Mestinón Retard). Sus efectos empiezan a los 30 minutos y la máxima concentración plasmática, que coincide con su mayor efecto, se consigue a las 2 horas. El aclaramiento se hace en su mayor parte en el riñón. La timectomía no influye en la farmacocinética, pero se cuestiona si los corticoides disminuyen su absorción ²⁶¹.

La dosis se debe ajustar a cada paciente, pero generalmente se inicia con dosis de 30-60 mg cada 6 horas, sin ser necesaria su administración durante el sueño, salvo en casos excepcionales en los que la última dosis puede tratarse de la forma retardada para evitar la crisis matutina aunque esta forma de presentación es de efectos muy variables y hay centros

en los que no se recomienda. Las dosis no se deben modificar en más de 15 mg por dosis sin consultarlo al facultativo responsable. Una vez establecida una dosis personal, debe ser revalorada periódicamente con el fin de conseguir situar en la menor dosis posible. De todas maneras, la mayoría de los pacientes aunque mejoran en sus síntomas, lo hacen de manera incompleta y requieren la ayuda de otras terapéuticas.

Los efectos secundarios por sobredosis que nos indicarían de forma importante que debemos disminuir la dosis son náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sudoración, lagrimeo, visión borrosa, fasciculaciones, broncorrea. Todos estos son síntomas que pueden ser previos a la aparición de la complicación más importante que es la crisis por sobredosis. En caso de que un paciente presente síntomas de crisis debe diferenciarse entre los tres tipos (miasténica, muscarínica y nicotínica, es decir por falta o por exceso de medicación), para esto podemos evaluar los síntomas ¹⁹⁷ (tabla 12) y realizar una prueba de Tensilón, que en caso de que se trate de una crisis miasténica mejorará espectacularmente los síntomas y en caso de ser por sobredosis no mejorará o incluso podría empeorarlos (el efecto del Tensilón dura tan solo entre 1 y 2 minutos). En casos raros se han descrito casos de bromismo por sobredosis de medicación que se presenta como reacción psicótica aguda ²⁶².

Crisis miasténica	Crisis muscarínica	Crisis nicotínica
Diplopia	Sudoración	Fatiga muscular
Ptosis	Lagrimeo	Fasciculaciones
Disartria	Salivación	Trismus
Dismasesis	Anorexia	Calambres
Disfagia	Náuseas y vómitos	Contracciones
Ansiedad	Pirosis	Disartria
Disnea	Cólico abdominal	Dismasesis
Facies miasténica	Diarrea	Disfagia
	Poliuria	Facies miopática
	Miosis, visión borrosa	Irritabilidad
	Broncorrea	Vértigo
	Dísnea	Ansiedad
	Edema pulmonar	Sopor, coma

Tabla 12. - Síntomas de crisis miasténica y colinérgica (muscarínica y nicotínica)

En caso de presentarse los síntomas de sobredosis muscarínicos puede administrarse sulfato de atropina (0,4- 0,6 mg), aunque si los efectos indeseables son predominantemente intestinales es preferible el uso de derivados morfínicos como el difenoxilato (Lomotil), loperamida o el glicopirrato. Como regla general, si la dosis necesaria para mantener una vida normal respecto a la miastenia gravis produce efectos secundarios, debe de añadirse e incluso considerarse otra forma de tratamiento.

La prostigmina tiene una mayor incidencia de efectos muscarínicos por lo que su empleo se reduce a la administración parenteral en pacientes con imposibilidad de tragar o en anestesia para revertir los agentes no despolarizantes. El edrofonio se utiliza como prueba

diagnóstica (prueba de Tensilon) o en contadas ocasiones, como complemento ocasional para poder iniciar el tratamiento con piridostigmina en pacientes con dificultad para deglutir.

1.8.2.2. - Inmunosupresores

Si una vez iniciado el tratamiento con anticolinesterásicos este no es suficiente y los síntomas miasténicos son importantes y mayores que el riesgo implicado de los inmunosupresores, estos deben ser administrados en los pacientes. En general estos tratamientos son de muy larga duración y no exentos de efectos secundarios, por lo que deben ser controlados estrictamente. Los tres principales inmunosupresores utilizados en la miastenia gravis son resumidos en la tabla 13.

Fármaco	Dosis usual	T aparición de efecto	T de máximo efecto	Monitorización
PREDNISONA	15/20 mg/día (se incrementa gradualmente la dosis)	2-3 semanas	3-6 meses	Peso Pr. arterial Glucosa, electrolitos Densidad osea Calcio urinario Leucocitos Fórmula
AZATIOPRINA (Imurel)	2-3 mg/Kg/día (100-250 mg/día)	3-12 meses	1-2 años	leucocitos Vol Corp Medio Plaquetas Función hepática
CICLOSPORINA (Sandimmun)	5 mg/Kg /día en 2 dosis (125-200 mg 2 veces al día)	2-12 semanas	3-6 meses	Presión arterial Creatinina Urea Ciclosporinemia

Tabla 13. Inmunosupresores utilizados en la Miastenia gravis

1.8.2.3. - Corticoides

En la actualidad esta totalmente aceptado el tratamiento de los pacientes afectos de miastenia gravis con corticoides, y específicamente con prednisona, ya que son los que muestran más efectividad, si bien su abanico de efectos secundarios es también amplio.

Su mecanismo de acción es desconocido en algunos aspectos, aunque parece ser que éstos ejercen varios efectos: inducción de linfopenia, reducción de la diferenciación y proliferación de los linfocitos, sobre todo los linfocitos T, reducción de la producción de linfocinas como la IL-1, IL-2, TNF y FIM (factor inhibidor de la migración), alteración de la función de los macrófagos y del procesamiento y muestra de antígenos²⁶³. Además se han descrito la reducción de los niveles de anticuerpo anti Ach-R, así como la disminución

de la reactividad de los linfocitos circulantes ante el receptor de acetilcolina^{264 265}. Incluso se han descrito acciones directas neuromusculares, como es el aumento de la síntesis de receptores de acetilcolina en el músculo, aunque no se ha podido determinar cual es el efecto clínico real de estos hallazgos^{266 267}.

En general produce una gran respuesta cuando se da en dosis altas, citándose en algunos estudios tasas de remisión o gran mejoría en casi un 75% de los casos de miastenia gravis²⁶⁸. Entre 30 y 45 % de los pacientes, y especialmente los pacientes con miastenia gravis IIb, III y IV pueden presentar una crisis de miastenia al iniciar el tratamiento con prednisona, esta crisis, de presentarse, suele hacerlo en las primeras 24 a 48 horas del inicio del tratamiento y dura un promedio de 6 días, por lo que en este grupo de pacientes se recomienda que en el inicio de éste tratamiento se controle al paciente ingresado en un hospital.

En un inicio debe darse una dosis diaria de 15 a 20 mg de prednisona e incrementar la dosis en 5 mg cada dos o tres días hasta conseguir la respuesta clínica óptima o hasta un máximo de 40 a 60 mg. La mejoría se inicia a las 2 o 4 semanas, con el máximo beneficio a los 6 a 12 meses. A los tres meses debe modificarse gradualmente la dosis, para así mantener al paciente con una dosis a días alternos con el mínimo de dosis para la máxima mejoría. La única droga utilizada en la miastenia que se potencia con la administración de corticoides es la ciclosporina. Cuando los corticoides se administran junto con los anticolinesterásicos provocan la aparición de molestias gástricas.

No existen contraindicaciones absolutas para la administración de corticoides, y son relativas la diabetes o la hipertensión incontrolables, la enfermedad úlcero-péptica, la osteoporosis o las infecciones, y todas ellas pueden paliarse con otras medidas médicas. Debe evitarse la lactancia materna en las pacientes con corticoides, ya que se ha demostrado el paso de estos medicamentos a través de la leche materna.

Los efectos secundarios son varios y entre ellos cabe destacar la obesidad, distribución anormal de la grasa, diabetes, alcalosis hipocalémica, retención de sodio y agua, hipertensión arterial, insuficiencia suprarrenal, alteraciones menstruales, osteoporosis, necrosis ósea de la cabeza del fémur, litiasis renal, miopatía esteroidea, alteraciones psiquiátricas, insomnio, irritabilidad, retraso en la cicatrización, acné, hirsutismo, cataratas, glaucoma e infecciones oportunistas.

1.8.2.4. Azatioprina

La azatioprina (Imurel) cuya utilización se inició en 1975 por Matell²⁶⁹, es el inmunosupresor más usado en la miastenia gravis después de los corticoides y en algunos centros es utilizada como primera elección. Su acción pasa por su metabolización a 6-mercaptopurina y actúa predominantemente en las células T²⁷⁰, en el procesamiento y presentación del antígeno, así como en la proliferación y diferenciación de las células inmunocompetentes

Su uso principal es en aquellos pacientes que se pueden beneficiar de una disminución de la dosis de corticoides, para aquellos en los que están contraindicados éstos, y en aquellos en los que la dosis de corticoides es insuficiente para una clara mejoría de los síntomas.

Es un medicamento fácil de utilizar pero tiene dos inconvenientes. En primer lugar aparece en un 10% de los pacientes un síndrome que semeja una infección de vías respiratorias superiores que dificulta su uso, y en segundo lugar su acción es lenta, tardando entre 3 y 12 meses en aparecer las primeras mejorías y alcanzando su pico de acción entre 1 y 2 años después de su inicio ²⁷¹. En este tratamiento debe controlarse especialmente la cifra de leucocitos (idealmente deben de ser $<3,500/\text{mm}^3$ con una formula en la que encontremos menos de 1000 linfocitos por mm^3). La leucopenia y la trombopenia son reversibles a la disminución o supresión de la droga. Esta droga tiene efectos teratogénicos (30%) por lo que no debe utilizarse durante el embarazo.

La dosis de azatioprina debe reducirse en un 75% cuando se utiliza con alopurinol (Zyloric), ya que este interfiere con la degradación enzimática de la azatioprina.

Entre un 70 y un 90 % de los pacientes que reciben azatioprina experimentan una clara mejoría en sus síntomas. Esta mejoría solo se produce en 50-70% de los pacientes que la utilizan y que no han tenido éxito anteriormente con los corticoides.

La dosis inicial es de 50 mg/día durante una semana, con posteriores aumentos a razón de 50 mg a la semana hasta conseguir la dosis ideal que es de 2 a 3 mg/Kg/día. Hay que recordar que es importante la estricta monitorización de los pacientes.

Los principales efectos secundarios tóxicos ²⁷² son hematológicos (leucopenia, anemia, trombopenia), hepáticos (aumento de transaminasas), infecciosas, gastrointestinales (nauseas, vómitos y anorexia) y alérgicos.

1.8.2.5. - Ciclosporina

La ciclosporina (Sandimmun) inhibe la respuesta inmune dependiente de los linfocitos T. Es un inmunosupresor potente, que demostró eficacia contra la miastenia gravis en un inicio en un modelo experimental animal ²⁷³ y que en la última década se utiliza a menudo ²⁷⁴. Su modo de acción es la inhibición de forma potente de la activación de los linfocitos T y la producción de mediadores celulares, en especial la interleucina IL-2 por inducción de los linfocitos T helper (CD4). El efecto principal es causado por la interferencia con los T helper, que son necesarios para la activación de los linfocitos B y la consecuente producción de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina. Esta acción, ampliamente selectiva en comparación con los otros inmunosupresores como son los corticoides, la azatioprina y la ciclofosfamida, y su no interferencia con la producción mieloide disminuye el grave riesgo de infecciones oportunistas. Su eficacia es similar a la azatioprina pero de acción más rápida, ya que la ciclosporina empieza a actuar en uno o dos meses y su efecto es máximo a los 3 a 6 meses ²⁷⁵.

Esta contraindicado en los casos de hipersensibilidad al fármaco o al aceite de maíz en el que va disuelto, y si el paciente padece una hipertensión arterial mal controlada o

nefropatía. No se debe usar en embarazadas por el riesgo de teratogenicidad. Debido a sus efectos nefrotóxicos, la ciclosporina no puede usarse en ningún caso con antiinflamatorios no esteroideos o con anfotericina B. Así mismo está contraindicado también con la lovastatina, por el peligro de causar mioglobinuria y con la azatioprina por la posibilidad de aumentar considerablemente el riesgo de aparecer linfomas. Tiene contraindicación relativa con los aminoglucósidos, ketoconazol, cefalosporina, melfalan, trimetropin y sulfametoxazol. Otros efectos secundarios son la hepatotoxicidad y la hiperamilasemia reversibles, molestias gastrointestinales, parestesias, temblor, cefalea, hirsutismo, edemas e hipertrofia gingival²⁷⁶.

Para minimizar los efectos secundarios se administra en dos dosis diarias para un total de 5 mg/kg./día. Esta dosis debe estar regularmente, en principio cada mes, controlada mediante los efectos clínicos, ciclosporinemia y creatinina en suero. Una vez que se han alcanzado las dosis satisfactorias, este medicamento debe ser disminuido hasta obtener la mínima dosis con la máxima eficacia clínica. El alto precio de éste fármaco también limita su uso clínico.

Su indicación es la misma que la de los otros inmunosupresores, es decir, la edad avanzada que contraindique la intervención quirúrgica o bien el fracaso terapéutico de la misma.

1.8.2.6. - Ciclofosfamida

En algunas ocasiones también se ha usado otro inmunosupresor como es la ciclofosfamida (Genoxal), que es una mostaza nitrogenada. Este medicamento es de uso muy limitado y se indica en las ocasiones en que han fracasado tanto la timectomía como los otros inmunosupresores²⁷⁷.

La dosis es de 1,5 a 5 mg/kg./día. Sus efectos secundarios incluyen la alopecia, leucopenia, náusea, vómito, anorexia, y decoloración de la piel y las uñas.

1.8.2.7. - Plasmaféresis

Recibe este nombre la separación del plasma sérico o filtración o centrifugación y su sustitución por albúmina. Con este método se separan del plasma tanto los agentes responsables directamente de la miastenia gravis como son los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina, como otras sustancias implicadas en la historia natural de esta enfermedad, como son el complemento y los complejos inmunes.

Su uso en la miastenia gravis se inició en 1976²⁷⁸, y desde entonces se han publicado numerosos trabajos sobre su utilización^{279 280 281} que ha terminado restringida a dos indicaciones máximas: estabilizar a los pacientes en crisis miasténicas y como mecanismo de preparación de los pacientes para la timectomía evitando la utilización de agentes inmunosupresores que conllevan un no despreciable riesgo de infecciones oportunistas y un retraso en la cicatrización, en especial de la esternotomía, resultando en una pseudoartrosis esternal. Indicaciones menos frecuentes son la miastenia gravis neonatal con títulos altos de anticuerpos²⁸², y la miastenia adquirida seronegativa²⁸³.

El mecanismo de acción de la plasmaféresis en la miastenia gravis, se basa en la disminución de los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina circulantes mediante la filtración plasmática. Y aunque los títulos de anticuerpos no se relacionan proporcionalmente con la gravedad de la enfermedad ²⁸⁴ e incluso su medición tiene más relación con el diagnóstico que con el pronóstico, si hay una mejoría tanto clínica como electrofisiológica en los pacientes tratados con esta modalidad. A pesar de esto, también se observa el llamado efecto rebote y la tolerancia, es decir, el paciente muestra un descenso en la magnitud de su mejoría tras varias sesiones de plasmaféresis y además puede presentar los síntomas más graves una vez que el efecto de la plasmaféresis caduca, que es en la mayoría de los pacientes de unas pocas semanas e incluso días. También es importante remarcar que en pacientes seronegativos también puede ser útil, por lo que quizás la técnica de detección de estos anticuerpos no es útil en todos los casos o bien es debido a la presencia de diferentes tipos de anticuerpos.

La pauta clásica consiste en cinco sesiones de intercambio de 3 a 4 litros en cada sesión durante dos semanas. En algunos centros se asocia una nueva sesión al mes y en otros se le asocia alguna otra terapia inmunosupresora coadyuvante.

Las complicaciones que puede presentar las plasmaféresis son relacionadas con la vía de acceso, la infección del catéter, hipotensión, tromboembolismo pulmonar, crisis miasténica por filtración de inhibidores de la colinesterasa circulantes y endocarditis. La mortalidad asociada con esta técnica es del 0,2% y casi siempre es relacionada con la enfermedad de base. Además es un procedimiento costoso.

1.8.2.8. – Globulinas antilinfocitos y antitimocitos

Actualmente se están estudiando un gran número de tratamientos dirigidos contra los linfocitos tanto B como T, en busca de alterar la miastenia gravis desde sus bases inmunopatogénicas. El grupo de Pirofsky ²⁸⁵ ya describe mejoría de un grupo de diez pacientes con miastenia gravis severa (IIb, III y IV) después de la administración de globulina antilinfocítica (ATG) tanto endovenosa como intramuscular, con un efecto de duración entre 36 y 71 meses. Leovey también muestra esta mejoría con la administración de ATG y de globulina anti-linfocítica (ALG) en un grupo de diez pacientes ²⁸⁶. En ambos trabajos se postuló que el mecanismo de acción de estas globulinas podría ser la inhibición de los linfocitos T helper o la estimulación de los T supresores, con lo cual resultaría una supresión de la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B o una disfunción directa de éstos.

También se ha tratado de utilizar la administración de antígeno de receptor de acetilcolina oral en modelos experimentales animales para inducir la tolerancia inmune ²⁸⁷ consiguiendo buenos resultados y concluyendo que su utilización en la miastenia gravis experimental es efectiva y que podría ser eficaz en la miastenia gravis. Otra línea de tratamiento es la administración de anticuerpo monoclonal anti CD4 (cMT412) ²⁸⁸.

Otras técnicas como el antígeno unido a toxinas o a I¹²⁵, utilizadas tanto in vitro como en modelos experimentales, han formado compuestos letales con moléculas inmunotóxicas que pueden precipitar también en los pulmones, hígado o riñones, con el riesgo gravísimo de efectos secundarios tóxicos importantes ²⁸⁹.

1.8.2.9. - Efedrina

La efedrina es una amina con efecto simpaticomimético indirecto, que se utilizó en un inicio junto con los anticolinesterásicos cuando no existían los inmunosupresores²⁹⁰. Este medicamento aumenta la tensión muscular del músculo intercostal de pacientes miasténicos, aunque no parece tener acción sobre la fatiga que se produce después de la estimulación repetitiva²⁹¹.

Puede ser usado en ciertos casos de miastenia congénita o en pacientes en los que los anticolinesterásicos por sí solos no son totalmente efectivos.

1.8.2.10. - Aminopiridina

Las aminopiridinas y las diaminopiridinas son compuestos derivados del amonio cuaternario, que se utilizaron inicialmente como repelentes de aves, y cuyo mecanismo de acción es el bloqueo selectivo de los canales de calcio de las membranas activas²⁹². Así facilitan la liberación de transmisor en las sinapsis centrales y periféricas al provocar un aumento de la duración de acción del potencial de acción presináptico que condiciona una mayor liberación de transmisor colinérgico²⁹³ y adrenérgico²⁹⁴.

En ensayos iniciales se trató a pacientes con 4-Aminopiridina endovenosa pero se dejó de utilizar por sus importantes efectos secundarios, especialmente en el sistema nervioso central en forma de convulsiones²⁹⁵. Como alternativa se inició el uso de la 3,4-diaminopiridina, que no atraviesa la barrera hematoencefálica, lo que le confiere un menor número de efectos secundarios. Esta diaminopiridina es actualmente la más usada tanto en el síndrome de Eaton-Lambert²⁹⁶, las formas graves de miastenia gravis y la miastenia congénita²⁹⁷.

Sus efectos secundarios como son la tolerancia, el efecto paradójico o las náuseas, inestabilidad, somnolencia, corea, visión borrosa, hipersecreción bronquial, palpitaciones, efecto Raynaud y parestesias son pasajeras y desaparecen al reducir la dosis. Algunas de ellas pueden paliarse con atropina sin necesidad de reducir la medicación.

1.8.2.11. Radioterapia

Se ha usado la radiación esplénica o corporal total en pocos casos de miastenia gravis en las que no han tenido éxito otras medidas de inmunosupresión²⁹⁸.

1.8.2.12. Esplenectomía

La esplenectomía ha mostrado buenos resultados en pacientes en los que han fallado otras formas de inmunosupresión²⁹⁹.

1.8.2.13. - Guanidinas

Es un amino cuaternario alcaloide que actúan a nivel presináptico facilitando la liberación de acetilcolina. Actualmente ya son tratamientos excepcionales ya que han quedado

desplazados por la 3,4-diaminopiridina debido a su menor número de complicaciones y su mayor eficacia³⁰⁰.

1.8.2.14. - Inmunoglobulinas

Desde hace décadas las inmunoglobulinas endovenosas se han utilizado en diferentes enfermedades autoinmunes como la polineuropatía inflamatoria demielinizante y las miopatías inflamatorias. Su papel en la miastenia gravis es actualmente estudiado en varios centros en comparación con otros medicamentos, especialmente en el tratamiento de las crisis miasténicas y en la preparación preoperatoria de los miasténicos, tanto para la timectomía como para otras intervenciones.

1.8.2.15. – Normas generales de tratamiento

En primer lugar debe confirmarse el diagnóstico de miastenia y descartarse el síndrome de Eaton-Lambert. También deben ser descartadas y tratadas cualquier enfermedad acompañante y en especial el hipertiroidismo y el timoma.

Debemos saber si el paciente es seropositivo o no, ya que aproximadamente 20% de los pacientes con miastenia gravis generalizada y 50% de los pacientes con miastenia gravis ocular (tipo I de Osserman) son seronegativos. Estos anticuerpos pueden ser una ayuda, aunque no patognomónica, de su respuesta al tratamiento.

El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente, pero en general todos los grupos inician el tratamiento con anticolinesterásicos.

En los casos de miastenia puramente ocular se inicia el tratamiento con anticolinesterásicos después de un tiempo de observación, ya que en muchos casos los síntomas desaparecen espontáneamente. Si con la prednisona quedan déficits que no se toleran se puede dar la prednisona a dosis altas o añadir azatioprina y en casos selectos se puede indicar la timectomía, por supuesto se recomienda también la timectomía si la miastenia gravis va acompañada de timoma.

En los casos de miastenia gravis generalizada de aparición en el adulto se recomienda la timectomía. Después de la intervención se puede plantear el tratamiento si quedan suficientes síntomas que imposibiliten la vida normal, iniciando con anticolinesterasas y añadiendo inmunosupresores si estas no son suficientes. En caso de empeoramiento en forma de crisis se debe utilizar otro tratamiento

En los pacientes de edad más avanzada, es decir, mayores de 60 años, la timectomía ofrece pocos beneficios excluyendo los que se acompañan de timoma, por lo que se recomienda exclusivamente el tratamiento médico, y en especial los anticolinesterásicos. En casos selectos se pueden añadir inmunosupresores.

Preparación preoperatoria

Los pacientes miasténicos deben ser preparados médicamente, tanto para la timectomía como para cualquier otra intervención quirúrgica, ya que estos procedimientos suponen un grave riesgo para éstos enfermos, y tanto el estrés de la cirugía como los medicamentos usados durante el perioperatorio pueden causar un agravamiento de la enfermedad, e incluso la aparición de crisis miasténicas como ya destacó Szobor en 1970 en la que menciona una mortalidad del 10%²⁰² y que actualmente se cifra en un 3%.

Los antibióticos, agentes anestésicos y bloqueadores neuromusculares a utilizar deben ser seleccionados en vista de su potencial efecto en la miastenia gravis. Es preferible la utilización de anestésicos locales o loco-regionales, así como evitar al mínimo o totalmente la utilización de bloqueantes neuromusculares, ya que pequeñas dosis de éstos producen efectos mayores y de gran duración en los miasténicos. La gran mayoría de los pacientes requieren respiración mecánica durante el perioperatorio y esta no debe ser retirada hasta demostrar una buena función respiratoria y si el paciente se queja de disnea o de fatiga la extubación debe ser diferida hasta que tanto la función respiratoria como las gasometrías sean totalmente normales.

La preparación preoperatoria del paciente miasténico debe realizarse con unos medios capaces de proporcionar al paciente una fuerza muscular optima, para evitar al máximo las posibles complicaciones durante el peripoperatorio, y a su vez, debe presentar los mínimos efectos secundarios de manera que el paciente miasténico, de una forma ideal, se comporte como un paciente sin alteración de la fuerza muscular.

En un inicio el paciente era intervenido con sus dosis habituales de anticolinesterásicos, presentando como complicación una gran cantidad de secreciones orales y traqueobronquiales durante y después de la intervención con sus consiguientes complicaciones. En la década de los 50 se empezó a recomendar disminuir la dosis habitual los anticolinesterásicos y suprimirla 12 horas antes de la intervención, volviendo a reintroducir estos medicamentos al aparecer en el postoperatorio los síntomas de fatiga y debilidad.

Actualmente existen diferentes maneras de preparar al paciente para un acto quirúrgico. Hay ciertos grupos que utilizan los corticoides con o sin otros inmunosupresores, otros utilizan la plasmaféresis y en algunos centros, como en el Hospital Vall d'Hebron, se utilizan las inmunoglobulinas a altas dosis.

1.8.3. – Tratamiento quirúrgico

1.8.3.1. – La era del empiricismo

Una vez que la relación entre las anomalías tímicas y la Miastenia fue establecida, la aproximación lógica terapéutica fue la extirpación del tejido tímico anormal.

El primer caso fue una timectomía transcervical de un timo hiperplásico de 49 gr, realizada como parte de un multiprocedimiento donde se sumó una tiroidectomía en una paciente afecta de hipertiroidismo y Miastenia Gravis, la denominada operación de Sauerbruch, comunicada por Schumacher en 1912³⁰¹. El segundo caso fue también una timectomía transcervical, en un hombre con Miastenia ("thymus reduktion"), realizado por Haberer¹⁵¹.

El tercer y cuarto procedimientos fueron para timomas con Miastenia asociada, también realizados por Ferdinand Sauerbruch, tal como comunican Adler³⁰² y Obiditsch³⁰³, ambos casos murieron dentro de la primera semana a causa de mediastinitis e infección estreptocócica.



Continuando en esta línea de razonamiento quirúrgico empírico en el tratamiento de la Miastenia Gravis, Alfred Blalock (Fig. 5) en 1936 extirpa vía esternotomía media parcial superior el remanente quístico de una masa mediastínica superior previamente irradiada, en una mujer joven (20 años) afecta de Miastenia Gravis severa. En el momento de comunicar este caso (3 años después) la paciente había experimentado casi completa remisión¹⁵². Se sabe que permaneció clínicamente bien durante más de 20 años. El anticolinestérasico Prostigmina, introducido en aquella época por Walker, fue fundamental en el control de las crisis miasténicas en este caso³⁰⁴.

Fig.5. Alfred Blalock

Blalock admitió que aunque no había una prueba concluyente de que la mejoría en la miastenia fuese debida a la cirugía, dado el éxito de este caso, aconsejaba la exploración de la región tímica en todos los pacientes con Miastenia Gravis severa.

En 1941 Blalock inicia un estudio para confirmar esta opinión. Así, comienza a realizar timectomía transesternal para Miastenia no asociada a tumor tímico. En 1944 comunica 20 casos¹⁵³. Las limitaciones en el diagnóstico radiológico de la época eran tales que encontró 2 timomas no sospechados entre los 20 casos. Con todo, Blalock apuntó ciertas observaciones que aun tienen relevancia hoy en día:

1. El abordaje transcervical fue rechazado en favor de la esternotomía media.
2. Se hizo un deliberado intento de extirpar todo el tejido tímico mediante exploración completa del mediastino.

3. Como corolario de lo anterior, enfatizó que el timo podía extenderse hacia arriba en la región cervical inferior, así como lateralmente en el tórax. Por tanto con una exposición anatómica limitada podría ser omitido parte del tejido tímico.

Casi inmediatamente después de 1941 la operación de la timectomía fue adoptada de forma entusiasta. Primero por Keynes en Gran Bretaña³⁰⁵ y Clagett e Eaton en Estados Unidos³⁰⁶.

No obstante desde el principio hubo problemas:

1. La mortalidad operatoria era alta, oscilando de 15% (Blalock) a 33.3% (Keynes).
2. La morbilidad era alta, con fallo respiratorio (el problema cardinal) muy difícil de tratar dado que los cuidados intensivos aún no estaban bien desarrollados.
3. La respuesta de la Miastenia a la cirugía no era uniforme, era difícil de evaluar y frecuentemente era muy descorazonadora.

Se atribuye a Keynes la explicación de algunos de los impredecibles y pobres resultados³⁰⁷. Apuntaba que el común denominador para la cirugía fue la miastenia, con pequeña o ninguna atención a la presencia o ausencia de timoma. Comentaba, "... un hallazgo siniestro de la enfermedad, fueron los extremadamente malos resultados obtenidos con la operación en pacientes con tumores tímicos... el timoma introduce un estado clínico diferente que demanda un abordaje diferente...".

Entretanto Clagett había acumulado una larga serie de timectomías y analizando sus resultados llegó a la conclusión opuesta - que la timectomía no tenía influencia beneficiosa en el curso de la Miastenia - y aconsejaba la cirugía solo en el caso de los tumores, dado su carácter potencialmente maligno. Así, categorizando los casos dentro de grupos con tumor y sin tumor, Keynes estableció el efecto beneficioso de la timectomía en los casos sin tumor, mientras que combinando todos los casos en un único grupo, Clagett llegó a la conclusión opuesta, que la Miastenia no se beneficiaba de la cirugía. Más tarde, sin embargo, Clagett e Eaton admitieron: "... la evidencia estadística en estudios controlados establece el valor de la extirpación de la glándula tímica no neoplásica en mujeres... sin embargo, los mismos estudios no indican, hasta el presente, que la timectomía sea sustancialmente de valor en lo que respecta a la Miastenia Gravis en hombres y en pacientes afectos de timoma"³⁰⁸. Más tarde Osserman y col. ampliaron las indicaciones quirúrgicas, recomendando la excisión del timo de forma temprana en el desarrollo de la Miastenia generalizada²⁰⁶.

La timectomía transesternal permanecía como una formidable operación, lo cual desalentó el ímpetu quirúrgico hacia el tratamiento de esta enfermedad. No obstante, el advenimiento de la mediastinoscopia introducida por Carlens en 1959³⁰⁹ reavivó la abandonada vía transcervical para la timectomía. Primero utilizada por Akakura³¹⁰, Crile³¹¹, y el propio Carlens³¹², demostró ser mucho mejor tolerada que el abordaje transesternal, más fácil de realizar y con una baja tasa de morbilidad por lo que la técnica fue rápidamente adoptada. Este procedimiento fue restituido en el Mount Sinaí Hospital de Nueva York por Kirschner y col. en 1967 suplantando inmediatamente al abordaje transesternal para la Miastenia no

asociada a tumor³¹³. Por 1987 Papatestas había realizado casi 1000 operaciones transcervicales, la mayoría por hiperplasia tímica³¹⁴. Sin embargo, esto no resolvió el problema del timoma dada la limitada exposición quirúrgica.

Los logros de años recientes en el manejo preoperatorio de la enfermedad miasténica, en la anatomía quirúrgica y en los cuidados intensivos postoperatorios, han hecho que hoy en día, la vía transesternal sea un procedimiento quirúrgico con una morbilidad y una mortalidad muy baja, siendo ampliamente utilizada.

1.8.3.2. – La era de la inmunología

Dos publicaciones en los años 60, de Nastuk y col⁵⁶ y de Simpson²⁵ introdujeron un nuevo concepto en el tratamiento quirúrgico de la Miastenia Gravis - el concepto de que la Miastenia y los síndromes paratímicos son enfermedades autoinmunes - Simpson sugirió: "... la Miastenia es una respuesta autoinmune contra el músculo, en el cual se halla un anticuerpo contra una proteína de la placa motora terminal. Este puede tener las características de una sustancia bloqueadora competitiva con la acetilcolina...". Estudios posteriores, particularmente de Almon y col³² y Patrick y Lindstrom³⁰, demostraron anticuerpos circulantes contra el receptor de la acetilcolina en la placa motora terminal. Esto se ha convertido en un test casi específico para la presencia de Miastenia Gravis. De forma interesante, el nivel en sangre de tales anticuerpos no guarda una correlación directa con la severidad de la Miastenia y la respuesta favorable a la timectomía no representa necesariamente la presencia de títulos bajos del anticuerpo¹⁷⁵. Por lo tanto, la disfunción inmune persiste aún sin el timo, siendo mediada por los linfocitos circulantes.

Otro anticuerpo, el dirigido contra el músculo estriado esquelético, es hallado en pacientes con timoma. Cuando el timoma coexiste con Miastenia el anticuerpo es hallado en casi el 100% de los casos y así puede ser un indicador de un timoma oculto, aun cuando los medios de diagnóstico radiológico fallen en la demostración del tumor.

En el caso de timoma sin Miastenia la elevación de este anticuerpo ocurre en alrededor del 25% de los casos³¹⁵. Esto implica un "sustrato inmune" en muchos timomas. Evidencias adicionales de la afectación del sistema inmune incluyen la respuesta de la Miastenia y síndromes paratímicos a los tratamientos con corticoides e inmunoterapias.

Soffer y col^{316, 317} demostraron que después de la administración de ACTH y cortisona, se producía una disminución en el tamaño de los timomas, junto con alguna mejoría en los síntomas miasténicos. Similares observaciones fueron hechas por Caffey y DiLiberti³¹⁸. El mecanismo de disminución del tamaño es esencialmente el efecto linfofílico de los esteroides. Las células epiteliales no son alteradas. Subsecuente cirugía para timomas tratados de esta manera muestra el tumor intacto sin evidencia de necrosis o destrucción a pesar de la reducción en el tamaño. Más significativo que la disminución tímica es el saludable efecto en la Miastenia. Hoy, la terapia con corticoides (prednisona) es una terapia médica estándar para la Miastenia y otros síndromes paratímicos.

Una actuación más específica en el fenómeno autoinmune es el uso de agentes inmunosupresores tales como la azatioprina³¹⁹, ciclosporina o ciclofosfamida¹⁹⁷. También se han utilizado la plasmáferesis³⁶ y las inmunoglobulinas endovenosas³²⁰.

Estudios adicionales en Miastenia Gravis parecen mostrar que es un estado heterogéneo, y no una enfermedad única. Esto se demuestra mejor observando la diferencia en los marcadores inmunobiológicos entre la Miastenia asociada a tumor y la no asociada a tumor. Una nueva clasificación de la Miastenia ha sido propuesta por Compston y col²¹¹ y Engel y Banker²¹⁰. Tres grupos de pacientes son identificados, cada uno con distintas características inmunobiológicas (Tabla 14):

Tabla 14. Clasificación inmunobiológica de la miastenia Gravis

CATEGORIA	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	
Patología	Timoma	No Timoma	No Timoma	
Edad	Cualquier edad	Comienzo <40	Comienzo >40	
Sexo	M = F	Predominante F	Predominante M	
HLA	No asoc. HLA	HLA-A1,B8,DRW3 (B12 en Japón)	HLA-A3,B7,DRW2 (A10 en Japón)	
Titulo de anti-AchR		Relativ. Alto	Intermedio	Bajo
Titulo de anti-m.estr.		Alto (84%)	Bajo (5%)	Intermedio (47%)
Otros anticuerpos	Bajo	Intermedio	Alto	
Otras enf. Inmunes	Bajo	Muy bajo	Bajo	

Esta clasificación ayuda a explicar las observaciones iniciales empíricas de Keynes³⁰⁷, de la discordante respuesta a la timectomía en la Miastenia asociada a tumor y la no asociada. Posteriores estudios de Newsom-Davis y col³²¹ confirman esta heterogeneidad.

Quizás el juicio más extremo (no apoyado por la mayoría) sea el de decir que globalmente no se observa beneficio clínico después de la timectomía, tal como sostienen Dabrowski y col³²².

En el caso del timoma propiamente dicho aparecen aún más discrepancias. En general hay dos grupos de timomas - aquellos asociados a síndromes paratímicos y los que no presentan tal asociación-.

En los timomas que no asocian síndromes paratímicos, el problema esencial es el tumor en sí mismo. Tales tumores son descubiertos en estudios radiológicos del tórax hechos de rutina o por otros motivos, o bien debido a la extensión local y expansión dentro del tórax. Dado que tienden a ser descubiertos de forma tardía, tienen un pronóstico peor que los que se asocian a síndromes paratímicos³²³.

En los tumores que se asocian a síndromes paratímicos la atención dirigida hacia el mediastino anterior es temprana. Por tanto se detectan lesiones pequeñas y menos invasivas, especialmente con la ayuda de la tomografía axial computerizada (TAC) y de la resonancia nuclear magnética (RNM).

No obstante, hay un grado de superposición, sugiriendo que la distinción entre estos dos grupos no es absoluta. Desde un punto de vista clínico, existe el fenómeno paradójico que en aproximadamente el 5% de los no miasténicos con timoma, la Miastenia puede emerger

algún tiempo después de la timectomía³²⁴. Por otra parte muchos miasténicos con timoma han mostrado, en revisiones retrospectivas de antiguas exploraciones radiográficas, que presentaban el timoma meses o incluso años antes de manifestarse la Miastenia.

Willcox y col³²⁵ han mostrado mediante estudios inmunohistológicos que muchos timomas no miasténicos son indistinguibles de aquellos con Miastenia, insinuando que "... muchos casos de timoma tienen el riesgo de desarrollar Miastenia Gravis". Estos hallazgos inmunohistológicos se correlacionan con la observación de la alta incidencia (alrededor del 25%) de timomas no miasténicos que muestran anticuerpos iguales a los observados en timomas miasténicos³¹⁵.

Todo esto sustenta el concepto de que el sistema inmune en su conjunto, no la glándula tímica propiamente dicha, es central en el desarrollo de los síndromes paratímicos. Esto no disminuye la importancia del timo en el conjunto del proceso inmune.

1.8.3.3. – Controversias actuales en el tratamiento quirúrgico de la Miastenia Gravis

Básicamente se podrían enumerar en tres bloques fundamentales los aspectos controvertidos actuales del tratamiento quirúrgico de la Miastenia Gravis:

- La preparación preoperatoria
- La vía de abordaje
- La amplitud de la exéresis

• *preparación preoperatoria:*

Desde las primeras intervenciones sobre el mediastino anterior en pacientes afectos de Miastenia Gravis, la crisis miasténica postoperatoria ha sido uno de los problemas más importantes del periodo postquirúrgico, con mortalidades que oscilaban entre el 15% y el 33% al principio^{153 307}, al 3% en la actualidad³²⁶.

La crisis miasténica no tuvo tratamiento médico eficaz, hasta que en 1935 se demostró el efecto beneficioso de la prostigmina³⁰⁴, medicación que pronto se utilizó, junto con sus derivados, en el pre y postoperatorio de estos pacientes con el fin de evitar la crisis postoperatoria.

La preparación preoperatoria, para evitar la crisis miasténica postoperatoria, deberá proporcionar al paciente una recuperación máxima de la fuerza muscular, con mínimos efectos secundarios¹⁹⁷.

Osserman en 1958²⁰⁹, describe la crisis miasténica como una exacerbación brusca de la fatiga muscular y pronta afectación de la musculatura respiratoria y la diferencia de la crisis colinérgica por sobredosis de anticolinesterásicos.

En 1959 Herrmann define la crisis miasténica como un cuadro inicialmente limitado a un aumento de la gravedad de los síntomas, luego evoluciona a una afectación respiratoria, con una incidencia del 17-20%, y una mortalidad del 47-80%.

En 1970 Szobor²⁰², destaca la cirugía como causa desencadenante de crisis miasténica, y la llama crisis postimectomía, con una mortalidad del 10%, en contraposición a la mortalidad del 2% de la cirugía tímica sin Miastenia.

A partir de la catalogación de la Miastenia Gravis como una enfermedad autoinmune^{25 56}, el tratamiento de la enfermedad con corticoides e inmunosupresores se convierte en un método efectivo. La demostración de la presencia de anticuerpos circulantes^{30 32} en la Miastenia permite aumentar el arsenal terapéutico, al introducir la plasmaféresis como método efectivo de eliminación de anticuerpos.

En 1984 Gajdos³²¹ publica el beneficio del tratamiento con altas dosis de gammaglobulina endovenosa en la Miastenia Gravis, sumándose también esta propuesta terapéutica a las diferentes formas de tratamiento.

No existen en la actualidad ni trabajos prospectivos ni retrospectivos, en los que se haya comparado la efectividad de la preparación preoperatoria de estos pacientes con las diferentes modalidades terapéuticas, sin existir tampoco unanimidad en la pauta a seguir (anticolinesterásicos, corticoides, plasmaféresis, inmunoglobulinas), ni se ha establecido en que casos es oportuna su utilización.

• *vía de abordaje:*

En la actualidad persiste una diferencia de opinión al respecto de que abordaje debe ser utilizado en el tratamiento quirúrgico de la Miastenia. Básicamente existen dos vías de abordaje, la vía transcervical y la vía transesternal. Aquellos que defienden el abordaje transcervical^{327 310-314}, lo hacen en la convicción de que se asocia con menos morbilidad y menos estancia hospitalaria que la esternotomía y que los resultados después de la operación son tan buenos como los conseguidos con la esternotomía estándar. En el otro extremo del espectro están aquellos que defienden el abordaje transesternal^{328 153 305 306}, los cuales sustentan su posición en una exéresis más amplia del tejido tímico, evitando dejar restos tímicos tanto en hiperplasias como timomas. Esta última circunstancia ha sido imputada a la vía transcervical como causa de fracaso en el tratamiento³²⁹.

Los resultados con estos diferentes abordajes no pueden ser comparados directamente dadas las diferencias en las indicaciones para la cirugía y el estatus preoperatorio de los pacientes.

Identificación y extirpación de tumores tímicos insospechados es un objetivo de la timectomía. Dado que estos tumores pueden ser pequeños y difíciles de identificar, una vía transcervical puede no detectar algunos tumores que podrían ser extirpados con un abordaje más extenso. Cuando el tumor es conocido antes de la cirugía muchos cirujanos prefieren la vía transesternal para asegurar una extirpación óptima. Hasta que una mayor experiencia indique que la vía transcervical produce similares resultados inmediatos y finales en grupos de pacientes comparables, la vía transesternal para la timectomía es preferida¹.

La mortalidad debe de ser muy baja con ambos procedimientos cuando se realiza un correcto manejo perioperatorio. En la experiencia de algunos autores^{1 197}, los pacientes miasténicos adecuadamente preparados para la cirugía, tienen un curso postoperatorio

benigno, siendo extubados horas después de la cirugía y usualmente dados de alta en el cuarto o quinto día postoperatorio.

- *amplitud de la exéresis:*

Desde la realización de la primera timectomía en 1912³⁰¹ esta técnica se ha convertido en una fase fundamental del tratamiento de la Miastenia Gravis, aun sabiendo que se fundamenta en bases empíricas, ya que ofrece la mayor posibilidad de remisión completa de la enfermedad. Hoy en día la timectomía transesternal esta ampliamente aceptada, tal como se menciona más arriba, gozando además de una muy baja morbi-mortalidad. Estudios de años recientes^{330 331} han determinado que el tejido tímico no se encuentra circunscrito únicamente a la glándula, sino que debido a las complejas migraciones celulares durante el desarrollo embriológico se pueden encontrar remanentes tímicos en cualquier parte del mediastino anterior. Esto ha significado un cambio en la actitud quirúrgica, de tal manera que la timectomía convencional clásica (extirpación únicamente de la glándula tímica) no garantizaría la extirpación total del timo, habiéndose comunicado recurrencia tanto de la glándula como de los síntomas miasténicos³³².

A partir de lo expuesto anteriormente, se han descrito en los últimos años dos técnicas de timectomía con exéresis más amplia:

⇒ La timectomía “extendida” o “ampliada”, definida como extirpación del timo junto con el tejido linfograso desde las pleuras hasta los nervios frénicos y desde el tiroides hasta el diafragma^{333 334}.

⇒ La timectomía “máxima”, definida como la extirpación del timo junto con las pleuras mediastínicas hasta los nervios frénicos, el pericardio junto con la grasa hasta el diafragma, la grasa de la ventana aortopulmonar y la grasa cervical pretraqueal hasta el tiroides³³⁵.

Hoy en día parece lógico que la timectomía simple (extirpación solo de la glándula tímica) debe ser abandonada en favor de una exéresis más amplia que se beneficia de mejores resultados³³⁴⁻³³⁶. La mayor eficacia de uno u otro método quirúrgico extenso esta todavía en debate y deberá ser demostrada en el futuro con trabajos que comparen ambas técnicas.

Basados también en las características embriológicas descritas, se han reintervenido pacientes con miastenia refractaria que ya habían sufrido una timectomía simple, en un intento de extirpar tejidos tímicos remanentes hipotéticamente responsables de la refractariedad de la enfermedad. Es la denominada retimectomía, la cual puede ser beneficiosa pero son muy cortas las series publicadas^{336 337}.

Independientemente de las disquisiciones embriológicas y su repercusión en la técnica quirúrgica, se ha de decir que la timectomía total, entendiendo como tal la extirpación absoluta de todo el tejido tímico, es técnicamente imposible. Se ha comunicado desde hace ya muchos años la presencia de tejido tímico ectópico en los lugares más variados (bronquios, parenquima pulmonar, cavidad timpánica, etc.)^{338 339 340}.

1.8.3.4. – Manejo quirúrgico actual de la Miastenia Gravis

Indicaciones para la timectomía^{1 341 342}:

⇒ Miastenia no asociada a timoma:

- Si los síntomas son completamente o casi completamente controlados con drogas anticolinérgicas y el paciente hace una vida normal o si la miastenia es puramente ocular, la cirugía puede ser diferida.
- Pacientes con historias cortas de enfermedad, no-solo mujeres jóvenes sino también hombres mayores, son candidatos para la timectomía dada la alta incidencia de remisión tras la cirugía.
- Si formas adicionales de tratamiento tales como los corticoides, inmunosupresores y plasmaféresis son requeridos para controlar los síntomas, se indica una timectomía temprana para intentar obtener una remisión y así prevenir los efectos deletéreos del uso de tales modalidades de tratamiento a largo plazo.
- Aunque se suelen poner los 60 años como límite de edad para la operación, en realidad no hay una edad límite, siempre y cuando el paciente posea los requerimientos fisiológicos para soportar la intervención.
- Pacientes jóvenes, de 13 a 19 años o menos, aunque son muy pocos pueden ser candidatos a cirugía, especialmente si requieren formas adicionales de tratamiento(corticoides, inmunosupresores, etc.).
- La timectomía no debe ser realizada nunca como cirugía de emergencias.
- Con las actuales técnicas de imagen, es raro hallar un timoma oculto en el acto quirúrgico. Es poco probable que la operación temprana prevenga el desarrollo de timoma.

⇒ Miastenia asociada a timoma:

- Todos los pacientes con timoma son candidatos quirúrgicos tan pronto como los síntomas puedan ser controlados. Corticoides, inmunosupresores y plasmaferesis reciente no contraindican la intervención.
- Tres características que distinguen a la miastenia asociada a timoma deben ser tenidas en mente: (a) los síntomas miasténicos son a menudo más difíciles de controlar postoperatoriamente. Así, la necesidad de soporte ventilatorio prolongado (intubación orotraqueal) y ocasionalmente traqueotomía deben tenerse presentes. (b) Síntomas miasténicos leves pueden exacerbarse después de la exéresis de un timoma. (c) El tamaño y extensión del timoma puede requerir técnicas de resección ampliadas.
- Independientemente de lo pequeño o localizado que el timoma pueda ser, se debe siempre realizar una timectomía total, no dejando otros tumores y extirpando también el tejido tímico hiperplásico.

Rintervención^{330 337 338}:

- Sospecha de timectomía incompleta inicial y pacientes con miastenias refractarias.
- Recurrencia del timoma con o sin miastenia.
- Timoma residual después de la radioterapia o quimioterapia.

Intervención – Elección del abordaje y extensión de la timectomía:

Todos los cirujanos creen que ellos extirpan “todo” o “suficiente” timo sea cual sea el procedimiento que usen. Aparece considerable subjetividad en los artículos publicados basados en la experiencia del cirujano, entrenamiento y filosofía³²⁷.

⇒ Abordaje transcervical^{328 310 311}:

La técnica transcervical, a pesar de sus defensores, es una operación difícil y con una curva de aprendizaje significativa. Es a menudo realizada por cirujanos no entrenados en técnicas torácicas, lo cual crea un problema adicional³²⁷. Se han descrito casos de timectomías transcervicales “falladas” por persistencia de tejido tímico tras la intervención³³⁰. No debe ser nunca utilizada para el tratamiento quirúrgico del timoma.

⇒ Abordaje transesternal^{153 334 335}:

La palabra transesternal incluye esternotomía parcial superior, esternotomía longitudinal completa e incluso esternotomía transversa. Una amplia participación pleural puede o no puede ser incluida.

El grado de timectomía se designa como “simple” o “ampliada”. (a) La timectomía “simple” implica la excisión de la glándula tímica propiamente dicha, delineada por la cápsula tímica y apareciendo como una estructura bilobulada en forma de H. (b) La timectomía “ampliada” incluye búsqueda para lóbulos y nódulos supernumerarios, y excisión de la grasa del mediastino anterior, desde los ángulos pericardiofrénicos inferiormente hasta el cuello en la región superior y lateralmente de nervio frénico a nervio frénico.

⇒ Abordaje transcervical-transesternal (timectomía “máxima”)^{329 336}:

La parte cervical del procedimiento difiere de la timectomía transcervical en que supone una extensa disección del cuello y de la región tiroidea, así como exposición de los nervios recurrentes.

La disección mediastínica es aún más extensa que en la timectomía “ampliada”, llegándose a disecar por debajo de la vena innominada izquierda, dentro de la ventana aorto-pulmonar y pudiendo llegar más allá de los nervios frénicos.

Este procedimiento combinado se realiza a través de dos incisiones separadas, ocasionalmente conectadas como una T.

⇒ Abordajes misceláneos:

Incisiones unilaterales, anterolaterales o posterolaterales pueden ser usadas en casos de reintervenciones para timomas recurrentes, o para una mejor exposición de timomas grandes o colocados lateralmente.

La reesternotomía es usada para timoma recurrente o para retimectomía en casos de miastenia refractarios^{337 338}. Esta última técnica debe ser realizada con precaución para evitar lesionar las estructuras que pueden estar adheridas a la antigua incisión (vena innominada, pericardio o el ventrículo mismo).

Raramente una incisión cervical primaria puede ser requerida para tejido tímico ectópico o timoma.

⇒ Límites de la resección para el timoma:

Pulmón: la resección en cuña, la lobectomía o incluso la pneumonectomía total en bloque puede ser requerida por un timoma invasivo.

Grandes vasos: La vena innominada izquierda puede ser sacrificada. Sin embargo, la continuidad de la vena cava superior debe ser preservada, bien por resección tangencial o por injerto (autólogo o prótesis).

Nervios frénicos: la resección frénica unilateral es razonablemente bien tolerada. La resección bilateral debe ser evitada.

Nervios vagos: la lesión del nervio recurrente izquierdo resulta de la resección del nervio vago izquierdo. Ronquera y tos inefectiva pueden resultar un problema.

Pericardio: Esta estructura puede ser prescindible.

Manejo perioperatorio

⇒ Consideraciones anestésicas^{343 344}:

La anestesia general es esencial. Un tubo orotraqueal de una luz es suficiente para la esternotomía media u operaciones transcervicales. Tubos de doble luz se usaran cuando se realice toracotomía lateral.

La utilización de relajantes musculares de acción rápida (cis-atracurio) ha facilitado la anestesia del miasténico. El curare debe ser evitado ya que puede producir parálisis de la musculatura respiratoria de más de una semana de duración en algunas ocasiones.

La utilización del propofol también ha sido recomendada y se han obtenido resultados excelentes, tanto en la fase intraoperatoria como en el mantenimiento de la intubación postoperatoria.

⇨ Consideraciones farmacológicas^{197 321}:

Las drogas anticolinesterásicas deben ser suprimidas como mínimo 12 horas antes de la operación, para evitar la gran cantidad de secreciones orales y traqueobronquiales durante la intervención y en el postoperatorio.

Dosis de “estrés” de corticoides son requeridas antes de la intervención en pacientes que ya los tomaban previamente.

La utilización de altas dosis de inmunoglobulinas endovenosas como preparación cinco días antes de la intervención, ha contribuido a que el paciente llegue a quirófano en muy buenas condiciones.

Se administran antibióticos profilácticos como para cualquier intervención torácica, generalmente cefalosporinas.

Manejo postoperatorio^{197 326}:

El postoperatorio deberá realizarse en cuidados intensivos, aunque hoy en día y gracias a la preparación con inmunoglobulinas es probable que se pueda evitar en la mayoría de casos, permitiendo además una extubación precoz. Las complicaciones más frecuentes son las respiratorias por lo que se debe intensificar la fisioterapia respiratoria y el estímulo de la tos para eliminar secreciones y así evitar atelectasias.

Las drogas anticolinesterásicas se reintroducirán en el tratamiento solo a demanda del paciente.

Las dosis de “estrés” de corticoides se mantendrán durante unos días, para ser disminuidas progresivamente reiniciando los corticoides orales.

En caso de apreciar una disminución progresiva de la fuerza muscular, realizaremos el test de Tensilón®, previa exploración del paciente. Al mismo tiempo, durante los minutos de máxima eficacia del test, valoraremos la presentación de efectos secundarios, muscarínicos o nicotínicos, que evidencian estado refractario del paciente a la medicación anticolinesterásica (crisis colinérgica) y su contraindicación.

La recuperación en el postoperatorio suele ser muy rápida, una vez han sido retirados los drenajes mediastínicos o torácicos y confirmada la ausencia de complicaciones pulmonares mediante un estudio radiológico.

Plasmaféresis:

La plasmaféresis se introdujo como tratamiento de la crisis miasténica, así como tratamiento de los pacientes con enfermedad de alto riesgo, con la finalidad de potenciar la medicación inmunosupresora. También la plasmaféresis ocupa un lugar importante en la preparación del paciente para el acto quirúrgico, reduciendo el número de anticuerpos circulantes, mejorando la fuerza muscular y la tolerancia a la cirugía. A pesar de su eficacia, los efectos secundarios, el corto efecto terapéutico, el resultado cada vez menos

eficaz (factor agotamiento) y el efecto rebote restan valor a esta forma terapéutica, siendo en la actualidad probablemente superada por la preparación con altas dosis de inmunoglobulinas endovenosas^{36 345}.

Resultados³²⁶:

La timectomía es un tratamiento efectivo para la Miastenia Gravis. Numerosos factores determinan la incidencia actual y grado de mejoría.

- Edad: adultos jóvenes mejor.
- Sexo: mujer mejor.
- Duración de los síntomas preoperatorios: Cuanta menos duración mejor.
- Anatomía patológica tímica:
 - Hiperplasia mejor que atrofia.
 - Hiperplasia mejor que timoma.
- Fármacos usados previamente: cuantos menos fármacos usados antes de la cirugía, por ej. esteroides, mejor.
- Tipo de timectomía:
 - Transcervical: pobre.
 - Transternal “simple”: siguiente.
 - Transternal “ampliada”: mejor.
 - Transcervical-transternal (“máxima”): discutidamente mejor.
- Periodo de seguimiento postoperatorio: la mejoría después de la timectomía está en función del tiempo, así los picos de máxima respuesta a la timectomía se producen durante los tres-cinco primeros años o incluso más tiempo.
- Mortalidad quirúrgica: prácticamente nula en la actualidad.
- Morbilidad quirúrgica: muy baja.

Expectativas reales tras la timectomía:

⇒ Remisión.....	25% - 50%	→	60% a 100% de buenos resultados
→remisión completa sin drogas.....	10% - 20%		
→remisión completa con drogas.....	15% - 30%		
⇒ Mejoría.....	35% - 50%		
⇒ Sin cambios.....	10%		
⇒ Empeoramiento.....	algunos		
⇒ Recurrencia tras mejoría.....	algunos		

La timectomía, aunque es un procedimiento mayor, es actualmente solo un escalón más en el manejo terapéutico global de la miastenia gravis. Diferentes programas de tratamiento, en diversos hospitales alrededor del mundo hacen muy difícil llegar a completas e irrefutables conclusiones para un manejo terapéutico uniforme de la enfermedad miasténica. Los porcentajes citados más arriba son únicamente rangos orientativos que varían ampliamente de hospital a hospital. La enfermedad miasténica es una enfermedad crónica que durará toda la vida, y por lo tanto la vigilancia y control del paciente será esencialmente indefinidos.

2. - TIMOMA.

Los tumores que se originan en la glándula tímica constituyen aproximadamente el 50% de todas las masas halladas en el compartimento mediastínico anterior³⁴⁶ (Tabla 15).

<p>Masas Tímicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Timoma - Carcinoma tímico - Timolipoma - Quiste tímico - Carcinoide tímico - Hiperplasia linfoide tímica - Tumores de células germinales: <ul style="list-style-type: none"> - teratoma benigno - seminoma - Tumor no seminomatoso - Linfoma maligno - Tumor metastásico <p>Masas tiroideas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extensión mediastínica de un bocio cervical - Bocio primario intratorácico <p>Masas paratiroides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenoma de paratiroides (localización aberrante) - Hiperplasia de paratiroides (localización aberrante) <p>Tumores mesenquimales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipomatosis - Lipoma - Liposarcoma - Hemangioma - Linfangioma - Otros

Tabla 15. Espectro de masas del mediastino anterior.

El timo es una estructura conocida de forma incompleta desde un punto de vista funcional. Se comporta como un órgano linfático cuando está ampliamente desarrollado, proporcionando un microambiente para la maduración de los linfocitos T, fundamental en el desarrollo de la inmunidad celular¹⁶⁰. Se compone primariamente de un estroma epitelial y de linfocitos. Los linfomas, los carcinoides tímicos y los tumores de células germinales pueden originarse todos dentro del timo, pero solo los timomas, los carcinomas tímicos y los timolipomas se originan de verdaderos elementos tímicos (células epiteliales)³⁴⁷.

Los timomas constituyen alrededor del 15% de todas las masas mediastínicas, siendo entidades de considerable interés dada la variabilidad de sus manifestaciones iniciales, enfermedades asociadas, desarrollo y pronóstico³⁴⁸.

2.1. - ANATOMIA Y FISILOGIA DEL TIMO.

El timo se desarrolla de una porción epitelial en la porción ventral de la tercera bolsa faríngea de cada lado. Está en estrecha asociación con el desarrollo de la glándula paratiroides en la porción dorsal de la bolsa³⁴⁹. El estroma tímico esta formado principalmente por células epiteliales, las cuales derivan probablemente de componentes ectodérmicos y endodérmicos, aunque esto es controvertido³⁵⁰. Durante la 7ª y 8ª semana de desarrollo, el timo crece migrando en dirección caudal y ventromedial, dentro del mediastino anterosuperior. En esta posición final, el timo estará anterior a los grandes vasos por encima del pericardio, extendiéndose hacia la raíz del cuello cranealmente. Fig.6.

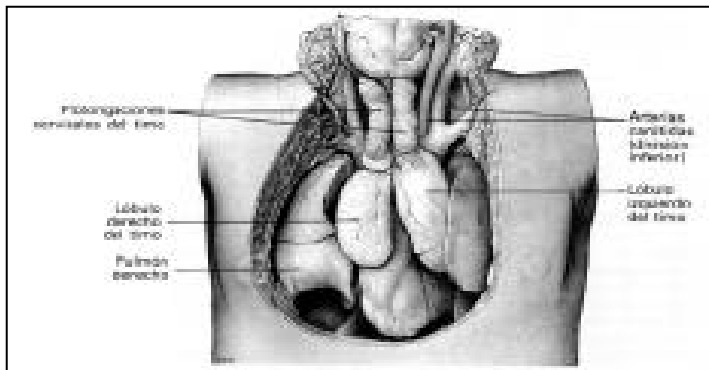
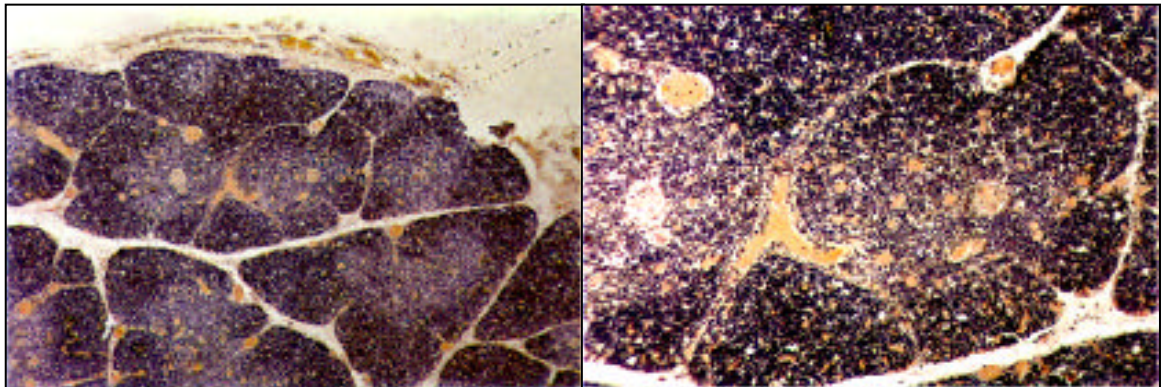


Fig.6. Disección que permite observar el timo de un neonato.

En la semana 12^a se hace evidente una separación entre corteza y medula tímica y septos de tejido mesenquimal desarrollan espacios perivascuales que contendrán vasos sanguíneos.

Las células linfoides llegan desde el hígado y la médula ósea durante la 9^a semana. Se colocan entre las células epiteliales tímicas, separadas del espacio perivascular por una línea de células epiteliales, creando una lamina basal y la barrera sanguínea tímica. Las células linfoides seguirán maduración y diferenciación en un ambiente libre de antígeno, con la ayuda de factores humorales liberados por las células epiteliales tímicas. Fig.7.



A **B**
Fig.7. Imágenes de un timo humano neonatal teñido con hematoxilina-eosina. Se observa la arquitectura lobar general; cada lóbulo contiene un núcleo medular relativamente poco teñido rodeado por una corteza densamente celular, oscura y muy coloreada.

Durante el desarrollo fetal, los linfocitos T inmaduros producidos dentro de la médula ósea y liberados a la circulación, no expresan receptores antigénicos o marcadores de superficie tales como CD3, CD4 o CD8. Estos protimocitos son incapaces de reconocer el antígeno o iniciar una respuesta inmune y deben seguir una maduración sistemática en el timo⁹⁴.

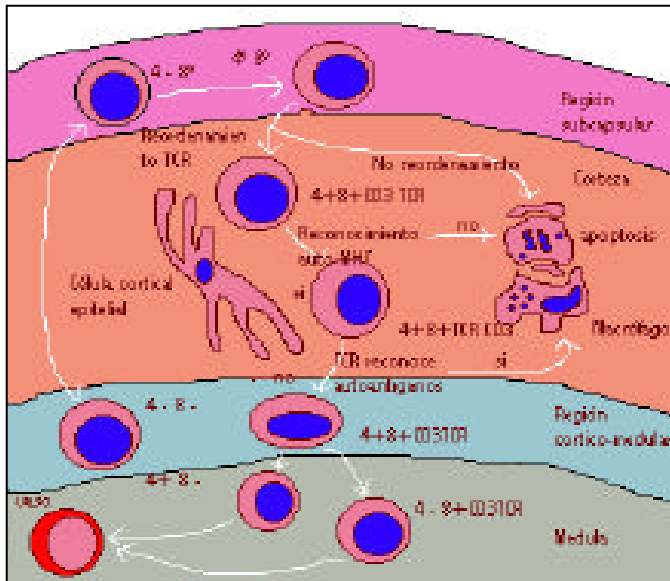


Fig.8. Diferenciación de las células T y selección positiva y negativa en el timo.

El factor quimiotáctico tímico (timotaxin) atrae a los protimocitos a la glándula tímica, donde la diferenciación, selección clonal, y proliferación se produce cuando las células pasan de la corteza tímica a la médula. Tanto la arquitectura del timo como el medio hormonal contribuyen a este desarrollo. La timulina, α , β , γ , δ timosina y la timopoyetina, todas han mostrado estimular la función y aparición de marcadores de superficie de las células T, al menos *in vitro*. El papel preciso de estas sustancias *in vivo* no se conoce bien. Durante el tránsito de los timocitos de la corteza a la médula están en estrecho contacto con células epiteliales y con estas hormonas, lo cual produce un microambiente especializado para el desarrollo de los linfocitos T⁹⁴.

La diferenciación de los timocitos en poblaciones de células efectoras específicas (linfocitos T helper -LTh- y linfocitos T citotóxicos -LTc-) comienza en la corteza tímica, donde expresan primero CD2, CD7 y receptores para interleukina 2 (IL-2). Durante la proliferación en la corteza, los timocitos comienzan a expresar CD1, CD5 y CD3. Este último marcador está estrechamente interrelacionado con el complejo receptor del antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA), el siguiente receptor que aparecerá. Cuando los timocitos atraviesan la unión corticomedular, CD4 y CD8 están expresados juntos en cada célula. Es posteriormente en la médula donde se diferenciarán en LTh (CD4+, CD8-) y LTc (CD4-, CD8+).

Además de la diferenciación y maduración, el timo tiene un papel crítico en el desarrollo de la capacidad de los linfocitos T para reconocer los marcadores del complejo mayor de histocompatibilidad propio, puesto que solo las células que expresan receptores para el complejo mayor de histocompatibilidad propio y receptores contra antígenos extraños proliferarán, el resto serán destruidas en el timo³⁵¹. Fig 8.

El timo del adulto no tiene un tamaño constante, y su significado funcional es debatido³⁵². Estrés, embarazo, lactancia, infección severa, trastornos autoinmunes, glucocorticoides, lesiones malignas, ciertos antibióticos y la edad, están todos asociados con la involución del timo. Cuando ocurre una enfermedad esta involución se puede producir en 24 ó 48

horas. Durante un tiempo se pensó erróneamente que el timo grande normal observado en niños con síndrome de la muerte súbita participaba en la patogénesis de este trastorno, sin embargo, no es así y el término "estatus tímico-linfático" debe ser abandonado^{353 354}.

Numerosos síndromes se han relacionado con la ausencia o el desarrollo anormal del timo (síndrome de DiGeorge, inmunodeficiencia combinada severa). Recientemente ha sido investigada la contribución de la función tímica alterada a las inmunodeficiencias secundarias (SIDA, terapias con citotóxicos, terapias con ciclosporina y malnutrición)³⁵³. El timo está severamente involucionado en pacientes con SIDA, se ha sugerido que la disfunción tímica tiene un papel en la delección clonal de los linfocitos T y por tanto en la alteración de la inmunidad celular de estos pacientes^{355 356}. Las hormonas tímicas, están en investigación como tratamiento para pacientes con SIDA³⁵⁷.

Los timomas se han asociado con numerosos trastornos inmunológicos, el más común de los cuales es la Miastenia Gravis (MG), además de discrasias sanguíneas, hipogammaglobulinemia y conectivopatías³⁵⁸.

A pesar del importante papel del timo en la inmunorregulación, la timectomía en el adulto rara vez, sino nunca, se asocia con alteración de la inmunidad³⁵⁹.

2.2. - ANATOMIA PATOLOGICA DE LAS NEOPLASIAS EPITELIALES TIMICAS.

Numerosos estudios han demostrado la compleja organización anatómo-patológica del timo. Estudios ultraestructurales en el timo humano^{360 361 159 362}, investigaciones inmunológicas en el ratón y en el hombre^{363 364} y observaciones histoquímicas en el hombre³⁶⁵, todos han coincidido en la heterogeneidad de las células epiteliales tímicas. De acuerdo con estos estudios los dos compartimentos celulares básicos del timo, la corteza y la médula, presentan diferentes microambientes necesarios para la producción normal de linfocitos T. Al menos cinco tipos distintos de células epiteliales han sido descritos (topográfica y fenotípicamente): una fina capa de células epiteliales cubriendo los lóbulos tímicos, células "nurse" (TNC) localizadas en la corteza subcapsular, células epiteliales corticales dendríticas, células epiteliales medulares y células epiteliales escamosas medulares que forman los corpúsculos de Hassall. Además de las células epiteliales están las células linfoides y un buen número de células no linfoides como: macrófagos en la corteza tímica, médula y rodeando la unión cortico-medular y células reticulares interdigitadas (IDC) en la médula³⁶⁶. Células miodes han sido observadas en la vida fetal¹⁵⁹ y son constantemente halladas en el timo postnatal^{367 164}.

Todas estas células pueden ser consideradas como un complejo microambiente epitelio-estromal en el que tiene lugar la proliferación y diferenciación de las células T, estando además íntimamente involucrado en la regulación de los eventos celulares que se producen en el timo.

Los tumores epiteliales tímicos incluyen los timomas y los carcinomas tímicos, estos últimos son relativamente poco comunes y solo recientemente caracterizados^{368 369}.

Timoma: el 90% de los timomas se hallan situados en el mediastino anterosuperior, el resto se localizan en el mediastino medio, posterior o en el cuello. Macroscópicamente son tumores lobulados de consistencia firme, de forma irregular y coloración rosado-grisacea

que pueden contener espacios quísticos, calcificaciones o áreas hemorrágicas. Pueden ser encapsulados, adherentes a las estructuras vecinas o invasivos³⁷⁰. Microscópicamente los timomas se derivan de las células epiteliales del timo, si bien los elementos linfoides están presentes y en ocasiones pueden predominar³⁷¹. Los verdaderos timomas están compuestos de células epiteliales sin atípias y deben ser distinguidos de los carcinomas tímicos, los cuales tienen características citológicas malignas y comportan un mal pronóstico. Ha existido confusión puesto que antiguos esquemas de clasificación describían a los timomas como benignos y malignos³⁷². Esta manera de clasificarlos debe ser abandonada, y los términos *invasivo* y *no invasivo* deben ser usados para describir el desarrollo de estos tumores³⁴⁷. Los timomas no invasivos tienen una cápsula fibrosa intacta, son móviles y fácilmente resecables. Pueden adherirse a las estructuras adyacentes, pero el examen microscópico no revela invasión a través de la cápsula. Los timomas invasivos infiltran las estructuras de vecindad y pueden ser de difícil resección. A menudo requieren una resección en bloque de las estructuras mediastínicas que les rodean. A pesar de esto mantienen su estructura citológica benigna en el examen microscópico³⁷⁰. Los timomas pueden mostrar implantes en las superficies pleurales o nódulos pulmonares, pero raramente metastatizan por vía vascular en áreas extratorácicas³⁷⁰.

Los dos elementos celulares básicos del timo, las células epiteliales y los linfocitos, pueden presentarse en los timomas en una amplia variedad de combinaciones. Múltiples clasificaciones histológicas han resultado del análisis de los diferentes patrones celulares. (Tabla 16A y 16B).

Symmers, 1932 ³⁷³ Peritelioma Linfosarcoma Epitelioma Sarcoma de células fusiformes Enf. de Hodgkin	Ewing, 1940 ³⁷⁴ Linfosarcoma (timoma de células reticulares) Carcinoma de células Reticulares Mixosarcoma	Hellwig, 1941 ³⁷⁵ Linfosarcoma Leucosarcoma Enf. de Hodgkin Carcinoma
Lowenhaupt, 1948 ³⁷⁶ Carcinoma de retículo epitelial primitivo Carcinoma de patrón celular abigarrado (carcinoma de corpúsculos de Hassall iniciales, con o sin formas abortivas de corpúsculos de Hassall) Carcinoma de patrón granulomatoso (carcinoma de corpúsculos de Hassall tardíos: enf. de Hodgkin tímica) Carcinoma de células redondas tímicas: linfoepitelioma Timoma encapsulado Carcinoma de patrón adamantimatoso		
Seybold, McDonald, Clagett, Good, 1950 ³⁷⁷ Castleman, 1955 ³⁰ Iverson, 1956 ³⁷⁸ Timoma: sin miastenia gravis; con miastenia gravis		Effler y McCormack, 1956 ³⁷⁹ Tipo linfomatoso: variante linfocítica variante Hodgkin Tipo carcinomatoso: variante linfoepitelial variante epitelial
Thomson y Thackray, 1957 ³⁸⁰ Epitelial: diferenciado o epidermoide de células ovales o fusiformes linfoepitelioma granulomatoso indiferenciado Linfoide Teratomatoso	Lattes y Jonas, 1957 ³⁸¹ Predominantemente linfoide Predominantemente de células fusiformes con áreas cribiformes Predominantemente epitelial en laminas y cuerdas Tipo formador de rosetas El llamado tipo granulomatoso El llamado tipo seminoma	
Andritsakis y Sommers, 1959 ³⁸²		

Tabla 16B

<p>Bernatz, Harrison, Clagett, 1961 ³⁸³</p> <p>Timoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> No invasivo Invasivo Predominantemente linfocítico Predominantemente epitelial Mixto linfoepitelial De células fusiformes 	<p>Salyer, Eggleston, 1976 ³⁸⁴</p>
	<p>Levine, Rosai, 1978 ³⁸⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> Timoma encapsulado Timoma maligno (infiltración de la cápsula o Metástasis).
<p>Marino y Müller-Hermelink, 1985 ³⁸⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> Timoma medular Timoma mixto Timoma predominantemente cortical Timoma cortical Carcinoma tímico bien diferenciado 	

De todas estas clasificaciones histológicas se ha utilizado sobre todo la denominada clasificación clásica de Bernatz y col.³⁸³ por su simplicidad y concreción en elementos celulares propios del timo. Esta clasificación clásica se basa únicamente en hallazgos morfológicos, y se ha comparado con la recientemente propuesta por Marino y Müller-Hermelink que se basa además de en la morfología en la histogénesis, atribuyéndosele relación con el pronóstico^{386 352}.

Clasificación clásica: Los timomas predominantemente linfocíticos son ricos en linfocitos, siendo discreta la presencia de células tímicas epiteliales. Las células epiteliales, no obstante, pueden ponerse de manifiesto con marcadores específicos tales como la keratina. Los timomas mixtos linfoepiteliales muestran un patrón mixto de células epiteliales y linfocitos. Los timomas predominantemente epiteliales están compuestos de células epiteliales con algunos linfocitos. En un estudio³⁷⁰ se puso de manifiesto que los timomas predominantemente linfocíticos eran diagnosticados cuando 2/3 o más del tumor era predominantemente linfocítico. Predominantemente epitelial se diagnosticó cuando 2/3 o más de las células eran epiteliales. Los timomas mixtos estaban entre estos dos patrones.

Los timomas de células fusiformes son tumores epiteliales que contienen células fusiformes con formación de fascículos.

Clasificación de Marino y Müller-Hermelink: estos autores propusieron un sistema de clasificación que divide los tumores en función del área del timo de la cual derivan (corteza, medula o mixtos). El timoma medular esta compuesto por células epiteliales fusiformes, que semejan aquellas de la medula tímica. Diferenciación escamosa y corpúsculos de Hassall están ausentes. 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. 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. 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. Los carcinomas tímicos bien diferenciados se cree que se relacionan con los timomas corticales³⁶⁸, 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.

El reconocimiento del carcinoma tímico bien diferenciado (como subtipo de los tumores previamente llamados timomas epiteliales) es uno de los hallazgos innovadores de esta clasificación. Se caracteriza por un desarrollo intermedio, entre las neoplasias benignas y el carcinoma tímico franco. En este sentido, las diferencias más aparentes de esta clasificación están en la invasión de los tejidos adyacentes. (Tabla 17).

Tabla 17. Agresividad del timoma según clasificación de Marino y Müller-Hermelink

Tipo de tumor	Total n°	Invasión de tejidos adyacentes		Afectación metastásica de pleura	
		N°	%	N°	%
Timoma medular	3	0	~	0	~
Timoma mixto	16	0	~	0	~
Timoma predominantemente cortical	20	4	20	1	5
Timoma cortical	19	7	37	2	11
Carcinoma tímico bien diferenciado	22	15	68	1	5

Datos tomados de Kirchner y Müller-Hermelink³⁸⁷

Como apuntaban inicialmente los creadores de esta clasificación, algunos autores han confirmado con posterioridad la correlación entre la anatomía patológica y el pronóstico^{388 389}, independientemente del estadio del tumor. Así: los timomas medulares y mixtos serían tumores benignos, sin riesgo de recurrencia, aun en presencia de invasión capsular. Los timomas predominantemente corticales (organoides) y los timomas corticales exhibirían una invasividad intermedia y un bajo, pero significativo, riesgo de recidiva. Aun con mínima invasión. Los carcinomas tímicos bien diferenciados serían siempre invasivos y con un significativo elevado riesgo de recidiva y muerte.

Por otra parte, otros autores no han sido capaces de demostrar ventajas de la clasificación de Marino y Müller-Hermelink sobre la clasificación clásica en lo que respecta a la correlación clinicopatológica³⁹⁰ y han hallado que son difíciles de identificar los diferentes subtipos histológicos³⁹¹.

Carcinoma tímico: el carcinoma tímico es una rara neoplásia, que cursa de forma agresiva y que generalmente tiene un pronóstico sombrío. Es un tumor epitelial del timo pero difiere del timoma en que los hallazgos citológicos son de malignidad. La invasión extensa en el ámbito local así como las metástasis a distancia son comunes. Suster y Rosai han comunicado la serie más larga de la literatura³⁶⁹, con 60 casos. La verdadera incidencia de esta neoplásia es desconocida; aproximadamente 150 casos han sido descritos en la literatura^{392 369}. La edad de afectación oscila entre 10 y 76 años en el estudio de Rosai, con un ligero predominio masculino. Casi el 70% de sus pacientes tenían síntomas de masa mediastínica anterior, incluyendo tos, dolor torácico y síndrome de la vena cava superior. Raramente los pacientes tuvieron Miastenia Gravis u otros síndromes asociados al timoma. La clasificación histológica de los carcinomas tímicos es la de Suster y Rosai³⁶⁹. Tabla 18.

Tabla 18. Patrón histológico del carcinoma tímico.

Hallazgos histológicos de bajo grado
Carcinoma escamoso bien diferenciado
Carcinoma mucoepidermoide bien diferenciado
Carcinoma basolide
Hallazgos histológicos de alto grado
Carcinoma linfoepitelial-like
Carcinoma neuroendocrino o de células pequeñas
Carcinoma indiferenciado o anaplásico
Carcinoma sarcomatoide
Carcinoma de células claras

La clasificación histológica de los carcinomas tímicos es importante, dado que tiene significado pronóstico. Los tumores de bajo grado tienen un curso clínico relativamente favorable, con una baja incidencia de recurrencia y metástasis. Los tumores de alto grado son agresivos, con frecuentes metástasis y recurrencias y con una supervivencia de meses. El tratamiento del carcinoma tímico ha de ser multidisciplinario, incluyendo cirugía, radioterapia postoperatoria y quimioterapia. La resección completa debe ser intentada cuando es posible. La invasión mediastínica es común, siendo la reducción de masa o la sola biopsia opciones razonables, con posterior quimio y radioterapia. Las metástasis del carcinoma tímico son comúnmente vistas en ganglios linfáticos mediastínicos, cervicales y axilares. Les siguen el hueso (columna), pulmón e hígado. La supervivencia global a los cinco años es aproximadamente del 35%.

2.3. - MANIFESTACIONES CLINICAS DEL TIMOMA.

Los timomas predominantemente ocurren en adultos y raramente en niños. Un estudio de 15 años de seguimiento, solo encontró cinco pacientes menores de 11 años afectados de timoma³⁹³.

Los timomas afectan a ambos sexos por igual, apareciendo más a menudo en la 5ª y 6ª década de la vida³⁹⁴.

Los síntomas torácicos (dolor, tos, disnea, disfagia, ronquera, síndrome de la cava superior, efecto de masa cervical, síndrome de Horner) son la manifestación inicial del proceso en 28 a 66% de los pacientes; el resto de los timomas son hallados bien en una radiografía de tórax hecha por otros motivos o bien durante una investigación directa del mediastino iniciada por la aparición de otro proceso, tal como la Miastenia Gravis^{395 370 383 396}.

2.4. - SINDROMES SISTEMICOS ASOCIADOS AL TIMOMA.

Algunos tumores como en el caso del timoma se asocian a síndromes paraneoplásicos^{354 358 370}.

(Tabla 19).

Tabla 19. Síndromes paraneoplásicos asociados al timoma.

<i>Síndromes con relación bien establecida con el timoma</i>
Miastenia Gravis
Aplasia pura de células rojas
Hipogammaglobulinemia adquirida
Cánceres no tímicos
<i>Otros procesos asociados</i>
<i>Hematológicos</i>
Pancitopenia
Anemia hemolítica autoinmune
<i>Neurológicos</i>
Síndrome de Lambert-Eaton
Síndrome de Issac
Neuropatía periférica
Encefalitis limbica
Mieloradiculopatía
<i>Endocrinológicos</i>
Hipertiroidismo
Panhipopituitarismo
Enfermedad de Addison
Macrogenitosomia precoz
<i>Reumatológicos</i>
Artritis reumatoide
Dermatomiositis
Esclerosis sistémica progresiva
Lupus eritematoso sistémico
Miocarditis (células gigantes)
<i>Intestinales</i>
Enfermedad de Whipple
Enfermedad celiaca
Colitis ulcerosa
<i>Misceláneo</i>
Síndrome nefrótico
Osteoartropatía hipertrófica

La Miastenia Gravis es el más común, ocurriendo aproximadamente en un 25-30% de los timomas^{395 397}. Inversamente, la frecuencia de aparición de timomas en pacientes con Miastenia Gravis oscila entre el 10 y el 15%²⁰⁶. Las características de la asociación timoma-miastenia gravis serán comentadas en un capítulo aparte.

Los síndromes paratímicos, incluyendo la miastenia gravis, ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes con timoma³⁵⁴. Dada la amplia variedad de trastornos que se han asociado al timoma, la verdadera causa de esta asociación se desconoce. No obstante, una clara asociación existe entre el timoma y la Miastenia Gravis, citopenias, cánceres no tímicos e hipogammaglobulinemia³⁵⁸.

De los pacientes afectados con un síndrome paratímico, aproximadamente 1/3 tiene dos o más.

La aplasia pura de células rojas es un raro trastorno, que produce una severa anemia normocítica normocrómica. Pacientes con este cuadro tienen una disminución o ausencia de precursores eritrocíticos en su médula ósea, y disminución o ausencia de reticulocitos en su sangre periférica. Los granulocitos y las plaquetas permanecen normales. Se estima que un 50% de pacientes con aplasia de células rojas tienen timoma, mientras que solamente un 5% de los pacientes con timoma tienen aplasia de células rojas^{351 358 370 398}. Anticuerpos antinucleares, test de Coombs positivo y disproteinemias se han comunicado ocasionalmente acompañando a este trastorno^{354 358}. Sí un timoma o un aumento del tamaño tímico está presente junto a este trastorno, la timectomía puede inducir remisión en por encima del 50% de los casos, sin embargo si el timo es normal, la timectomía no ha demostrado ser beneficiosa³⁹⁹.

La hipogammaglobulinemia es diagnosticada en más del 10% de los pacientes con timoma³⁵⁴. Este proceso también se ha asociado a artritis reumatoide, colitis ulcerosa, citopenias y algunos cánceres extratímicos. Las relaciones etiológicas entre timoma e hipogammaglobulinemias permanecen desconocidas. La timectomía generalmente ha sido efectiva⁴⁰⁰.

El cáncer extratímico se ha observado en el 20% de los pacientes con timoma. Los lugares más frecuentes de lesiones malignas extratímicas son los ganglios linfáticos (linfomas), pulmones y glándula tiroides⁴⁰¹. En pacientes con timoma, se debe tener presente la posibilidad de cáncer no tímico, tanto en el diagnóstico inicial, como en el posterior seguimiento.

2.5. - ESTUDIOS RADIOLOGICOS EN EL TIMOMA.

Radiología simple: Los estudios radiológicos simples son el método inicial en la aproximación diagnóstica a las neoplásias mediastínicas. Desde el punto de vista de la radiología simple torácica, el 80% de los timomas se localizan en la base cardiaca. Alguna parte de la tumoración suele proyectarse sobre el hilio pulmonar en la radiografía de tórax anteroposterior en la mayoría de los casos. No obstante, algunos timomas se demuestran mejor en una radiografía de tórax lateral. Radiografía de tórax anteroposterior y lateral deben ser obtenidas siempre^{402 403}. En un estudio, el 61% de las masas se consideraron radiográficamente sutiles, mientras que el 39% restante fueron obvias en la radiografía de tórax⁴⁰⁴.

Los timomas grandes son más fácilmente detectados radiológicamente que los pequeños, sin embargo, algunas masas grandes situadas inferiormente pueden confundirse con una

sombra cardiaca anormal, especialmente en el lado derecho. La ausencia de signos de enfermedad cardiaca debe sugerir la posible presencia de una tumoración. En comparación con la radiografía normal el mediastino es más opaco, por superposición de la sombra cardiaca y la sombra de la tumoración.

Se han comunicado casos de visualización de tumoración en una radiografía lateral, cuando la radiografía anteroposterior había sido normal ⁴⁰⁵.

Cuando los timomas están completamente rodeados de grasa, la masa puede observarse como sutil mancha opaca separada del mediastino por un área de radiolucencia. Calcificación se observa en un 7 a 12% de los casos y puede ser en forma de anillo o difusa y granular ^{402 405}. El calcio es más fácilmente detectado por Tomografía computerizada (TC) que por radiografía.

La localización del timoma puede ser atípica: cervical, confundiendo radiológicamente con un bocio ⁴⁰⁶. En posición inferior, a nivel de la 9ª vértebra torácica ⁴⁰⁵.

Tomografía computerizada (TC): Siguiendo a la identificación de la masa mediastínica en la radiografía convencional, debe realizarse una TC, siendo el método más valioso para obtener información adicional ⁴⁰⁷. Cuando se realiza una TC en el plano axial con un "corte" de 10mm de grosor a intervalos de 10mm, desde el nivel tiroideo hasta el nivel adrenal, la TC presenta una sensibilidad y especificidad por encima del 97% en la evaluación del timoma ⁴⁰⁸. El uso de contraste intravenoso no es imperativo en cada caso, aunque el resalte de la vascularización facilita una mejor evaluación de los planos tisulares y separación de las estructuras mediastínicas.

El aspecto del timoma en la TC es el de una masa sólida, oval o redondeada, predominando más hacia un lado de línea media. Pequeños restos de tejido tímico normal pueden verse ocasionalmente como opacificaciones ovales o redondas en el mediastino anterior. Normalmente no se distinguen de pequeños timomas o ganglios linfáticos aumentados de tamaño ⁴⁰⁹. Fig.9.

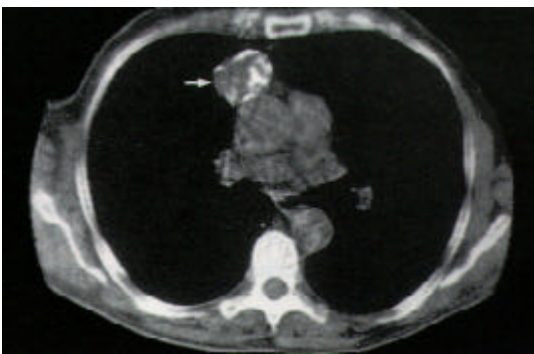


Fig.9. Aspecto de un timoma en la TC.

La TC es muy importante en la valoración preoperatoria de la invasividad del timoma, pero adherencias fibrosas pueden confundirse con infiltración tumoral. Por lo tanto, el juicio clínico del cirujano en el momento del acto quirúrgico es importantísimo ³⁵². De manera general, se puede decir que si los planos grasos alrededor de la masa están conservados en la TC, la masa no es invasiva. Si hay desaparición de los planos grasos peritumorales

normalmente indica invasividad. Cuando los planos grasos solo se observan parcialmente, aproximadamente la mitad de los casos serán invasivos⁴⁰⁸.

La afectación metastásica del timoma es normalmente intratorácica y sobre todo pleural. La progresión transdiafragmática de las lesiones pleurales es infrecuente pero bien evaluada con la TC⁴¹⁰.

Resonancia magnética nuclear (RMN): La RMN está siendo cada vez más utilizada en la evaluación de la patología mediastínica, pero su frecuencia de utilización es menor todavía que la de la TC⁴¹¹. Sus ventajas incluyen la realización de una imagen multiplanar y la ausencia de exposición a la radiación ionizante. La RMN es superior a la CT evaluando las relaciones de la masa mediastínica con las estructuras vasculares y es útil en la valoración de la invasión vascular por el tumor⁴¹². Adicionalmente puede ser útil para distinguir fibrosis postratamiento de tumor recurrente.

Se realizó un trabajo que determinaba el valor de la RMN en los timomas⁴¹³ y se observó que el tumor tenía una alta intensidad de señal en T1. También se vio elevada intensidad de señal en T2, especialmente en los timomas invasivos, la cual correspondía a áreas de hemorragia y formación quística.

Hoy en día el tiempo empleado para realizar la prueba puede ser largo y además la RMN es considerablemente más cara que la TC.

Otras pruebas radiológicas: La Tomografía mediastínica, la fluoroscopia y la pneumomediastinografía fueron usadas para el diagnóstico del timoma antes de la llegada de la TC. Hoy en día no se utilizan³⁵².

2.6. - DIAGNOSTICO DEL TIMOMA.

Los timomas se sospechan inicialmente basándose en la clínica y en los hallazgos de la radiología simple. Los síntomas torácicos están a menudo ausentes o no son específicos para el timoma. Sin embargo, la historia y el examen físico pueden descubrir una Miastenia Gravis u otro síndrome paratímico, una enfermedad tiroidea, tumores gonadales o enfermedad endocrina. La presencia de una adenopatía accesible para realizar una biopsia, puede evitar la realización de muchas técnicas invasivas en el diagnóstico de una masa mediastínica.

Cuando una enfermedad tiroidea o paratiroidea se considera en el diagnóstico diferencial, una gammagrafía tiroidea o un estudio isotópico de las paratiroides pueden confirmar o descartar estos diagnósticos. Dado que el contraste yodado puede interferir con las exploraciones tiroideas o paratiroideas, cuando se sospeche enfermedad de estas glándulas la exploración de las mismas debe preceder a la realización de una TC⁴¹⁴.

Los tumores mediastínicos a menudo producen sustancias que se comportan como marcadores específicos en suero, tales como la α -fetoproteína, la gonadotropina coriónica humana (β -HCG), la fosfatasa alcalina placentaria (tumores de células germinales), catecolaminas (feocromocitoma), ferritina (neuroblastoma o ganglioneuroblastoma), PTH (tumores paratiroideos). En los pacientes con Miastenia Gravis deben estudiarse los

anticuerpos antireceptor de la acetilcolina y los anticuerpos antimúsculo estriado, estos últimos específicos de la Miastenia Gravis asociada a Timoma^{415 414}.

Finalmente, el diagnóstico depende del examen microscópico del tejido. Lo habitual cuando se sospecha un timoma es que el diagnóstico y el tratamiento se hagan simultáneamente en el acto quirúrgico, mediante una biopsia excisional³⁵². Cuando solo se necesita tejido por un diagnóstico incierto o cuando los estudios previos demuestran que el tratamiento quirúrgico es imposible dada la extensión de la enfermedad, la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) para análisis citológico se ha usado con éxito⁴¹⁶. La PAAF se considera preferible a la mediastinoscopia y a la toracoscopia, puesto que minimiza la alteración de los planos tisulares y por consiguiente la posibilidad de difusión tumoral⁴¹⁷.

2.7. - ESTADIAJE Y TRATAMIENTO DE LOS TIMOMAS.

Estadaje: Numerosos trabajos en la literatura^{373-376 378-385 418 419} observaron que algunos timomas muestran un crecimiento invasivo, diseminación pleural y metástasis extratorácicas en su curso clínico, aun en casos de un comportamiento inicial no invasivo. Tal desarrollo biológico del tumor indica que en su curso clínico crece primero localmente, para después infiltrar o diseminar y finalmente metastatizar. Sin embargo, la idea del estadiaje clínico de los timomas fué primero introducida por Bergh et al⁴²⁰ y seguida por Wilkins y Castleman³⁹⁷ con mínimas modificaciones (Tabla 20).

Tabla 20. Clasificaciones clínicas de Bergh y Wilkins-Castleman.

<p><i>Bergh</i></p> <p>Estadio I: Cápsula intacta o crecimiento dentro de la cápsula. Estadio II: Crecimiento pericapsular dentro del tejido graso mediastínico. Estadio III: Crecimiento invasivo dentro de los órganos que rodean al timo y/o metástasis intratorácicas.</p> <p><i>Wilkins y Castleman</i></p> <p>Estadio I: Cápsula intacta o crecimiento dentro de la cápsula. Estadio II: Crecimiento pericapsular dentro del tejido graso mediastínico o en la pleura adyacente o en el pericardio. Estadio III: Crecimiento invasivo en los órganos de vecindad y/o metástasis intratorácicas.</p>

Clasificaban a los timomas en tres estadios. La clasificación difería en el estadio II donde Wilkins y Castleman incluían la invasión pleural o pericardica dentro del mismo.

Durante la cirugía a menudo es difícil distinguir infiltración tumoral de adherencias fibrosas. Esta dificultad se corrobora por las diferentes tasas de invasividad global de los timomas comunicadas en unos u otros trabajos³⁶¹. Masaoka et al⁴²¹ en 1981 propone una nueva clasificación para el estadiaje de los timomas (tabla 21). Apunta que la diferenciación entre invasión o fibrosis es difícil macroscópicamente en la pleura, pero que es fácil en el pericardio y por esto introduce la valoración microscópica de los bordes de la pieza. Por estas razones define el estadio II como: (1) separación del tumor de la pleura

mediastínica difícil, (2) falta de distinción de la cápsula tumoral o invasión remarcable del tejido adiposo, (3) no evidencia remarcable de invasión macroscópica, pero invasión microscópica capsular evidente en el espécimen resecado. Por tanto, acaba definiendo el estadio I como un timoma encapsulado sin invasión microscópica capsular. Añade además un estadio IV, que pone de manifiesto la presencia de diseminación intratorácica o de metástasis a distancia.

Esta última clasificación persigue la idea de que la determinación del estadio al inicio de la terapia puede ayudar en la selección de los métodos terapéuticos más apropiados, en la evaluación de los resultados postoperatorios y en el establecimiento de un pronóstico.

Tabla 21. Clasificación clinicopatológica de Masaoka et al.⁴²¹

<p>Estadio I: Tumor completamente encapsulado macroscópicamente y ausencia de invasión capsular microscópica.</p> <p>Estadio II: a) Invasión macroscópica del tejido graso que rodea al tumor o de la pleura mediastínica; o b) Invasión microscópica de la cápsula.</p> <p>Estadio III: Invasión macroscópica de los órganos vecinos, por ej. pericardio, grandes vasos o pulmón.</p> <p>Estadio IVa: Diseminación pleural o pericárdica (diseminación en cavidad torácica).</p> <p>Estadio IVb: Metástasis linfógenas o hematógenas.</p>
--

Actualmente el sistema de estadiaje más ampliamente aceptado es el de Masaoka³⁵².

Recientemente se ha propuesto la clasificación de los timomas basándose en el sistema TNM (tumor, afectación ganglionar y metástasis), pero no ha ganado una amplia aceptación⁴²²

Tratamiento: La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los timomas, y debe ser recomendada para pacientes con una masa mediastínica que se sospecha sea un timoma, siempre y cuando se pueda tolerar el procedimiento. El cirujano debe evaluar cuidadosamente el tumor en el acto operatorio y marcar todas las áreas sospechosas de invasión para guiar al patólogo en el examen microscópico. Aunque se considera al cirujano el mejor juez de la invasividad tumoral, es a menudo difícil separar invasión de fibrosis peritumoral³⁶¹. Se debe realizar una timectomía total (tumor más timo normal), normalmente a través de una esternotomía media para tumores situados en la línea media, o una toracotomía posterolateral para tumores grandes principalmente localizados en el espacio pleural^{423 424}. En el acto operatorio las estructuras afectadas por el tumor deben ser resecadas, si es posible, pues la supervivencia siguiendo resección completa del tumor ha sido similar en pacientes con timoma invasivo y no invasivo, enfatizando la importancia pronóstica de este factor⁴²³. La resección completa se consigue en un 85 a 90% de las veces⁴²⁵. Técnicas de resección mínimamente invasivas, incluyendo la video-toracoscopia, han sido descritas recientemente, pero los resultados a largo plazo están por probar⁴²⁶.

El papel de la resección subtotal o de los procedimientos de “debulking” en estadios avanzados o irresecables es controvertido. Algunos estudios han comparado la supervivencia de resección subtotal más radioterapia versus biopsia solo y radioterapia. Las tasas de supervivencia a los cinco años oscilaban de 60 a 75% siguiendo resección

subtotal y de 25 a 40% siguiendo biopsia sola⁴²⁵. Otros estudios recientes no muestran ventajas en la supervivencia de las resecciones subtotales versus radioterapia solo⁴²⁷.

Los timomas son tumores generalmente radiosensibles y el uso de la radioterapia en su tratamiento está bien establecido⁴²⁸. La radioterapia a dosis de 30 a 60 Gy se ha usado como única terapia, como terapia adyuvante postoperatoria, como terapia de rescate y como terapia neoadyuvante. La mayor experiencia se tiene como terapia adyuvante⁴²⁸. Algunos timomas que se juzgaron irresecables en el diagnóstico se han podido intervenir después de terapia neoadyuvante, aunque el papel de la radioterapia preoperatoria no ha sido completamente dilucidado⁴²⁹.

La quimioterapia ha sido usada en el tratamiento del timoma invasivo y metastásico pero su papel está por definir³⁴⁷. Se han empleado agentes únicos y terapias combinadas y se ha administrado como tratamiento adyuvante y neoadyuvante. La doxorubicina (adriamicina), cisplatino, ifosfamida, corticoides y ciclofosfamida se han usado como monoterapias⁴³⁰. Los agentes más activos han sido cisplatino, ifosfamida y corticoides, sin embargo, solo la ifosfamida y el cisplatino han sido estudiados en trabajos en fase II⁴³¹. Los corticoides han sido efectivos en el tratamiento de todos los subtipos histológicos de timoma. Tanto con Miastenia Gravis como sin ella. Sus mecanismos de acción permanecen desconocidos⁴³¹.

La combinación de agentes quimioterápicos se ha usado en regímenes adyuvantes y neoadyuvantes, con una respuesta buena. Los regímenes que contienen cisplatino parece que son los más beneficiosos⁴³².

El tratamiento de los timomas en función de su estadio queda perfilado en general como (Tabla 22):

Tabla 22. Tratamiento del timoma por estadio de enfermedad.

<i>Estadio</i>	<i>Cirugía</i>	<i>Radioterapia</i>	<i>Quimioterapia</i>
I	Resección completa	No	No
II	Resección completa	¿ 30 - 60 Gy postoperatoria ?	¿ No ?
III	Resección completa; ¿reducción de masa (debulking)?	30 - 60 Gy postoperatoria	¿ Politerapia con cisplatino? ¿ Neoadyuvante ?
IV	¿Reducción de masa (debulking)? ¿Biopsia solo?	30 - 60 Gy postoperatoria	¿ Politerapia con cisplatino? ¿ Neoadyuvante ?

Estadio I: Los tumores en este estadio tienen en general un 100% de control local tras la cirugía, el uso de radioterapia o quimioterapia postoperatoria parece por tanto innecesario. Un mínimo seguimiento de 10 años se ha recomendado, aunque las recurrencias comunicadas son raras^{421 424 425}.

Estadio II: Estas lesiones son normalmente resecables en su totalidad^{423 425 429}. Los pacientes en este estadio tienen una recurrencia local después de una resección radical que

oscila entre el 0 y el 47%^{423 429 433}. Dada la variable experiencia, algunos autores recomiendan radioterapia postoperatoria de rutina para este estadio. Se ha sugerido⁴³⁴ que la radioterapia es necesaria solo para pacientes con estadio II y adherencias fibrosas a la pleura medistínica pero sin invasión microscópica. Además se sugiere que la irradiación mediastínica aislada es insuficiente para prevenir la recurrencia pleural después de una resección completa pero con invasión microscópica⁴³⁵. Dado que el timoma es un proceso raro, no hay análisis prospectivos que demuestren la utilidad de la radioterapia postoperatoria para el estadio II, por tanto la práctica varia³⁵².

Estadio III: La resección completa del tumor debe ser intentada en este estadio. Aunque la resección completa es a menudo posible, se han comunicado de un 27 a un 44% de resecciones subtotales para pacientes en estadio III^{425 429 434}. El porcentaje de resección total puede mejorar con técnicas de reconstrucción vascular. Tales procedimientos los deben realizar cirujanos con experiencia en cirugía vascular y torácica⁴²⁴. La radiación postoperatoria disminuye el riesgo de recidiva local y mejora la supervivencia a los 10 años⁴²⁹. Algunos han sugerido que se pueden beneficiar de quimioterapia postoperatoria⁴³⁵.

Estadio IV: A los pacientes en este estadio normalmente se les ofrece una operación reductora de masa más radioterapia postoperatoria. Pero las recidivas intratorácicas ocurren en un 40 a 50% de los casos⁴²². Dados estos resultados se ha ofrecido a estos pacientes operación reductora de masa más radioterapia más quimioterapia^{435 433}.

La recurrencia global comunicada para los timomas es de un 10%⁴²³. Se han comunicado tasas de recurrencia del 1 al 5% para timomas no invasivos y del 20% para timomas invasivos⁴²³. Así mismo las recurrencias para los pacientes que siguieron radioterapia fueron del 20%, frente al 24% de los que no hicieron radioterapia⁴²³.

El manejo de las recurrencias es mediante cirugía, radioterapia y quimioterapia⁴³⁶. Drogas inmunosupresoras pueden controlar el crecimiento del timoma recurrente o residual, aun cuando la radioterapia ha fallado⁴³⁷.

2.8. - PRONOSTICO DEL TIMOMA.

La supervivencia de los timomas a los cinco años oscila entre el 53 y el 87% y a los diez años entre el 53 y el 64%^{370 429 438}. La causa de muerte en un paciente afecto de timoma suele ser la progresión intratorácica de la neoplásia, y con menor frecuencia un síndrome paraneoplásico de los que asocia el tumor, fundamentalmente la Miastenia Gravis^{423 425 435}.

Se han identificado muchos factores que pueden tener influencia en el pronóstico de los timomas: el estadio tumoral, la magnitud de la resección, la presencia de citopenias paratímicas o hipogammaglobulinemia, la clasificación histológica (Marino y Müller-Hermelink), o la asociación con la Miastenia Gravis^{370 424 429 434 439}.

La supervivencia a los 10 años es del 86 al 100% para el estadio I de la enfermedad, del 60 al 84% para el estadio II, del 21 al 77% para el estadio III y del 26 al 47% para el estadio IVA^{423 429 439}.

La resección completa determina un pronóstico más favorable que la resección parcial⁴²³
434 .

En algunas series, la aplasia pura de células rojas, la hipogammaglobulinemia y el lupus eritematoso sistémico se han asociado con una significativamente baja supervivencia a los 10 años^{370 400} .

El significado pronostico de la Miastenia Gravis y de la clasificación histológica no está claro^{390 391 440 441} .

El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la recurrencia de la enfermedad es aproximadamente 6 años. Sin embargo, recurrencia más de tres décadas después del tratamiento ha sido comunicada. Por esto los timomas deben de tener un seguimiento a largo plazo^{370 437 440} .

3. TIMOMA Y MIASTENIA GRAVIS.

En 1892 Hermann Hoppe, neuropatologo americano, menciona por primera vez la coincidencia de Miastenia Gravis (MG) y una masa tumoral en el mediastino anterior¹⁵. En la actualidad tal asociación entre timoma y MG está claramente establecida, siendo esta ultima una manifestación paraneoplásica del primero. El timoma se halla en alrededor del 10% de los pacientes con MG, y la MG se detecta en el 15-80% de los pacientes con timoma^{397 206}. Se ha mencionado que estos porcentajes de asociación, dependen de si la evaluación estadística deriva de hospitales con mayor interés por las enfermedades neuromusculares o si deriva de unidades de cirugía torácica³⁵⁸ .

En el pasado, diferentes hipótesis han sido formuladas para explicar la asociación entre ambos procesos^{387 325 442} (Tabla 23).

Tabla 23. Hipótesis para la asociación MG- Timoma.

-
- ▷ Susceptibilidad para MG y Timoma por un mismo error genético.
 - ▷ Progresión de una timitis con hiperplasia linfocitica a timoma.
 - ▷ Inducción de un antitumor y una reacción autoinmune paraneoplásica por antígenos asociados al tumor.
 - ▷ Falta de selección negativa en el timoma.
 - ▷ Selección falsamente positiva o autosensibilización en el timoma.
-

Muchas de estas hipótesis postuladas parecen ser poco probables⁴⁴³. Por ejemplo, la idea de un error genético común o riesgo de predisposición común para ambas enfermedades es poco factible. Por otra parte, la timitis con hiperplasia linfocitica probablemente no progresa a timoma, ya que difiere claramente en lo que respecta a determinantes de histocompatibilidad (MHC), edad y distribución por sexos²¹¹. Tampoco hay observaciones de que una respuesta antitumoral mediada por células T, como ocurre en el síndrome de Lambert-Eaton asociado al carcinoma pulmonar de células pequeñas⁴⁴⁴, pueda provocar MG⁴⁴². Además, es extremadamente difícil encontrar *in vitro* alguna reactividad anti-AchR en células T maduras o células T activadas derivadas de timoma¹³⁷ .

Algunos trabajos, han hallado evidencia de que la MG asociada al timoma puede ser causada por un proceso de selección aberrante ocurrido en el timoma, como un mimetismo neoplásico de la función tímica normal¹⁷².

La clasificación histopatológica de Marino y Müller-Hermelink³⁸⁶, que relaciona los diferentes tipos de timoma con los diferentes microambientes del timo normal, no solo propone diferencias en cuanto a invasividad y pronóstico en función del tipo tumoral. También plantea diferencias en lo que respecta al desarrollo de MG paraneoplásica^{387 172}. Así, según estos autores, la asociación con MG es baja para el timoma medular, mixto y predominantemente cortical y es alta para el timoma cortical y para el carcinoma tímico bien diferenciado. La MG no se observa generalmente en pacientes con otros tipos de carcinoma tímico. (Tabla 24).

Tabla 24. Asociación de MG y timomas.

Tipo de tumor	Nº de casos	Asociación con MG (%)
Timoma medular	9	33
Timoma mixto	31	39
Timoma predominantemente cortical	12	33
Timoma cortical	65	66
Carcinoma tímico bien diferenciado	26	77
Otros tipos de carcinomas tímicos	12	0

Tomado de Müller-Hermelink, Marx A, Geuder K, et al¹⁷².

Una característica de los tumores tímicos asociados a la MG es la presencia de timocitos inmaduros CD1 + mostrando una intensa interacción con células epiteliales neoplásicas de tipo cortical⁴⁴⁵. Estas células están involucradas en el proceso de selección positiva de células T en el timo⁴⁴⁶.

3.1. - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MIASTENIA GRAVIS ASOCIADA AL TIMOMA.

Existen numerosos artículos en la literatura que hacen relación a las características de la MG asociada al timoma, así como a su pronóstico después de la timectomía^{447 396 321}. Los pacientes con timoma muestran algunas características clínicas diferentes de aquellos que se asocian a un timo no neoplásico. Además, el timoma se asocia a una enfermedad miasténica más severa, con una respuesta pobre a la timectomía y con un elevado riesgo de mortalidad operatoria y postoperatoria.

La MG asociada al timoma se considera como un trastorno paraneoplásico. Aunque, por otra parte, se ha observado que la enfermedad se puede desarrollar después de la timectomía y que la extirpación del tumor generalmente no mejora el curso de la MG⁴⁴⁸.

La MG timomatosa no presenta asociación significativa con el sexo. La edad de presentación más frecuente es de la cuarta a la sexta década de la vida. La MG es generalmente severa y muchos pacientes experimentan el mayor grado de severidad después de la timectomía.

En lo que respecta a las enfermedades autoinmunes asociadas, la incidencia parece ser más baja que en pacientes con hiperplasia tímica⁴⁴⁹. Por otra parte, trastornos autoinmunes dermatológicos y hematológicos aparecen asociados con más frecuencia a neoplasias tímicas. El lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y las enfermedades tiroideas se observan más comúnmente en pacientes con MG no timomatosa⁴⁴⁹.

La tasa de supervivencia de pacientes con timoma es significativamente más baja que en los no timomatosos. Esta diferencia puede ser debida a la mayor mortalidad quirúrgica y a la enfermedad miasténica más severa asociada al timoma⁴⁴⁸.

En resumen, se podría decir que la presencia de un timoma en un paciente con MG se asocia generalmente con enfermedad severa. La exéresis del tumor parece tener pequeña influencia en el curso de la enfermedad, aunque la naturaleza tumoral del timoma obliga a su exéresis en todos los casos. Por este motivo, es particularmente importante excluir una neoplasia tímica en pacientes miasténicos en los cuales una timectomía no está indicada (desarrollo tardío de la enfermedad, formas puramente oculares, pacientes con alto riesgo quirúrgico).

3.2. - PATOGENIA DE LA MIASTENIA GRAVIS ASOCIADA AL TIMOMA.

Generalmente se asume que la patogénia de la MG asociada al timoma es diferente de la asociada a la timitis linfo-folicular^{450 451}. La ausencia de producción de autoanticuerpos por parte del tumor es la diferencia más llamativa¹⁸⁶. Diferentes hallazgos clínicos, epidemiológicos y genéticos refuerzan esta consideración. Por otra parte la patogénesis de la MG asociada al timoma puede ser heterogénea considerando los heterogéneos hallazgos funcionales y morfológicos de los distintos subtipos de timoma⁴⁵⁰. Solo alrededor del 20% de los pacientes con MG asociada a Timoma exhiben timitis linfo-folicular en el timo residual no timomatoso. El 80% restante muestran atrofia tímica^{450 452}.

No obstante, la MG asociada a tumores epiteliales tímicos (TET) presenta hallazgos comunes:

1. La MG asociada a TET es organotípica.. Los carcinomas de células escamosas, los carcinoides y otros tumores tímicos no organotípicos nunca se asocian con MG⁴⁵³. Además, se ha observado que rhabdomyosarcomas que expresan gran número de receptores de acetilcolina (AChR) de tipo adulto y fetal no se asocian con MG⁴⁵³. Se ha dicho que la propiedad organotípica de la MG asociada a TET – el cual proporciona un lugar para la maduración de las células T- es un requisito indispensable para la autoinmunización¹⁸¹. En algunos trabajos se confirma esta afirmación, observando, que la MG asociada a TET tiene

un desarrollo de células T desde los precursores más inmaduros hasta timocitos fenotípicamente maduros⁴⁵⁴.

2. Antígenos potencialmente miastenogénicos han sido detectados en TET⁵. Una autoinmunidad concomitante contra tres tipos diferentes de autoantígenos es muy característico de la MG asociada al timoma. Estos autoantígenos son: el receptor de la acetilcolina (AChR), una proteína antigénica del músculo estriado denominada titin y ciertos antígenos neuronales⁵. Autoinmunidad contra el receptor de ryanodine es también muy característico pero menos frecuente^{455 456}. Con respecto a la autoinmunidad anti-AChR, la presencia de RNA_m para la síntesis de AChR muscular y neuronal ha sido detectada^{457 458}. Sin embargo, las respectivas proteínas a las que debiera dar lugar este RNA_m no han sido observadas en los TET y una correlación positiva entre la expresión de RNA_m de AChR y la aparición de MG no se ha visto^{181 459}. Algunos autores han demostrado la expresión anormal del epítipo del AChR alfa 373-380 en los TET de tipo cortical, encontrando una estrecha correlación entre la expresión de este epítipo y la presencia de MG¹⁶⁶. De forma similar, ni receptores de ryanodine ni proteínas titin son expresados en los TET pero si epítopos de ambos autoantígenos^{456 460}. La autoinmunidad antineuronal en la MG paraneoplásica ha llevado a la detección de neurofilamentos hipofosforilados que eran anormalmente expresados en la MG asociada a los TET^{460 461}. Además se ha visto, que neurofilamentos de mediano peso molecular presentes en los TET contienen epítopos equivalentes al epítipo del AChR alfa 373-380 y a epítopos de titin⁴⁶⁰. Como la expresión anormal de una única molécula con epítopos que tienen reactividad cruzada de los tres autoantígenos mas frecuentes puede producir autoinmunidad contra el AChR, el titin y los antígenos neuronales está en discusión⁵.

3. Células T autoagresivas aparecen en la MG asociada a TET¹³⁷. Se ha observado la presencia de células T reactivas contra epítopos intracitoplasmáticos de la subunidad alfa del AChR en MG asociada a timoma⁵. Sin embargo, de forma paradójica no se han detectado células T reactivas con el epítipo alfa 373-380 del AChR, aunque la expresión intratumoral de este epítipo se ha asociado con autoinmunidad anti-AChR¹⁶⁶. Otra cuestión controvertida es si los timocitos autoagresivos intratumorales son generados *in situ* o solo activados a ese nivel. Además, los subtipos de TET altamente asociados a la MG (timoma mixto y cortical y carcinoma tímico bien diferenciado) parecen tener una sustancial falta de células T maduras activadas⁵.

Marx y col.⁵ apuntan que en la patogenia de la MG asociada a TET hay una serie de hallazgos clave:

1. La MG paraneoplásica ocurre solo en TET organotípicos que contienen linfocitos T inmaduros CD1+.
2. En los TET de tipo cortical y probablemente también los de tipo mixto la presencia de neurofilamentos que contienen epítopos de AChR y de titin, se asocia con autoinmunidad contra AChR, titin y estructuras neuronales.
3. Células T reactivas contra neurofilamentos y AChR se encuentran en timomas mixtos y corticales y en el carcinoma tímico bien diferenciado.
4. Células T maduras activadas están ausentes en casi todos los TET de pacientes con MG asociada y así no hay producción intratumoral de anticuerpos.

puede liberar AchR y antígenos de músculo estriado, los cuales pueden ser procesados y presentados a las células T autorreactivas por el infiltrado inflamatorio intramuscular o por células presentadoras de antígeno en los ganglios linfáticos regionales.

Una vez iniciada la reacción autoinmune se postula que se autosustenta. Esta hipótesis explicaría el porque la cirugía del timoma no es de ayuda en lo que respecta al control de los síntomas de la MG.

Como en la MG asociada a timitis linfocítica no se conoce cual es el desencadenante (etiología) de la reacción en los pacientes con timoma, y tampoco se sabe si este factor inicialmente activa las células T o B con reactividad cruzada, o activa a las células presentadoras de antígeno o si primariamente simplemente amplifica un desarrollo natural de autoantígenos.