



11127  
67  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN

## TIMECTOMIA EN MIASTENIA GRAVIS

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. LUIS ANGEL RUANO CALDERON

TUTOR: DR. GUILLERMO GARCIA RAMOS

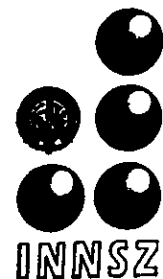
ASESOR: DR. ANTONIO VILLA

200008

MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE DE ~~1998~~

2000



INNSZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

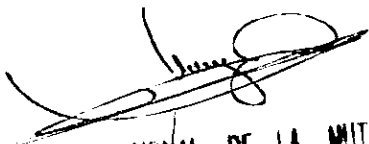


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN  
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
MEXICO, D. F.**

# INDICE

Introducción .....	1
Antecedentes .....	2
1) Historia .....	2
2) Manifestaciones clínicas .....	4
3) Epidemiología .....	6
4) Curso clínico .....	7
5) Clasificación .....	8
6) Enfermedades asociadas .....	11
7) Etiología y patogénesis .....	12
8) Papel del Timo .....	14
9) Diagnóstico .....	16
a) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina .....	17
b) Otras pruebas serológicas .....	19
c) Estudios radiológicos .....	20
d) Otros estudios .....	20
10) Tratamiento .....	21
a) Fármacos anticolinesterasa .....	22
b) Esteroides .....	23
c) Azatioprina .....	24
d) Ciclosporina .....	25
e) Ciclofosfamida .....	26
f) Otros inmunosupresores .....	26
g) Plasmaféresis .....	27
h) Inmunoglobulina intravenosa .....	28
i) Otras terapias .....	29
j) Timectomía .....	30
Justificación .....	32
Objetivos .....	33
Material y métodos .....	34
Resultados .....	36
Discusión .....	45
Conclusiones .....	51
Bibliografía .....	53
Gráficas y Tablas .....	

## INTRODUCCION

La principal característica de la Miastenia Gravis es una fluctuación en la debilidad de ciertos músculos voluntarios, particularmente aquellos inervados por los núcleos motores del tallo cerebral por ejemplo: oculares, masticatorios, faciales, de la deglución y linguales (1) Tres características agregadas de este padecimiento son debilidad manifiesta durante actividad continua, recuperación rápida durante el reposo y mejoría espectacular de la fuerza después de la administración de fármacos anticolinesterasa como neostigmina y piridostigmina. Es una enfermedad de origen autoinmune debido al deterioro en la transmisión al nivel de la placa neuromuscular producida por una disminución de los receptores nicotínicos de acetilcolina por un anticuerpo dirigido contra ellos (21)

Si bien ésta es quizá la enfermedad autoinmune mejor estudiada, aún queda pendiente determinar cuál de las medidas actuales de tratamiento es la más efectiva y, establecer los factores pronósticos, en caso de que existan, que determinen de la manera más exacta el resultado terapéutico de su aplicación.

La timectomía es considerada desde hace tiempo la piedra angular del tratamiento.

Por los motivos anteriores, decidimos hacer una revisión retrospectiva de los casos de Miastenia Gravis vistos en el Instituto Nacional de la Nutrición y tratados con timectomía a lo largo de su historia.

## ANTECEDENTES.

### 1) HISTORIA (1).

Tal vez el primer caso americano de Miastenia Gravis descrito fue en 1644 en Jamestown, Virginia, siendo el jefe indio Opechankanough el afectado (10). Algunos estudiosos de la historia de la medicina afirman que Sir Thomas Willis, en 1685, describió una enfermedad que no parece ser otra que Miastenia Gravis; en esa época relató una enfermedad ocasionada por "espíritus" caracterizada por debilidad y fatiga fluctuantes durante el día. Otros dan el crédito a Wilks (1877) para la primera descripción y por haber notado que la médula estaba libre de enfermedad, a diferencia de otros tipos de parálisis bulbar. La primera descripción completa fue hecha por Erb en 1878, quien describió a la enfermedad como una parálisis bulbar sin una lesión anatómica y por Goldflam en 1893; por muchos años se llamó a la Miastenia Gravis como síndrome de Erb-Goldflam. Jolly en 1895, fue el primero en utilizar el nombre de Miastenia Gravis, al cual agregó el término pseudoparalítica para indicar la falta de cambios estructurales en las autopsias de los pacientes. También fue Jolly quien originalmente demostró que la debilidad miasténica podía reproducirse por estimulación farádica repetida de un nervio motor y que el músculo fatigado podía responder a estimulación galvánica. También sugirió el uso de piridostigmina como tratamiento, sin embargo, fue hasta 1932 y 1934 cuando Reman y Walker respectivamente demostraron el valor terapéutico de ésta droga.

Campbell y Bamwell en 1900 y Oppenheim en 1901 concretaron el concepto de la enfermedad. La relación entre la Miastenia Gravis y los tumores del timo fue notada primero por Laquer y Weigert en 1901; Castleman y Norris en 1949 describieron otros cambios patológicos en ésta glándula.

Buzzard en 1905 publicó un detallado análisis clínico-patológico de la enfermedad, comentando las anomalías en timo y la infiltración por linfocitos en el músculo (linforragias), postuló que un agente autotóxico era el causante de la debilidad muscular, las anomalías tímicas y el infiltrado linfocítico en el músculo además describió la estrecha relación de la Miastenia Gravis con la enfermedad de Graves y la enfermedad de Addison, las cuales en la actualidad son consideradas de etiología autoinmune. En 1935 Dale describió la naturaleza química de la transmisión neuromuscular. En 1941 Harvey y Masland resumieron las principales características electrofisiológicas de la Miastenia Gravis. También en 1941, Blalock y después Keynes describieron la timectomía transesternal en casos de Miastenia Gravis. En 1960, Simpson y Nastuk teorizaron que un mecanismo autoinmune podría estar presente en la Miastenia Gravis. Por último, en 1973 y los años siguientes, la naturaleza autoinmune de la Miastenia Gravis fue establecida por las investigaciones de Patrick y Lindstrom, Fambrough, Lennon y Engel.

## 2) MANIFESTACIONES CLINICAS

Como su nombre lo indica, la Miastenia Gravis implica una debilidad muscular con pronóstico grave. Una actividad persistente o repetida de un grupo muscular agota su poder contráctil, conduciendo a paresia progresiva y durante el reposo se recupera la fuerza, al menos parcialmente. Éstas son las características distintivas de la enfermedad, y su demostración real en ocasiones es suficiente para establecer el diagnóstico.

El inicio es usualmente insidioso, sin embargo, hay casos con un desarrollo rápido, a menudo desencadenado por alguna tensión emocional o infección (habitualmente respiratoria). Los síntomas pueden aparecer por primera vez durante el embarazo o como respuesta a fármacos utilizadas durante algún procedimiento anestésico. La Miastenia Gravis puede manifestarse meses o años después de remover algún tumor tímico. Una vez que la enfermedad inició, la progresión habitualmente es lenta. Usualmente los músculos de los ojos son los más afectados en un inicio, aunque en algunos casos la debilidad se refiere a las extremidades. Conforme avanza la enfermedad, la debilidad progresa afectando otros músculos.

La vulnerabilidad especial de ciertos músculos es otra característica de la enfermedad, dando diferentes patrones de presentación. La afección al elevador del párpado o músculos extraoculares es la presentación inicial en casi la mitad de los casos, y estos músculos se afectan eventualmente en más del 90%, y hasta en el 14 a 20% queda confinada la enfermedad a ésta localización. La combinación de parálisis ocular y ptosis con debilidad para cerrar el ojo se observa regularmente en la Miastenia Gravis y en la distrofia muscular. A menudo la diplopia presente en algunos casos no corresponde a una inervación en particular.



Ante un cuadro caracterizado por ptosis palpebral unilateral indolora sin oftalmoplegia debe descartarse Miastenia Gravis. La luz solar exagera las manifestaciones y el frío las mejora.

Los músculos de la expresión facial, de la masticación, de la deglución y del lenguaje son frecuentemente afectados (hasta 80%), pero sólo en el 5 a 10% son los primero o únicamente afectados. Los músculos flexores y extensores de la nuca, de la cintura escapular y los flexores de la cadera son menos afectados. De los músculos del tronco, los erectores espinales son los más afectados. En los casos más avanzados todos los músculos están afectados, incluyendo diafragma, abdominales e intercostales, y eventualmente, los esfínteres externos de vejiga y recto. De manera general, en los pacientes con afección a tronco y extremidades, los músculos proximales son más vulnerables que los distales (1).

La debilidad tiende a incrementarse a lo largo del día, raramente al despertar (sobre todo cuando no se recibe tratamiento en la noche previa). Puede exagerarse también después de aplicación de vacunas, menstruación y extremos de temperatura.

Los músculos afectados habitualmente no sufren atrofia y los reflejos de estiramiento muscular rara vez se afectan. Los músculos liso y cardíaco no se afectan.

Otras funciones neurales son normales. Se han descrito casos raros acompañados de dolor en los músculos afectados y parestesias en cara, manos y dedos sin déficit sensorial demostrable.

### 3) EPIDEMIOLOGIA.

Los datos epidemiológicos varían según el autor consultado. La prevalencia de la Miastenia Gravis varía de 50 a 125 por millón de población general (5-12.5 por 100,000). Puede presentarse a cualquier edad, pero su inicio en la primera década es raro (10% de los casos se puede presentar antes de los 10 años de edad). Su pico de presentación en las mujeres es los 20-30 años y en los hombres a los 60-70 años (31,57). Antes de los 40 años de edad, las mujeres son afectadas dos o tres veces más que los hombres, mientras que éstos son más afectados en edades mayores. Los casos asociados a timoma habitualmente son hombres de 60 o 70 años de edad (1).

Como dato agregado, se publicó en 1996 un estudio donde se concluye que existe evidencia epidemiológica para sostener que en la actualidad existe un aumento en el número de pacientes con Miastenia Gravis. Este incremento se debe seguramente a un diagnóstico más efectivo y temprano, y a un aumento en la supervivencia de los pacientes miasténicos (52).

#### 4) CURSO CLINICO.

El curso clínico es muy variable. Por lo general la enfermedad permanece sin cambios por semanas o meses, sin embargo, en otros puede progresar rápidamente. Aproximadamente la enfermedad se torna generalizada en el 58% a los 6 meses del inicio, en 87% al año de inicio y en 94% después de los tres años.

Algunas veces pueden ocurrir remisiones espontáneas, sin embargo, éstas son raras y no duran más de uno o dos meses. La remisión es más probable en los primeros años de la enfermedad. Las recaídas pueden ser ocasionadas por los mismos factores que desencadenaron su inicio. Algunos autores (Simpson) describen una mayor mortalidad de la Miastenia Gravis durante el primer año de la enfermedad, y un segundo periodo de riesgo a los 4 a 7 años después de su inicio. Después de este periodo la enfermedad se estabiliza y el riesgo se relaciona con complicaciones respiratorias. La mortalidad durante el primer año era hasta del 40%, en la actualidad no rebasa el 5% con un tratamiento adecuado y temprano. El inicio a mayor edad es un factor de riesgo para crisis respiratorias graves.

Aproximadamente 16% de los pacientes experimentan una crisis miasténica en su evolución (la más larga reportada duró 661 días) (58).

## 5) CLASIFICACION

La nosología y clasificación de la Miastenia Gravis no han sido fáciles. El término miastenia se ha usado tradicionalmente para la forma autoinmune adquirida de la enfermedad, puede ser generalizada u ocular, en adultos, jóvenes o neonatal (transitorio), y el término miasténico se ha usado para otros síndromes de la unión neuromuscular.

La Miastenia Gravis queda, dentro de la clasificación de enfermedades de la unión neuromuscular, en el rubro de alteraciones postsinápticas

Para facilitar el estadiaje, tratamiento y pronóstico de los pacientes, Osserman introdujo la siguiente clasificación (1)

- I.- Miastenia ocular (incidencia 15-20%)
- II.- A.- Miastenia generalizada moderada, con lenta progresión, sin presencia de crisis y con buena respuesta a tratamiento farmacológico (Incidencia 30%).  
B.- Miastenia generalizada moderada a severa, con afección a musculatura esquelética y bulbar importante pero sin crisis y una respuesta menos satisfactoria a tratamiento médico (incidencia 25%).
- III.- Miastenia fulminante aguda, con una progresión rápida de síntomas respiratorios severos hasta crisis y pobre respuesta a tratamiento médico, asociada a una alta incidencia de timoma y alta mortalidad (incidencia 15%).
- IV - Miastenia tardia severa, progresión del estadio I al II en 2 años (incidencia 10%).

Compson y cols. (1) han propuesto una clasificación de la Miastenia Gravis según la edad de inicio, presencia o ausencia de timoma, niveles de anticuerpos contra receptor de acetil colina (AChR) y su asociación con haplotipos HLA.

1 - Miastenia Gravis con timoma, no asociada a género o HLA y con altos títulos de anticuerpos contra AChR.

2 - Miastenia Gravis de inicio antes de los 40 años de edad, no asociada a timoma, de predominio en mujeres y asociada a HLA A1, B8 y DRW3.

3 - Miastenia Gravis de inicio después de los 40 años de edad, no asociada a timoma, de predominio en hombres, asociada a HLA A3, B7 y DRW2 y bajos títulos de anticuerpos contra AChR.

Existen cuadros variantes de la Miastenia Gravis adquirida autoinmune:

Miastenia Congénita. Incluye diferentes desórdenes involucrando diferentes defectos pre y postsinápticos. Se han reportado tres: deficiencia de acetilcolinesterasa en la placa terminal, síndrome de canal lento y un desorden asociado con alteración en la resíntesis o formación de paquetes de acetilcolina. Los aspectos clínicos del último trastorno han sido descritos previamente bajo el nombre genérico de Miastenia Familiar Infantil.

Las claves de diagnóstico incluyen una historia familiar positiva, inicio en el periodo neonatal, infancia o niñez con progresión durante la adolescencia o edad adulta, falta de respuesta a fármacos anticolinesterasa y ausencia de anticuerpos antireceptor de acetilcolina (61).

Miastenia Gravis Seronegativa. De 7 a 34% de pacientes con Miastenia Gravis no tienen anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. Es rara en pacientes con Miastenia Gravis y timoma. Los hombres son menos severamente afectados y es más probable que tengan una forma ocular de la enfermedad o una gravedad moderada. Muestran buena respuesta a plasmaféresis, inmunosupresión y timectomía (21,43,47,62)

Miastenia Gravis Neonatal. Es una forma transitoria de la enfermedad, aparece en aproximadamente 12% de los hijos de madres miasténicas; es debida al paso transplacentario de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. Los síntomas pueden persistir de una a seis semanas. La fuerza muscular de los niños mejora cuando el título de los anticuerpos disminuyen. No debe ser confundida con la Miastenia Gravis congénita (1,34).

Miastenia Gravis inducida por D-penicilamina. Es similar a la Miastenia Gravis adquirida, acompañada de debilidad muscular y anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. Se asocia al haplotipo DR1. Ocurre después de algunos meses de la ingesta del medicamento. Las manifestaciones mejoran al suspender el medicamento (4,28).

Como agregado, existe un reporte de dos pacientes con manifestaciones de Miastenia Gravis desencadenada durante el tratamiento con interferon- $\alpha$ -2b (8,64).

## 6) ENFERMEDADES ASOCIADAS

Aproximadamente 75% de los pacientes misténicos tienen alguna alteración tímica (24), los tumores tímicos ocurren en 10-15% de los casos y la hiperplasia linfocelular del timo en un 65% (Se estima que 35% de los pacientes quien tiene timoma tienen o tendrán Miastenia Gravis) (1,21,42)

La Miastenia Gravis puede coexistir con otras enfermedades consideradas de origen autoinmune como distiroidismo (3-15%), lupus eritematoso sistémico (2%), artritis reumatoide (4%), síndrome de Sjogren, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, anticuerpos anticardiolipina y polimiositis. La anemia aplásica de origen autoinmune también se ha asociado, especialmente cuando se presenta timoma (31,54)

La Miastenia Gravis también se asocia con cierta frecuencia a títulos altos de anticuerpos antinucleares sin manifestaciones clínicas de lupus. También se han encontrado anticuerpos contra músculo estriado hasta en casi la mitad de los pacientes con Miastenia Gravis de inicio después de los 40 años (sin timoma) y hasta en 85% de pacientes con Miastenia Gravis asociada a timoma.

Existe un reporte de pseudo-obstrucción intestinal asociada a Miastenia Gravis con timoma considerado probablemente como un síntoma paraneoplásico (2).

## 7) ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

Factores genéticos juegan un papel importante en la patogénesis de los síndromes miasténicos congénitos pero no en la Miastenia Gravis autoinmune

La Miastenia Gravis es tal vez la enfermedad de origen autoinmune mejor estudiada y comprendida. Dos hechos han sido importantes para la caracterización neurofisiológica y neuroquímica de la Miastenia Gravis. Los hechos que ayudaron a caracterizar los receptores nicotínicos de acetilcolina son 1) el aislamiento de la toxina neuromuscular alfa-bungarotoxina de víbora y 2) el descubrimiento de que los órganos eléctricos del Torpedo sirven como ricos reservorios de receptores de acetilcolina (34)

El principio básico es que la contracción muscular depende de una efectiva transmisión neuromuscular, y la efectividad de la transmisión neuromuscular depende del número de interacciones entre las moléculas de acetilcolina y su receptor postsináptico.

Casi accidentalmente, en 1973, Patrick y Lindstrom descubrieron que la inmunización repetida de conejos con un purificado proteico de receptor de acetilcolina ocasionaba el desarrollo de anticuerpos antireceptor produciendo un cuadro de debilidad muscular similar a la de MG. Posteriormente Fambrough demostró que el defecto básico es una reducción en el número de receptores de acetilcolina en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular.



Estudios microscópicos de biopsias musculares de pacientes con Miastenia Gravis muestran que la unión neuromuscular tiene en promedio sólo un tercio de los que tiene una unión neuromuscular normal. El resultado de la disminución en el número de receptores es una disminución en la amplitud de los potenciales de la placa terminal, que fallan en desencadenar los potenciales de acción en las fibras musculares. Cuando la transmisión falla en muchas uniones, el poder de contracción del músculo se reduce, manifestándose clínicamente como debilidad.

Los anticuerpos contra receptor de acetilcolina son un producto de las células de la línea linfocitaria. Su producción inicia con la activación de células T en un complejo trimolecular compuesto de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, receptores de acetilcolina nativos y células presentadoras de antígenos. Los eventos iniciales en la patogénesis de la Miastenia Gravis no son entendidos, pero probablemente contribuyen algunos factores, incluyendo células T autorreactivas sensibles a antígenos de receptores nativos de acetilcolina en el timo y la sangre (65).

Se cree que en los pacientes con Miastenia Gravis seronegativa existe un agente patogénico que altera la transmisión neuromuscular por fijación a otros elementos diferentes a los receptores acetilcolina.

## 8) PAPEL DEL TIMO

Aunque la hipótesis de que la Miastenia Gravis se origina en el timo aún no ha sido probada, algunas observaciones sugieren un rol primario de esta glándula en la patogénesis de la enfermedad. Primero, el tejido tímico y la sangre periférica de pacientes miasténicos contienen una elevada proporción de células T autorreactivas que son capaces de aumentar la producción de autoanticuerpos antireceptor acetilcolina por células B MHC compatibles. Segundo, el timo contiene todos los elementos teóricamente necesarios para la activación de células T específicas para receptores de acetilcolina: células mioides tímicas productoras de antígenos, células presentadoras de auto-antígenos y células CD4 inmunocompetentes. Tercero, en Miastenia Gravis activamente inducida o pasivamente transferida donde el proceso miastenogénico es iniciado fuera de la glándula, los centros germinales no se observan. Además, la timectomía total mejora o cura la Miastenia Gravis. Finalmente, el trasplante de fragmentos de timo miasténico en ratones con inmunodeficiencia severa resulta en la producción de anticuerpos patogénicos (1,9).

El factor desencadenante de la respuesta inmune aparentemente originada en el timo no se conoce: alguna alteración de las células mioides o de los linfocitos, o una brecha en la regulación inmune puede interferir con la tolerancia y conducir a una respuesta autoinmune. La posibilidad de que una infección viral del timo pueda ocasionar esto se ha sugerido, sin embargo no se ha comprobado (3). También se ha estipulado esta posibilidad con infecciones bacterianas (esto es, una respuesta inmune a un agente infeccioso que se parece al receptor de acetilcolina).

Se ha tomado la presencia de timo ectópico (descrito hasta en un 70% de pacientes con Miastenia Gravis, de predominio en hombres y más frecuente en menores de 40 años) como un factor importante relacionado con las características de presentación de la Miastenia Gravis y con su respuesta a timectomía, describiendo un mejor pronóstico en relación con la posibilidad de remisión en los pacientes que no tienen tejido tímico ectópico (5)

## 9) DIAGNOSTICO

El diagnóstico clínico de la Miastenia Gravis adquirida autoinmune es hecho al reconocer un patrón de debilidad con características fluctuantes y variabilidad en el curso de su evolución. El diagnóstico es confirmado con la demostración de mejoría objetiva en la fuerza muscular después de la administración intravenosa de cloruro de edrofonio (droga anticolinesterasa de acción rápida). El diagnóstico formal se apoya en la demostración de una respuesta decremental en la estimulación repetitiva nerviosa y de anticuerpos antireceptor de acetilcolina en el suero sanguíneo. Prácticamente ninguna otra enfermedad demuestra positividad a la prueba de edrofonio y a los anticuerpos contra receptor de acetilcolina.

La evaluación electrofisiológica de la Miastenia Gravis incluye la estimulación nerviosa repetitiva y la electromiografía de fibra única. Una respuesta decremental de 12 a 15% o más de los componentes sucesivos de los potenciales de acción después de estimulación con 3 Hertz y agravamiento del bloqueo después de ejercicio corto son indicativas de Miastenia Gravis. La electromiografía de fibra única cuantifica la transmisión en placas neuromusculares individuales mientras el paciente activa voluntariamente el músculo examinado; los potenciales de acción son recibidos de dos fibras musculares en la misma unidad motora cerca del electrodo de fibra única; la variabilidad en el tiempo entre los dos potenciales se denomina *jitter*; este varía de 10 a 15  $\mu$ s. Un hallazgo típico en Miastenia Gravis es un *jitter* normal en algunos pares de potenciales y un *jitter* disminuido en otros. Más del 85% de pacientes con forma generalizada y 10% con forma ocular de MG tienen un decremento anormal en músculos de la mano o del hombro, y 86% de pacientes con forma generalizada y 63% con forma ocular tienen anomalías en la

electromiografía de fibra única. Con la adición de un segundo músculo, el jitter es positivo en el 99% de pacientes con forma generalizada (1).

#### a) ANTICUERPOS ANTIRECEPTOR DE ACETILCOLINA

Existen tres ensayos para receptor de acetil colina disponibles para la evaluación serológica de la Miastenia Gravis. Incluyen unión a receptor de acetilcolina, bloqueo y modulación de anticuerpos (19). Las acciones postuladas para estos anticuerpos incluyen degradación acelerada, endocitosis, y reacción cruzada de receptores, bloqueo funcional y lisis mediada por complemento de las placas terminales por el complejo de ataque (conduciendo a aplanamiento y simplificación de las zonas de unión postsinápticas). El ensayo de unión es positivo hasta en el 90% de los pacientes con forma generalizada de Miastenia Gravis y debería ser la primera línea de investigación, con una especificidad de más del 99% (20). Es importante mencionar que la positividad y la titulación de los anticuerpos no se corresponden con la gravedad clínica de la enfermedad (19,34).

En aproximadamente 12 a 17% de pacientes con Miastenia Gravis generalizada no es posible demostrar la presencia de anticuerpos antireceptor de acetilcolina. Esto se llama Miastenia Gravis Seronegativa (18,43,62).

Hay algunas posibles explicaciones para la falla en detectar anticuerpos con ensayos convencionales. Si los títulos de anticuerpos son muy bajos, la prueba puede fallar por la unión a placa terminal. Otras posibilidades pueden ser baja afinidad o excesiva variabilidad en la reactividad de anticuerpos a epítopes de los antígenos ensayados. Alternativamente, los anticuerpos pueden ser dirigidos a otros sitios en vez de los sitios de unión principales o a sitios marcados durante la extracción de los receptores de acetilcolina. Los anticuerpos tampoco

pueden ser detectados con receptores de acetilcolina denervados o inmaduros que contengan cadenas  $\gamma$  (el antígeno requerido para una prueba con sensibilidad óptima es un preparado de receptores de acetilcolina de una mezcla de músculo inervado y desnervado o de una línea de células miogénicas que expresan formas adultas y fetales de receptores de acetilcolina) Una corta duración de la enfermedad (suele ser negativo durante los primeros 6 a 12 meses de evolución) o tratamiento con inmunosupresores antes del examen puede contribuir a su negatividad

El ensayo con unión a receptores es, por causas no explicables, en algunas ocasiones positiva en pacientes con enfermedades autoinmunes hepáticas También pueden encontrarse hasta en el 30% de los pacientes con LES y en aproximadamente 3% de los pacientes con cáncer pulmonar no complicado con autoinmunidad neurológica

El ensayo con anticuerpos moduladores de receptores de acetilcolina (que detecta la reducción en el número de sitios de unión en la superficie de las células por  $\alpha$ -BTx causado por anticuerpos unidos a la superficie de epítopes de receptor de acetilcolina) se indica en dos situaciones, 1) cuando el ensayo con unión a receptores acetilcolina es negativo, como niños miasténicos, miastenia de reciente inicio (menos de 1 año), de moderada gravedad o forma ocular y 2) en pacientes miasténicos mayores de 20 años con sospecha de tímoma. Pacientes con LES sin cáncer pulmonar pueden ser positivos en este ensayo. Se pueden obtener falsos-positivos por hemólisis, relajantes musculares, crecimiento microbiano o exposición de la muestra a altas temperaturas ambientales.

El ensayo con anticuerpos bloqueadores de receptor de acetilcolina no se recomienda como un estudio de escrutinio, ya que sólo 1% de los pacientes con Miastenia Gravis tiene este ensayo positivo sin anticuerpos de unión a receptores. Tampoco se recomienda si los anticuerpos

moduladores de receptores de acetilcolina son negativos. Estos son positivos en el 52% de los pacientes con Miastenia Gravis generalizada y 30% en la forma ocular y rara vez en otras patologías. Falsos positivos se obtienen cuando se utilizan fármacos relajantes musculares.

## b) OTRAS PRUEBAS SEROLOGICAS

1.- Autoanticuerpos contra músculo estriado (StrAb). Se encuentran positivos en el 80% de los pacientes con Miastenia Gravis y timoma (y en 24% de pacientes con timoma sin Miastenia Gravis), y en aproximadamente 30% de los pacientes con Miastenia Gravis adquirida, su frecuencia aumenta con la edad de inicio de la enfermedad. Son raros en pacientes menores de 20 años, excepto con enfermedad de injerto contra huésped. Un aumento progresivo de sus títulos después de timectomía puede indicar recurrencia de timoma. Son comunes en pacientes con enfermedad hepática autoinmune y en los que reciben D-penicilamina. Son positivos en el 6% de los pacientes con LES (con o sin cáncer) y en el 3% de los pacientes con cáncer pulmonar (28).

2.- Anticuerpos antitiroideos, antimucosa gástrica y no órgano específicos. Son dos o tres veces más frecuentes en pacientes con Miastenia Gravis (sobre todo de tipo ocular) y en pacientes con LES que en pacientes con otras alteraciones neurológicas.

3 - Anticuerpos contra canales de calcio Son frecuentes en LES y en desórdenes neurológicos paraneoplásicos Pueden ser útiles para distinguir LES de Miastenia Gravis (examinando el contexto clínico, serológico y neurofisiológico de la patología del paciente) Resultados falsos positivos pueden ser por congelación y descongelación repetida de la muestra, hipergamaglobulinemia, enfermedades crónicas del hígado y enfermedades infecciosas

#### c) ESTUDIOS RADIOLOGICOS

El uso de estudios radiográficos complementa el diagnóstico de Miastenia Gravis, básicamente en la demostración del tejido tímico y sus posibles alteraciones (12,48).

La teleradiografía de tórax detecta tumores tímicos hasta de 4.4 cm. de diámetro (42)

La topografía axial computada de tórax es un estudio que siempre debe formar parte del panel de estudios diagnósticos en pacientes con Miastenia Gravis (18). En un estudio publicado se demostró que el timo es visible en el 100% de los pacientes menores de 30 años, en 73% entre los 30 y 49 años y en el 17% de los mayores de 49 años. Su valor predictivo positivo es hasta 88% y el negativo de 96%. Se ha estimado una sensibilidad para detectar timoma hasta de 100% y especificidad hasta del 90-99% (27).

#### d) OTROS ESTUDIOS.

Las pruebas de función respiratoria constituyen un estudio indispensable en pacientes con Miastenia Gravis, sobre todo en aquellos que serán sometidos a timectomía (si la capacidad vital es menor de 2 litros debe utilizarse plasmaféresis preoperatoria).



## 10) TRATAMIENTO

Ninguna medida terapéutica eficaz ha sido demostrada por estudios prospectivos controlados. Debido a que, de los pacientes sin tratamiento 22% remiten y 18% mejoran, es difícil excluir la mejoría terapéutica de la remisión natural de la enfermedad. Sin embargo, como el 25% de mortalidad en pacientes no tratados ha disminuido con las medidas terapéuticas actuales, se sugiere que los pacientes sin tratamiento están en riesgo importante.

El objetivo del tratamiento es lograr una función normal, con un inicio rápido de su efecto. La progresión a lo largo de la evolución es un determinante en la decisión de medidas terapéuticas inmediatas. La terapia crónica también es influenciada por la edad, género, comorbilidad y la respuesta a tratamientos previos.

Parte del tratamiento incluye evitar todos los factores que pueden exacerbar la enfermedad como: enfermedades febriles, distiroidismo, embarazo, calor, infecciones y situaciones de estrés emocional. También investigar la posibilidad de alguna patología que pueda interferir con el tratamiento (sobre todo inmunosupresor) como tuberculosis, diabetes mellitus, úlcera péptica, enfermedad renal, hipertensión arterial, asma y osteoporosis.

Existen también fármacos que deben ser evitados en pacientes con Miastenia Gravis, debido a que pueden ocasionar exacerbación de la debilidad:

- a) antibióticos: aminoglucosidos, polimixina, tetraciclinas, eritromicina, clindamicina, ciprofloxacina, ampicilina,
- b) antiarrítmicos: quinidina, procainamida, lidocaina, fenitoina, beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de calcio,
- c) bloqueadores de unión neuromuscular: vecuronio, pancuronio,

- d) otros: quinina (el agua "tónica" la contiene), hormonas tiroideas, esteroides, toxina botulínica, sales de magnesio, medios de contraste radiográficos, penicilamida, morfina, barbitúricos, clorpromacina, diuréticos, antitoxina tetánica (4,31,57).

Las medidas terapéuticas actuales incluyen:

#### a) FÁRMACOS ANTICOLINESTERASA

Virtualmente todos los pacientes utilizan piridostigmina en algún momento, usualmente como terapia inicial. La dosis óptima es determinada por los síntomas del paciente, con dosis crecientes hasta alcanzar la dosis máxima sin efectos secundarios. No se conoce si su administración crónica causa disminución en su efectividad o efectos deletéreos. Sin embargo, no modifica la historia natural de la enfermedad y, por lo tanto, otras modalidades deben ser utilizadas.

La piridostigmina y neostigmina son tal vez los más utilizados. La dosis inicial de piridostigmina es 15-60 mg cada 4 a 6 horas. La neostigmina (7.5-15 mg cada 4 a 6 horas) se prefiere para la administración intramuscular.

Los efectos secundarios más frecuentes son hiperactividad gastrointestinal e incremento en las secreciones respiratorias.

## b) ESTEROIDES.

La prednisona y otras preparaciones esteroideas representan el primer tratamiento inmunosupresor en Miastenia Gravis. Desde 1935, Simón reportó remisión de Miastenia Gravis en un paciente después de inyecciones diarias de extractos acuosos de lóbulo anterior de hipófisis. Torda y Woff documentaron remisión en los primeros cinco pacientes tratados con hormona adrenocorticotrópica (ACTH), después demostraron mejoría en 10 a 15 pacientes más. Cape, Utterback, Warmolts, Engel y Jenkins demostraron finalmente la eficacia de la administración crónica ACTH y prednisona.

Los efectos sobre las células T y B activadas y sobre las células presentadoras de antígenos, son los más importantes en la respuesta benéfica en Miastenia Gravis. Los esteroides disminuyen los niveles de anticuerpos antireceptor acetilcolina, disminuye la reactividad antireceptor de acetilcolina de los linfocitos circulantes y de manera experimental se ha demostrado que aumentan la síntesis de receptores de acetilcolina en cultivos musculares y pueden mejorar la transmisión neuromuscular.

Su administración crónica resulta en mejoría eventual en 69 a 80% de los pacientes, pero hasta 48% tiene exacerbaciones iniciales y un tercio tiene efectos secundarios indeseables serios. El efecto terapéutico aparece dos a cuatro semanas después del inicio, con un máximo beneficio después de 6 a 12 meses o más.

La prednisona es la más comúnmente utilizada, su uso diariamente en dosis altas (60-80 mg) resulta en mejoría rápida, sin embargo, este régimen habitualmente es seguido de una exacerbación

de la debilidad las primeras una a dos semanas en 25 a 71% de los pacientes. Tratando de evitar lo anterior, se recomienda utilizar dosis bajas iniciales con aumento progresivo de dosis pequeñas cada tercer día (esto también reduce el riesgo de síndrome de Cushing iatrogénico). Algunos autores recomiendan también, en los pacientes que sea posible, disminuir la dosis de fármacos anticolinesterasa, para disminuir la posibilidad de exacerbación posterior al inicio de esteroides (28,30,57,59).

Las ventajas de este tratamiento son una mejoría relativamente rápida, mejoría en la mayoría de los pacientes, puede combinarse con otros inmunosupresores, es fácil de usar y es relativamente barato. Sus desventajas: efectos secundarios, administración crónica y necesidad de vigilancia estrecha (25).

Los efectos secundarios incluyen ganancia de peso, síndrome de Cushing, cambios cutáneos, cataratas, úlceras gastrointestinales, cambios psicológicos y aumento en la susceptibilidad para diabetes mellitus, hipertensión arterial, osteoporosis e infecciones (30).

### c) AZATIOPRINA

El uso de azatioprina fue reportado desde 1969. Su acción es predominante sobre las células T y su efectividad en Miastenia Gravis puede ser debido al hecho que la producción de anticuerpos anti-receptor acetilcolina es dependiente de células T. Es apropiada para pacientes con pobre respuesta, intolerancia o recaídas frecuentes mientras reciben esteroides, los no candidatos a timectomía por edad o comorbilidad y en pacientes con timoma. Existen tres efectos importantes a tomar en cuenta: en 10% de los pacientes se presentan efectos secundarios idiosincrásicos, habitualmente no graves, depresión de la médula ósea que ocurre en todos los pacientes y un

inicio tardío de los efectos terapéuticos (6 a 8 meses). La dosis inicial es 50 mg/día, aumentando en semanas hasta alcanzar una dosis de 2-3 mg/kg/día

Sus ventajas son una buena tolerancia, una mejoría sostenida con el tratamiento, uso fácil y efectos secundarios diferentes a los de los esteroides. Sus desventajas, un efecto terapéutico tardío, efectos secundarios, hasta 10% de los pacientes son alérgicos o lo toleran, necesidad de administración crónica y vigilancia estrecha y alto costo.

La respuesta es mejor cuando el paciente es hombre, mayor de 35 años, una evolución de la Miastenia Gravis menor de 10 años, en ausencia de HLA B8, con evidencia histológica de timoma o hiperplasia y cuando se encuentran altos títulos de anticuerpos antireceptor acetilcolina (28,39,57).

#### d) CICLOSPORINA

La ciclosporina es un potente agente inhibidor de respuesta de anticuerpos dependiente de células T por supresión reversible de la expansión clonal de células T activadas. Ha sido utilizada con éxito en pacientes refractarios a otras terapias. La dosis es 3-6 mg/kg./día en dosis dividida cada 12 horas, manteniendo niveles sanguíneos de 100-150 µg/L. El efecto terapéutico inicia en 2 a 12 semanas. Su uso crónico se ha asociado a nefrotoxicidad, hipertensión arterial, cefalea e hirsutismo (21).

#### e) CICLOFOSFAMIDA

También se ha utilizado en pacientes refractarios a otras medidas terapéuticas. Se utiliza una dosis oral de 3-5 mg/kg, puede ser precedida por una dosis de 200 mg IV diarios por cinco días. Los efectos secundarios incluyen leucopenia, cistitis hemorrágica, síntomas gastrointestinales y anorexia.

#### f) OTROS INMUNOSUPRESORES

Un número de terapias que interfieren específica o selectivamente con la patogénesis inmune de la enfermedad han sido sugeridas y pueden probar su uso en el futuro. La inmunoterapia selectiva inhibe solamente células del sistema inmune, sin afectar otras células y sin los efectos secundarios de la inmunosupresión generalizada. Algunos ejemplos incluyen ciclosporina A, que inhibe interleucina-2 y agentes genéticamente modificados que son tóxicos para la interleucina-2 y quizá maten células T activadas, como el DAB389, o que interfieren con las señales estimulantes para la activación de células T, como la CTLA-4. La inmunoterapia específica también trata de inhibir la respuesta autoinmune específica a los receptores acetilcolina. Tales estrategias tienen interés teórico, incluyen la elaboración de células supresoras receptor de acetilcolina-específicas, la inducción de tolerancia a células T receptor-específicas, la inactivación de células T receptor específicas usando anticuerpos marcados y células B genéticamente modificadas.

### g) PLASMAFERESIS

Es una medida terapéutica a corto plazo para pacientes con debilidad severa. Es de particular utilidad en crisis miasténicas, como preparación preoperatoria o durante la exacerbación que se presenta posterior al inicio de esteroides. El mecanismo de acción propuesto es la remoción de los elementos patogénicos circulantes como anticuerpos contra receptor de acetilcolina y complejos inmunes. Sin embargo hasta los pacientes con Miastenia Gravis seronegativa mejoran. El objetivo es remover 2 a 3 litros de plasma tres veces en una semana hasta obtener mejoría. A menudo la mejoría se observa después del tercer recambio y es máxima después del quinto o sexto. Esta mejoría dura 6 a 8 semanas (21,32).

Las complicaciones que pueden presentarse son hipotensión, alteraciones de coagulación, hipoalbuminemia e hipocalcemia (60).

En un inicio de su utilización se notó que la Miastenia Gravis congénita no mejoraba con este procedimiento, lo que les sugirió desde entonces que su patogénesis difería de la forma adquirida (53).

En resumen, las ventajas son que se obtiene una rápida mejoría y que no se conocen efectos colaterales a largo plazo; sus desventajas son que la mejoría es pasajera, necesidad de un acceso vascular y el alto costo; y sus indicaciones: preparación preoperatoria, control de exacerbación por esteroides, como tratamiento de crisis miasténica, cuando otras terapéuticas han fallado y como terapia agregada con otras (46,57).

La plasmaféresis selectiva utilizando la resina proteica A-sefarosa para inmunoadsorción de anticuerpos antireceptor de acetilcolina aun no está disponible para uso clínico.

## h) INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

Pocas series se han publicado de pacientes tratados con altas dosis de inmunoglobulinas IV que han mostrado mejoría. Una dosis de 2g/kg cada 2 a 5 días se asocia con mejoría durante la primer semana (tercer a décimo días) que dura por semanas o meses (de 30 a 120 días). Tiene un efecto terapéutico efectivo hasta en el 78% de los pacientes

Los mecanismos de acción propuestos son: neutralización de autoanticuerpos patógenos por anticuerpos anti-idiotipo, contrarregulación en la producción de anticuerpos, inhibición de la fijación del complemento y prevención de la formación de complejos de ataque membranolíticos, supresión de citocinas, competición en el reconocimiento del antígeno, modulación de las funciones de la célula T e inhibición de la adhesión de moléculas, inhibición de superantígenos (toxinas bacterianas, enterotoxinas o virus) e inhibición de la función de los CD8

Las ventajas propuestas son una mejoría rápida, efectos secundarios a largo plazo no conocidos y representar una alternativa cuando no es posible obtener un acceso vascular para plasmaféresis; las desventajas que la mejoría es transitoria, tiene efectos secundarios y un muy alto costo. Está indicada como terapia agregada a otras (excepto con plasmaféresis), para preparación preoperatoria, durante crisis y cuando otras terapias fallan.

Los efectos secundarios a menudo no son de importancia, se ha reportado fiebre, dolor de cabeza y náusea como los más comunes. También se ha descrito leucopenia las primeras 24-48 horas, meningitis aséptica, falla renal y riesgo de transmisión de enfermedades (4 casos de hepatitis C reportados).

Aún se desconocen puntos como: momento de la enfermedad en que es más eficaz, posibilidad de ser sustituta de fármacos inmunosupresoras, tiempo que puede utilizarse, utilidad como terapia



única y su utilidad real durante crisis y exacerbaciones

#### i) OTRAS TERAPIAS

Otras medidas como radiación corporal total, esplenectomía, drenaje del conducto torácico y globulina anti-timocito han sido reportadas como benéficas, sin embargo, no se utilizan de manera general (57).

## D) TIMECTOMIA

Esta medida terapéutica es efectiva en el tratamiento de la Miastenia Gravis, para muchos autores, incluso, representa en la actualidad, y a futuro, la piedra angular del tratamiento

El objetivo técnico de la cirugía es la remoción total del timo. Se ha reportado que hasta 3 gramos de tejido tímico residual puede causar síntomas severos que desaparecen al resecarlo. El objetivo terapéutico es lograr la remisión de la enfermedad.

Algunos mecanismos teóricos por los cuales la timectomía es benéfica en pacientes con Miastenia Gravis son: 1) la remoción del timo puede eliminar la fuente de estimulación antigénica continua, 2) se remueve el reservorio de células B secretoras de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina y 3) corrección, por alguna vía, de la regulación inmune en Miastenia Gravis.

La timectomía total puede ser difícil porque la glándula consiste en múltiples lóbulos en el cuello y mediastino y pequeños focos usualmente fuera del campo de la timectomía clásica, extendida, transcervical o transesternal. Hasta el momento no hay una prueba para determinar la presencia y localización de tejido tímico fuera de su localización habitual o de los pequeños focos de tejido antes o durante la cirugía, ni tejido residual postoperatorio. La única medida que puede tomarse como informativa de la completa remoción o no del timo es la tasa de remisión de la Miastenia Gravis en pacientes sometidos al procedimiento. Además, existen múltiples procedimientos descritos para realizar la timectomía, el más efectivo, tomando en cuenta los datos

publicados (que son una gran cantidad, con datos confusos, sin definiciones estándar del estado del paciente y con conclusiones no bien fundadas) es aquel que logra una mayor (o más completa) resección del timo (14,37,44,50,51)

Se indica en pacientes menores de 60 años con debilidad generalizada, y en todos los pacientes con timoma El beneficio terapéutico puede presentarse tan tardíamente como 5-8 años (1)

Sus ventajas son una mejoría sostenida en más del 50% de los casos (con un inicio hasta en 1 año postmectomía), una remisión hasta en el 35% de los casos, que excluye la posibilidad de timoma y no tiene efectos secundarios a largo plazo reconocidos Algunos autores reportan un mejor pronóstico en pacientes en un estadio II de la Miastenia Gravis (54).

Las desventajas propuestas son la posibilidad de complicaciones perioperatorias, un inicio y magnitud de efecto terapéutico no predecible, la infrecuente posibilidad de remisión completa a largo plazo, falta de respuesta en pacientes ancianos y un costo alto (57).

Algunos autores toman también a la timectomía como efectiva para la Miastenia Gravis ocular pura, describiendo resultados en cuanto a remisión similares a los casos de Miastenia Gravis generalizada, recomendando el procedimiento ante el riesgo de que la Miastenia Gravis progrese (45).

A pesar de que en la literatura se han publicado una cantidad impresionante de datos a favor de factores pronósticos en relación con pacientes sometidos a timectomía, ninguno de los reportados ha sido consistentemente fundamentado, salvo una duración corta de la enfermedad y su realización en pacientes jóvenes, los factores mencionados en la literatura incluyen: género, histología tímica, vía de abordaje de la timectomía, gravedad de la enfermedad, tratamiento previo, uso de esteroides, necesidad de plasmaféresis, etc (13).

## JUSTIFICACION

Si bien la Miastenia Gravis representa la enfermedad de origen autoinmune mejor estudiada y comprendida, aún queda por determinar cuál de las medidas terapéuticas actuales es la más efectiva, y establecer factores pronósticos, en caso de que existan, que determinen de la manera más exacta el resultado terapéutico de su aplicación. La timectomía es considerada desde hace tiempo como la piedra angular del tratamiento.

Basados en lo anterior, decidimos realizar el presente trabajo, para analizar el efecto terapéutico de la timectomía en pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México.

## OBJETIVOS

### Generales:

- 1) Realizar una revisión bibliográfica completa sobre Miastenia Gravis.
- 2) Identificar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ)

### Particulares

- 1) Describir el curso clínico y el efecto terapéutico de la Timectomía en los pacientes con Miastenia Gravis.
- 2) Explorar la existencia de factores asociados a un buen pronóstico en pacientes miasténicos sometidos a Timectomía.

## MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: Integración de una cohorte retrospectiva.

Población: Pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis en el INNSZ sometidos a Timectomia de septiembre de 1961 a abril de 1996.

Diseño: Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos de 224 pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis ingresados al Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán de septiembre de 1961 a abril de 1996. Del total de expedientes revisados, se seleccionaron a los pacientes sometidos a timectomia (193). El diagnóstico de Miastenia Gravis se estableció ante la presencia de debilidad muscular fluctuante durante el día, confirmado por la existencia de mejoría con la administración de fármacos anticolinesterasa (prueba de edrofonio) y apoyado por estudios electrofisiológicos positivos (prueba de Jolly), y en algunos casos con anticuerpos antireceptor de acetilcolina presentes. Se analizaron múltiples variables: género y edad; presencia de patologías asociadas (con especial interés en enfermedades autoinmunes); edad de inicio; presencia de algún factor desencadenante identificado; gravedad al inicio y previo a la cirugía (utilizando la clasificación de Osserman); presencia de crisis miasténica pre y/o postoperatoria; estudios diagnósticos realizados; tratamiento pre y postquirúrgico (anotando medicamento y dosis); fecha de cirugía con el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta el procedimiento; tipo de abordaje quirúrgico (transesternal o transcervical); complicaciones y mortalidad perioperatorias; resultado histopatológico de la pieza quirúrgica y necesidad de plasmaféresis pre

y/o postoperatoria. Por último, se registró el seguimiento a que fueron sometidos los pacientes en el periodo postquirúrgico con relación a la evolución de síntomas y tratamiento médico (tomando en cuenta la presencia de remisión y/o recaída). Se estadificó la gravedad de la enfermedad según la clasificación de Osserman. Se utilizaron las siguientes definiciones en relación con la Miastenia Gravis posterior a la timectomía: a) Remisión: pacientes asintomático y sin tratamiento; b) Enfermedad inactiva con tratamiento: paciente asintomático con tratamiento farmacológico, y c) No-remisión: pacientes con manifestaciones de Miastenia Gravis con tratamiento médico en un estadio Osserman menor, igual o peor al previo a la cirugía.

Análisis estadístico: incluyó la determinación de  $\chi^2$  de Pearson con corrección de Yates, aplicación de prueba t de Student, prueba de Kaplan-Meier, análisis discriminante y análisis de sobrevida por método de Cox.

## RESULTADOS.

### GENERALES.

Se encontraron un total de 224 pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis de septiembre de 1961 a abril de 1996. El número de pacientes en los periodos de tiempo fue: dos de 1961 a 1970, 9 de 1971 a 1980, 105 de 1981 a 1990 y 108 de 1991 a 1996.

De los 224 expedientes revisados, 193 pacientes (86%) fueron sometidos a timectomía y 31 (14%) recibieron tratamiento médico únicamente. (Gráfica 1)

El tiempo promedio de seguimiento en el Instituto Nacional de la Nutrición a partir del diagnóstico fue 45.5 meses (1-234 meses). Del total de pacientes, el 23% se siguió por 1 año, el 45% por menos de 5 años, el 27% menos de 10 años y el 5% por más de 10 años. (Gráfica 2)

El tiempo promedio transcurrido entre el inicio de la enfermedad y su diagnóstico fue 21.3 meses (0-243.5 meses) y entre el inicio y la cirugía fue 37.6 meses (1-257 meses).

De los 193 pacientes 146 fueron mujeres y 47 hombres, lo que corresponde al 76 y 24% respectivamente. Su edad promedio fue 30.8 años (12-76 años). El 56.5% (109) fueron menores de 30 años y el 9% (17) mayores de 50 años; en ambos grupos se observó el predominio femenino con 90 mujeres (82.5%) menores de 30 años y 11 (65%) mayores de 50 años. (Gráficas 3 y 4)



## ENFERMEDADES ASOCIADAS.

Se encontró alguna enfermedad asociada en el 26% de los pacientes (51), de éstas, 23 pacientes (12% de los 193) tenían el diagnóstico de distiroidismo, 18 (9%) con hipotiroidismo y 5 (3%) con hipertiroidismo; otras enfermedades asociadas fueron artritis reumatoide (3%), vitiligo (1.5%), lupus eritematoso sistémico (0.5%) y otras aisladas en algunos pacientes como cáncer de ovario, insuficiencia ovárica, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, epilepsia, infección por virus C de hepatitis, hiperparatiroidismo, síndrome procoagulante, adenoma hipofisiario, hipertensión arterial, cáncer gástrico, neutropenia cíclica y síndrome de Parris-Romberg. El análisis estadístico NO reveló una influencia de las enfermedades asociadas con el resultado postquirúrgico (Gráfica 5)

## FACTOR DESENCADENANTE.

Se reconoció un factor desencadenante fue reconocido en el 13% de los pacientes, siendo el más frecuente infección (6%), embarazo (3%), tensión emocional (2.5%), menstruación (1%) y D-penicilamina (0.5%). (Gráfica 6)

## MANIFESTACIONES AL INICIO.

Los músculos afectados al inicio del padecimiento fueron: 41% oculares, 23% de las extremidades, 20% bulbares, 14% generalizado y 2% los músculos faciales.

## CRISIS MIASTENICA

En relación con la presencia de crisis miasténica, el 15% de los pacientes (29) la presentó, de éstos el 72% se encontraba entre 20 y 34 años de edad y fueron 10 hombres y 19 mujeres. Trece pacientes tenían hiperplasia tímica, 14 pacientes involución del tejido tímico, 1 timoma y 1 tejido normal. No se encontró relación estadísticamente significativa cuando se compararon los datos de edad y relación con tratamiento o evolución natural de la crisis miasténica.

## GRAVEDAD DE LA MIASTENIA GRAVIS.

La gravedad establecida en los pacientes (Clasificación de Osserman) al inicio fue 12% en estadio I, 45% IIa, 38% IIb, 3% III y 2% estadio IV. Previo a la cirugía el Osserman de los pacientes fue 4% I, 36% IIa, 56% IIb, 3% III y 2% IV. Al comparar éstos datos se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0000$ ). (Gráfica 7)

## ESTUDIOS DIAGNOSTICOS

De los estudios diagnósticos, se le realizó EMG a 153 pacientes (79%), siendo positiva en 124 (81%), prueba de Tensilón a 135 pacientes (70%), positiva en 134 (99%), determinación de anticuerpos antireceptor de acetilcolina en 30 pacientes (15.5%), positiva en 28 (93%), TAC de tórax a 147 pacientes (76%), reportada normal en 86 (58.5%) y anormal en 61 (41.5%) La radiografía de tórax, practicada a 192 pacientes (99.5%) fue reportada anormal en el 1.6% (3). (Gráfica 8)

Al comparar los resultados histopatológicos de las piezas quirúrgicas con el reporte de la TAC de tórax, la patología identificada con mayor certeza por dicho estudio fue la hiperplasia tímica ( $p=0.005$ ). (Tabla 1)

## TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.

El tratamiento farmacológico de los pacientes previo a la cirugía era: 113 pacientes (58.5%) recibía anticolinesterásicos, 73 (38%) esteroides y anticolinesterásicos, 6 (3%) no recibían ningún fármaco y 1 (0.5%) recibía exclusivamente esteroides. Seis pacientes recibían ciclofosfamida y 2 azatioprina en combinación con los fármacos anteriores. (Gráfica 9)

El 57% de los pacientes que recibían anticolinesterásicos presentaron inactividad de la Miastenia posterior a la cirugía, 63% de los que recibían anticolinesterásicos y esteroides, 67% de los que no recibían tratamiento y el paciente tratado sólo con esteroides no mejoró.

## PLASMAFERESIS.

La plasmaféresis fue necesaria en 24 pacientes (12%) previo a la cirugía, sus principales indicaciones fueron la presencia de crisis miasténica o como preparación para cirugía por PFR alteradas y/o escasa o nula respuesta al tratamiento farmacológico.

## ABORDAJE QUIRURGICO

El abordaje quirúrgico fue transesternal en el 86% de los pacientes y transcervical en el 14%. En relación con el resultado, de los pacientes sometidos a vía transesternal, 61% tuvieron un beneficio clínico y por vía transcervical 48%. No se encontró diferencia estadística al analizar estos datos

## RESULTADO DE PATOLOGIA

El resultado histopatológico fue: hiperplasia tímica en 111 casos (57%), involución en 62 (32%), timoma en 11 (6%), normal en 7 (4%) y otros en 2 (1%). De los pacientes con hiperplasia tímica, el 71% era menor de 30 años; con timoma el 73% se encontraba entre los 20 y 50 años de edad, y con involución el 85.5% era menor de 50 años. Se encontró hiperplasia tímica en 63% de las mujeres y timoma en el 13% de los hombres ( $p=0.003$ ). Al comparar el resultado histopatológico con otras variables, no se encontró significancia estadística. (Gráfica 10 y 11; Tablas 2 y 3)

## EFECTO TERAPEUTICO

De los 193 pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis sometidos a timectomía, se encontró inactivación inicial de la enfermedad en 126 pacientes (65%), el tiempo transcurrido entre la cirugía y el beneficio clínico fue en promedio 16 meses (0-146 meses). El 23% de los pacientes tuvieron enfermedad inactiva al mes de la cirugía, 49% en menos de 1 año, 25% en menos de 5 años, 2% en menos de 10 años y 1% en más de 10 años. (Tabla 4)

Se encontró un beneficio clínico en 163 pacientes (84%), logrando inactividad de la enfermedad en 112 (58%), de los cuales 63 (33% de los 193) recibían tratamiento médico (enfermedad inactiva con tratamiento) y 49 (25% de los 193) no recibían tratamiento alguno (remisión), los 51 restantes (26%) se encontraban con una mejoría de su patología (indicada por un grado de la clasificación de Osserman mejor que la previa a la cirugía). El 16% (30 pacientes) del total se encontró con un grado igual o peor al prequirúrgico en la clasificación de Osserman. (Gráfica 12)

De los pacientes con enfermedad inactiva, 77% fueron mujeres y 23% hombres; de los que recibían tratamiento, el 71% recibía un fármaco y el 29% dos fármacos, y el resultado histopatológico fue hiperplasia tímica en el 61%, involución en 32%, timoma 3% y timo normal y otras en 4%. (Gráficas 13 y 14)

El tiempo promedio transcurrido entre la cirugía y el beneficio clínico (inactivación de la Miastenia) fue 16 meses (0-146 meses); 20 (18%) pacientes se encontraban inactivos al mes de la cirugía, 48 (42%) al año, 38 (33%) en menos de 5 años, 6 (5%) en menos de 10 años y 2 (2%) en más de 10 años.

El periodo de tiempo entre el inicio de la enfermedad y la cirugía fue estadísticamente significativo en relación con la remisión (30 meses con remisión y 51 meses sin remisión,  $p=0.004$ ). (Tabla 5)

La probabilidad de remisión en el periodo inmediato posterior a la timectomía fue del 12%, al año de 23%, a los 3 años del 40%, a los 5 años del 62% y a los 10 años del 96%. (Gráfica 15)

La probabilidad de permanecer inactivo con tratamiento fue del 30% inmediatamente posterior a la cirugía, 40% al año, 53% a los 3 años, 65% a los 5 años y 90% a los 10 años.

Al analizar las diferentes variables incluidas (edad, género, Osserman prequirúrgico, tiempo de evolución prequirúrgico, resultado histopatológico de la pieza quirúrgica, abordaje quirúrgico, etc ), para determinar su influencia en el pronóstico, tomando como meta final la remisión de la enfermedad, solo se encontró evidencia importancia pronostica en: 1) tiempo de evolución prequirúrgica, ya que entre menos tiempo transcurra entre el inicio de la enfermedad y la timectomía mayor es la probabilidad de remisión (1.1% de probabilidad de no remisión por cada mes de enfermedad que transcurra, 13.2% por cada año de evolución); 2) antecedente de plasmaféresis, con una menor probabilidad de no remitir en los pacientes con este antecedente y 3) presencia de timoma, llamando la atención que este antecedente aumenta la probabilidad de remisión posterior a la timectomía.

## RECAIDAS.

Se manifestó recaída en 9 (7%) pacientes con enfermedad inactiva al mes de la cirugía, 16 (13%) en menos de 1 año y 1 (1%) en menos de 5 años; de estos, 8 (31%) se inactivaron en menos de 5 años, 3 (12%) en menos de 10 años y 1 (4%) en más de 10 años. Resumiendo, de los 126 pacientes con enfermedad inactiva inicial, 26 recayeron, y de éstos, 12 nuevamente se inactivaron, por lo tanto, 112 pacientes en total fueron los que resultaron en Miastenia Gravis inactiva.

## MORTALIDAD.

Durante el seguimiento total, se registraron 10 muertes, 3 de las cuales (1 5%) sucedieron en el postoperatorio inmediato. (Tabla 6)

## EVOLUCION DEL TRATAMIENTO.

Con relación al tratamiento farmacológico, se determinó que la dosis de anticolinesterásicos aumentó 39% comparando la dosis inicial con la prequirúrgica. Posterior a la timectomía, se observó un descenso en la dosis del 8% al mes, 35% a los 6 meses, 47% a los 12 meses, 70% a los 3 años, 85% a los 5 años y 98% a los 10 años.

La dosis de esteroides aumentó 67% comparando la dosis inicial con la prequirúrgica. Posterior a la timectomía, disminuyó 20% al mes, 40% a los 6 meses, 60% al año, 87% a los 3 años, 93% a los 5 años y 99% a los 10 años. (Gráfica 16)



## DISCUSION.

Al analizar y comparar los resultados de nuestra serie, es importante hacer mención de los datos que concuerdan con los reportados en la literatura, y también de aquellos que no.

Como se ha reportado, en nuestra serie las mujeres fueron las más afectadas, en un 76%; más de la mitad (56.5%) de todos los pacientes se encontraban en una edad menor de 30 años. Más del 80% de las mujeres afectadas también fueron menores de 30 años y llama la atención que se encontró también un predominio femenino en los pacientes mayores de 50 años, a diferencia de los datos publicados, donde en esas edades se espera una mayor afectación en hombres.

En la literatura se reporta como la principal enfermedad asociada a la Miastenia Gravis al distiroidismo (3-15%), encontrando en nuestra serie una frecuencia del 12%, otras enfermedades asociadas se presentaron en una frecuencia semejante a la ya reportada.

Si bien la frecuencia en la que se encuentra o reconoce un factor desencadenante es baja (13%), el más frecuente sigue siendo algún proceso infeccioso. Sin embargo, la presencia o no de enfermedad asociada y/o factor desencadenante no demuestra una influencia en el pronóstico de los pacientes.

En relación con la gravedad de la Miastenia Gravis, se observa que existe una mejoría con relación al inicio, comparado con la etapa prequirúrgica, con la administración del tratamiento farmacológico. En el prequirúrgico, más de la mitad de los pacientes (59%) se encontraban en una clasificación Osserman II, esto apoya el hecho de que algunos autores han establecido la timectomía como más benéfica para pacientes con una forma moderada de la enfermedad. La presencia de crisis miasténica en nuestra serie fue en el 15% de los pacientes, concordando con lo establecido que hasta un 16% manifiestan una crisis miasténica en su evolución. Tampoco los datos anteriores resultaron en una influencia en el pronóstico posterior a la timectomía

De los estudios diagnósticos, se corrobora que los más frecuentemente realizados siguen siendo la prueba del Tensilón y la EMG con una alta frecuencia de resultados positivos (99 y 80% respectivamente) En relación con la determinación de anticuerpos contra receptor de acetilcolina, por tratarse de un estudio caro y no disponible en todos los laboratorios, la frecuencia con la que se utiliza para el diagnóstico continúa siendo baja, lo que imposibilita emitir algún juicio relacionado con su positividad o negatividad; sin embargo, si tomamos solamente a los pacientes que se les cuantificaron (30 pacientes, 15.5%), el 93% fueron positivos, siendo negativos solamente el 7% que concuerda con la cifra ya mencionada previamente, de un 7 a 34% de Miastenia seronegativa

Los estudios de imagen, como ya se mencionó, son complementarios para el diagnóstico, demostrando que la TAC de tórax es un importante medio para determinar, previo a la cirugía, las alteraciones tímicas probables; en nuestra serie la alteración mejor diagnosticada fue hiperplasia tímica; queda pendiente determinar si los nuevos estudios de imagen (RMN) son más efectivos.

Es importante mencionar que en los casos de timoma, ni la radiografía ni TAC de tórax muestran una utilidad real.

Al igual que lo reportado en la literatura, las fármacos anticolinesterasa continúan siendo las más utilizadas para el control de los pacientes miasténicos, más del 50% de nuestros pacientes eran tratados exclusivamente con ellos. Los esteroides se utilizan en combinación al igual que otras fármacos inmunosupresoras, en esta serie, el 38% de los pacientes lo recibía, y de los otros inmunosupresores solamente un número pequeño.

Es importante hacer mención que, si bien el uso de esteroides puede agravar las manifestaciones clínicas de la miastenia en un inicio, no representan un factor de mal pronóstico en pacientes sometidos a timectomía, salvo que se presenten los efectos secundarios que tienen "per se" este medicamento.

Del resultado histopatológico reportado en las piezas quirúrgicas, resultó un predominio significativo de hiperplasia en mujeres y timoma en hombres. Siendo la hiperplasia tímica el hallazgo histopatológico más frecuente (57%), seguida de la involución del tejido tímico y en tercer lugar timoma en un 6% de los pacientes.

Por los resultados obtenidos se comprueba que la timectomía es una medida terapéutica efectiva para la Miastenia Gravis, obteniendo una mejoría en el 84% de los pacientes, logrando inactividad de la enfermedad en el 58%, de los cuales el 33% recibe tratamiento y 25% no reciben medicamentos.

En los pacientes que reciben tratamiento farmacológico, se observó también una reducción importante en las dosis de los fármacos, al requerir una dosis menor (en más del 50%) de la que recibían previo a la cirugía en el primer año posterior a la misma, llegando a disminuir las dosis de fármacos anticolinesterasa y esteroides a los 5 años de la timectomía en un 85 y 93% respectivamente

Se debe mencionar también que el seguimiento a largo plazo es más efectivo que los periodos cortos de seguimiento referidos en la literatura, en nuestra serie, probablemente se modificarían los resultados (aumentando el porcentaje de remisiones) si se tuviera un seguimiento por más tiempo en un mayor número de pacientes, ya que el 68% de los pacientes se siguió por menos de 5 años, 27% menos de 10 años y sólo el 5% por más de 10 años.

Se corroboró también que la probabilidad de remisión es mayor en los primeros años posteriores a la cirugía, con una enfermedad inactiva en más del 70% de los pacientes al año y del 95% a los 5 años; lo anterior es aplicable también a la probabilidad de recaída de la enfermedad. Teniendo una probabilidad de remisión del 23% al año, 40% a los 3 años y de más del 60% a los 5 años. La probabilidad de permanecer inactivo con tratamiento médico (seguramente a menores dosis) es del 40% al año de la cirugía, 53% a los 3 años y más del 60% a los 5 años.

Como se mencionó en los resultados, los factores de importancia en el pronóstico de la probabilidad de remisión de la Miastenia posterior a timectomía son el tiempo de evolución prequirúrgico, el antecedente de haber requerido plasmaféresis y la un resultado histopatológico en la pieza quirúrgica de timoma.

Según lo ya descrito, es necesario establecer un método diagnóstico efectivo para detectar tejido tímico residual, aplicable a los pacientes que no remiten o manifiestan recaída posterior a la cirugía. También podemos decir que si existe alguna diferencia entre los resultados de la timectomía transcervical o transesternal, esto podrá ser determinado conforme se logre un mayor número de pacientes sometidos al abordaje transcervical con un seguimiento a largo plazo adecuado; de momento no parece existir diferencia significativa en sus resultados.

Finalmente, con los resultados obtenidos, no fue posible establecer factores pronósticos para los pacientes que serán sometidos a timectomía, sin embargo, si es posible sostener que, una enfermedad con una evolución larga y la necesidad de plasmaféresis (lo que implica una miastenia severa) pueden representar un pronóstico malo. Llama la atención que contrario a lo reportado en la literatura, en nuestra serie, la presencia de timoma significó un mejor pronóstico; esto, tal vez corresponda a la realidad, ya que, si al tener una neoplasia maligna en timo el o los mecanismos de autoinmunidad implicados en la patogénesis de la Miastenia Gravis son más efectivos, al extirpar el timo, tal vez, se remueve completamente el origen de la enfermedad, o bien puede ser que los pacientes con este diagnóstico tienen un seguimiento más cercano y estricto, lo que puede repercutir favorablemente en su evolución; esto no lo podemos asegurar con los resultados del estudio, son necesarios estudios prospectivos mejor planeados encaminados a determinar factores

pronósticos. Estos probables factores pronósticos no parecen ser, según lo publicado en el ámbito mundial, factores epidemiológicos de los pacientes; tal vez podrán establecerse si se combinan éstos con resultados de estudios de bioquímicos, inmunológicos y electrofisiológicos

## CONCLUSIONES

- 1.- El porcentaje de remisión de la Miastenia Gravis posterior a timectomía es en promedio 25%, con una mejoría clínica objetiva en más del 80% de los casos.
- 2.- En todos los pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis se sugiere descartar otras enfermedades inmunológicas, principalmente alteraciones de la función tiroidea. Justificado por la presencia de distiroidismo en más del 10% de los pacientes, siendo más frecuente el hipotiroidismo. Lo anterior tiene importancia dado la morbi-mortalidad que un diagnóstico de este tipo agrega al paciente.
- 3.- Si bien, la timectomía es un procedimiento que requiere de un centro especializado, continúa siendo considerada la medida terapéutica definitiva más efectiva para Miastenia Gravis. La posibilidad de remisión aumenta si se practica en pacientes con una enfermedad de corta duración, de una gravedad moderada y sin antecedentes de complicaciones agregadas.
- 4.- El tratamiento que recibe el paciente previo a la cirugía no parece representar un factor pronóstico para el resultado final posterior a la timectomía, incluidos los esteroides.

5.- Los factores pronósticos que determinan una buena evolución en cuanto a probabilidad de inactivación de la Miastenia Gravis para pacientes miasténicos sometidos a timectomía, hasta el momento demostrados son el tiempo de evolución, el antecedente de crisis miasténica y la presencia de timoma.

6.- Los resultados aportados por la serie del I.N.N.S.Z. de timectomía en Miastenia Gravis son similares a los descritos en otras grandes series. (Tabla 7)



## BIBLIOGRAFIA.

1. Adams R, Victor M. Principles of Neurology. Sixth Ed. Nueva York: Mc Graw-Hill,1997. 1459-1475.
2. Anderson NE, et al. Intestinal pseudo-obstruction, myasthenia gravis, and thymoma. Neurology 1996;47:985-987.
3. Aoky T, et al. Attempts to implicate viruses in Myasthenia Gravis. Neurology 1985;35:185-192.
4. Argov Z, Mastaglia FL. Disorders of neuromuscular transmission caused by drugs. N Engl J Med 1979;301(8):409-413.
5. Ashour M. Prevalence of ectopic thymic tissue in Myasthenia Gravis and its clinical significance. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:632-635.
6. Baron RL, et al. Computed tomography of the normal thymus. Radiology 1982;142:121-125.
7. Baron RL, Lee JKT, Sagel SS, Levitt RG. Computed tomography of the abnormal thymus. Radiology 1982;142:127-134.
8. Batocchi AP, et al. Myasthenia Gravis during interferon alfa therapy. Neurology 1995;45:382-383.
9. Berrih-Aknin S, et al. The role of the thymus in Myasthenia Gravis: immunohistological and immunological studies in 115 cases. Ann N Y Acad Sci 1987;505:50-70.
10. Blair H. The first american case of Myasthenia Gravis. Arch Neurol 1988;45:185-187.
11. Blossom GB, et al. Thymectomy for Myasthenia Gravis. Arch Surg 1993;128(8):855-862.

12. Brown LR, et al. The value of computed tomography in Myasthenia Gravis. *AJR* 1983;140:31-35
13. Buckingham JM, et al. The value of thymectomy in Myasthenia Gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976;184(4):453-457.
14. Busch C, Machens A, et al.. Long-Term outcome and quality of life after thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann Surg* 1996;224(2):225-232.
15. Cornelio F, et al. The course of Myasthenia Gravis in patients treated with corticosteroids, azathioprine and plasmapheresis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:517-525.
16. Cooper JD. Current therapy for thymoma. *CHEST* 1993;103(suppl 4) 334s-336s
17. Cosi V, et al. Prognosis of myasthenia gravis: a retrospective study of 380 patients *J Neurol* 1997;244:548-555.
18. Dalakas MC. Experience with IVIg in the treatment of patients with Myasthenia Gravis *Neurology* 1997;48(suppl 5):S64-S69.
19. Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 1982;307:769-775.
20. Drachman DB, De Silva S, Ramsay D, Pestronk A. Humoral pathogenesis of Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:90-105.
21. Drachman DM. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797-1810.
22. Engel AG, et al. Congenital myasthenic syndromes caused by mutations in acetylcholine receptor genes. *Neurology* 1997;48(suppl 5):S28-S35.
23. Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in Myasthenia Gravis. *Mayo Clin Proc* 1977;52:267-280

24. Evoli A, et al. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. *J Neurol* 1998;235:272-276
25. Genkins G, et al. Clinical experience in more than 2000 patients with Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:500-513.
26. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of Myasthenia Gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:472-499.
27. Hale DA, et al. Computerized tomography in the evaluation of Myasthenia Gravis. *South Med J* 1990;83(4):414-416.
28. Havard CWH, Fonseca V. New treatment approaches to Myasthenia Gravis. *Drugs* 1990;39(1):66-73.
29. Jaretzki A. Thymectomy for Myasthenia Gravis: analysis of the controversies regarding technique and results. *Neurology* 1997;48(suppl 5):S52-S63.
30. Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:568-583.
31. Juhn MS. Myasthenia Gravis, diagnostic, methods and control measures for a chronic disease. *Postgraduate Medicine* 1993;94(5):161-174.
32. Kornfeld P, et al. Plasmapheresis in refractory generalized Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 1981;38:478-481.
33. Lennon VA. Serologic profile of Myasthenia Gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1997;48(suppl 5):S23-S27.
34. Lindstrom JM, et al. Antibody to acetylcholine receptor in Myasthenia Gravis. *Neurology* 1976;26:1054-1059.

- 35 Lisak RP. The clinical limits of Myasthenia Gravis and differential diagnosis. *Neurology* 1997;48(suppl 5):S36-S39.
- 36 Lovelace RE, Younger DS. Myasthenia Gravis with thymoma. *Neurology* 1997;48(suppl 5):S76-S81.
- 37 Mack MJ, et al. Results of video-assisted thymectomy in patients with Myasthenia Gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1352-1360.
- 38 Massey JM. Treatment of acquired Myasthenia Gravis. *Neurology* 1997;48(suppl 5):S46-S51.
- 39 Matell G. Immunosuppressive drugs: azathioprine in the treatment of Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:588-594.
- 40 Mayer SA. Intensive care of the myasthenic patient. *Neurology* 1997;48(suppl 5):S70-S75.
- 41 Moore AV, et al. Thymoma detection by mediastinal CT: patient with Myasthenia Gravis. *AJR* 1982;138:217-222.
- 42 Moore NR. Imaging in Myasthenia Gravis. *Clinical Radiology* 1989;40:115-116.
- 43 Mossman S, Vincent A, Newson-Davis J. Myasthenia Gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet* 1986;1:116-119.
- 44 Mulder DG, Herrmann Ch, Keeseey J, Edwards H. Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Am J Surg* 1983;146:61-66.
- 45 Nakamura H, et al. Delayed remission after thymectomy for Myasthenia Gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:371-375.
- 46 National Institutes of Health. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *JAMA* 1986;256(10):1333-1337.
- 47 Newson-Davis J, et al. Immunological heterogeneity and cellular mechanisms in Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:12-26.

48. Nicolaou S, et al. Thymus in Myasthenia Gravis: comparison of CT and pathologic findings and clinical outcome after thymectomy. *Radiology* 1996;201:471-474.
49. Nossal GJV. Possible strategies for the treatment of Myasthenia Gravis and other autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:610-618.
50. Olanow CW, et al. Thymectomy as primary therapy in Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:595-606.
51. Papatestas AE, et al. Effects of thymectomy in Myasthenia Gravis. *Ann Surg* 1987;206(1):79-88.
52. Phillips LH, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of Myasthenia Gravis. *Neurology* 1996;47:1233-1238.
53. Pinching AJ, Peters DK. Remission of Myasthenia Gravis following plasma-exchange. *Lancet* 1976;2:1373-1376.
54. Regnard JF, et al. Prognostic and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:376-384.
55. Rowland LP. Therapy in Myasthenia Gravis: introduction. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:566-567.
56. Sanders DB, et al. Seronegative Myasthenia Gravis. *Neurology* 1997;48(suppl 5):S40-S45.
57. Scadding GK, Havard CWH. Pathogenesis and treatment of Myasthenia Gravis. *Br Med J* 1981;283:1008-1012.
58. Selecky PA, Ziment I. Prolonged respirator support for the treatment of intractable Myasthenia Gravis. *CHEST* 1974;65(2):207-209.
59. Seybold ME, Drachman DB. Gradually increasing doses of prednisone in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 1974;290(2):81-84.

60. Seybold ME. Plasmapheresis in Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:584-587.
61. Smit LME, et al A congenital myasthenic disorder with paucity of secondary synaptic clefts deficiency and altered distribution of acetylcholine receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:346-355
62. Soliven BC, et al Seronegative Myasthenia Gravis. *Neurology* 1988;38:514-517
63. Tindall RSA. Humoral immunity in Myasthenia Gravis. effect of steroids and thymectomy. *Neurology* 1980;30:554-557.
64. Vincent A, Newsom-Davis J, Martin V. Anti-acetylcholine receptor antibodies in D-penicillamine-associated Myasthenia Gravis. *Lancet* 1978;1:1254
65. Younger DS, Worrall BB, Penn AS. Myasthenia Gravis: historical perspective and overview. *Neurology* 1997;48(suppl 5) S1-S7.
66. Zarranz JJ, Bárcena J, Antigüedad A. *Neurología*. Barcelona. Doyma Libros S.A., 1994: 517-523.

ESTA TESIS NO PUEDE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

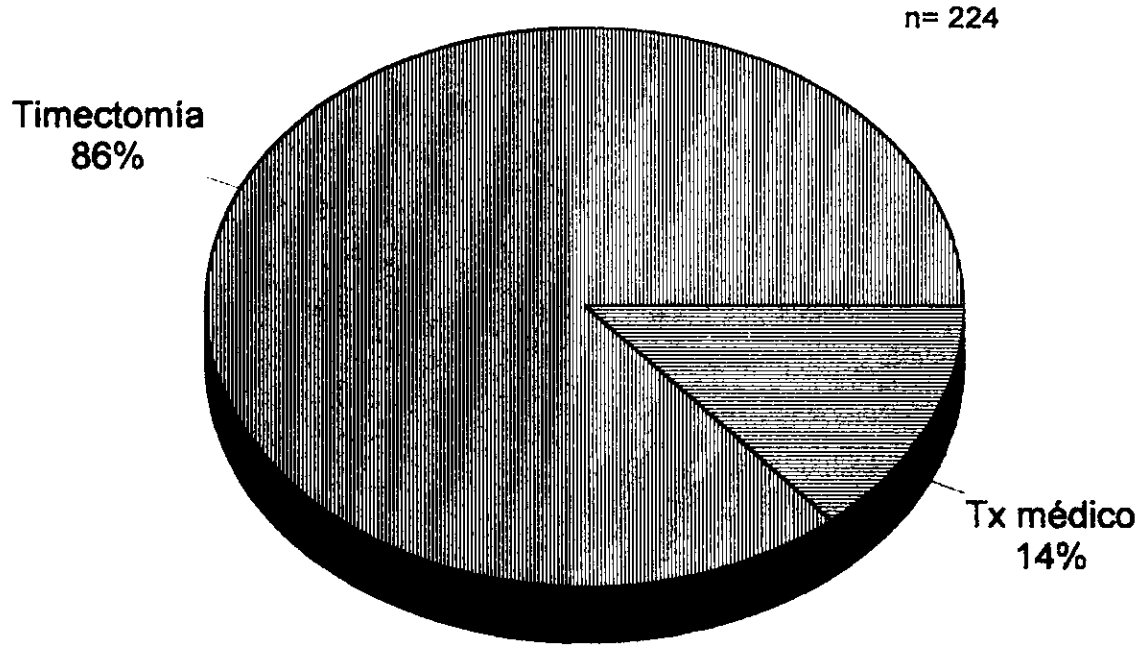
**GRAFICAS**

**Y**

**TABLAS**

# MIASTENIA GRAVIS

## Expedientes totales

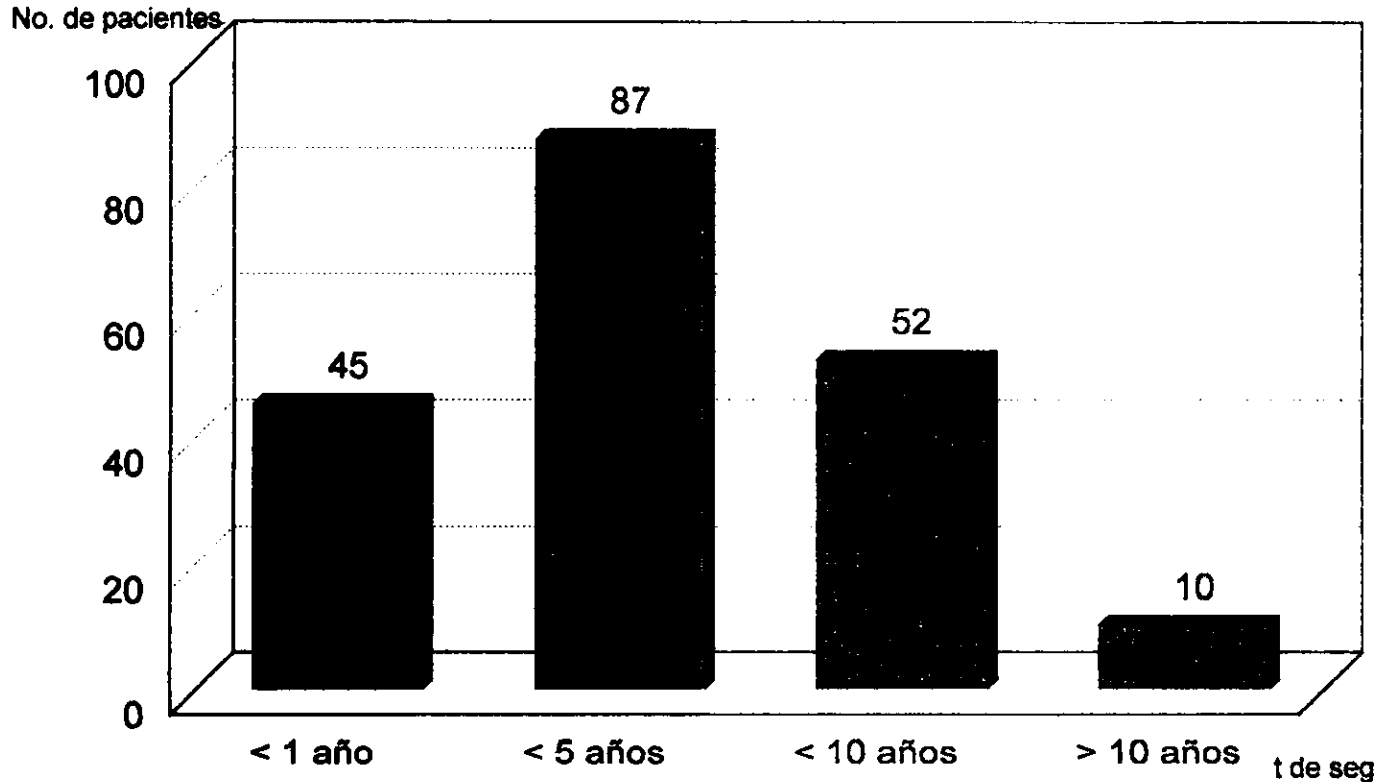


**Gráfica 1.-** Número total de pacientes: 193 (86%) sometidos a timectomía y 31 (14%) a tratamiento médico.



# MIASTENIA GRAVIS

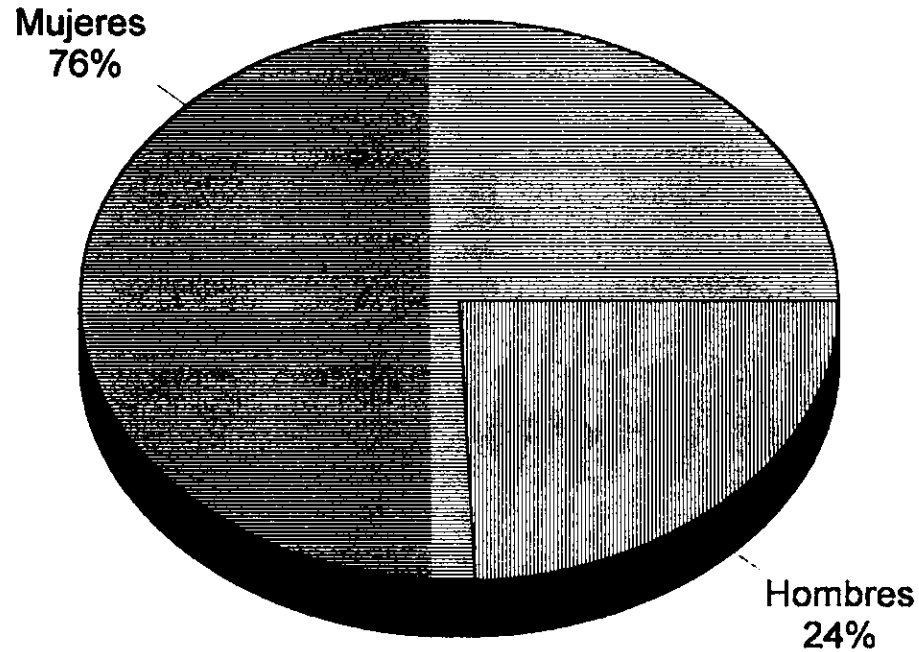
Tiempo de seguimiento



Gráfica 2.- Número de pacientes y su seguimiento en tiempo.

# MIASTENIA GRAVIS

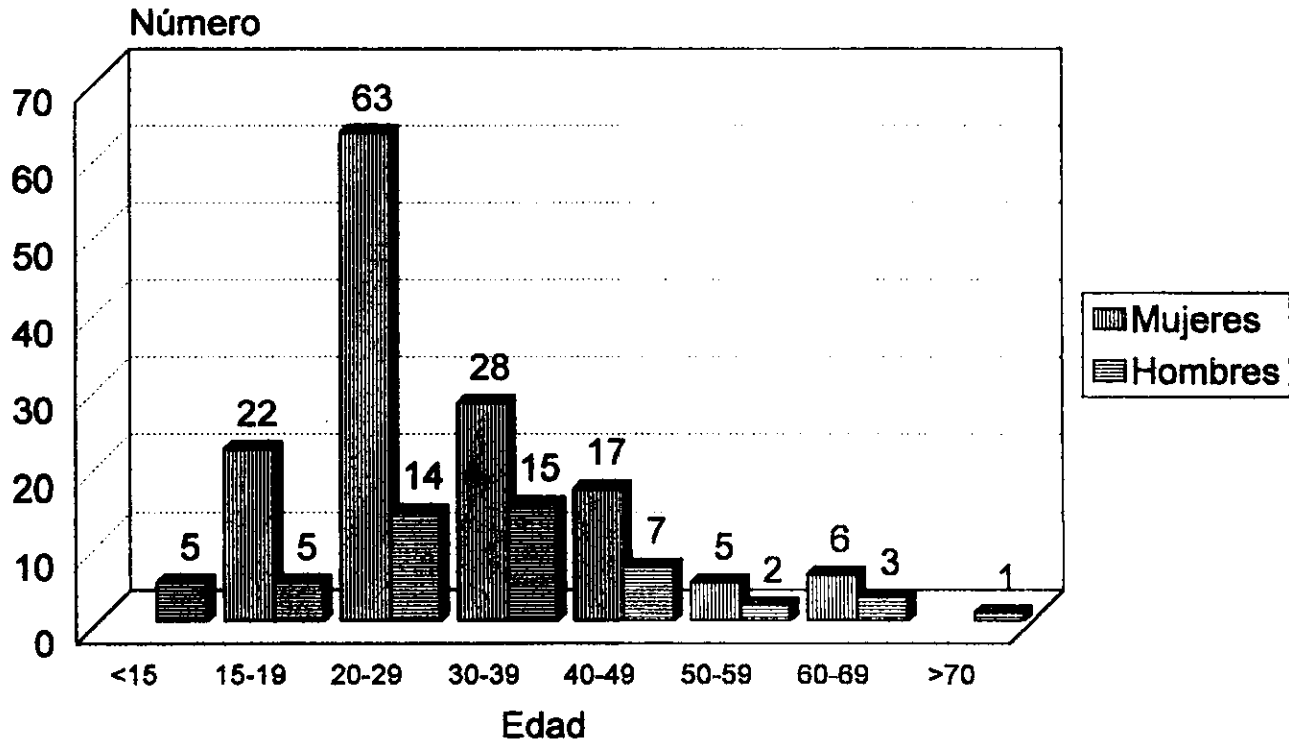
## Género



**Gráfica 3.-** Género del total de pacientes: 146 (76%) mujeres y 47 (24%) hombres.

# MIASTENIA GRAVIS

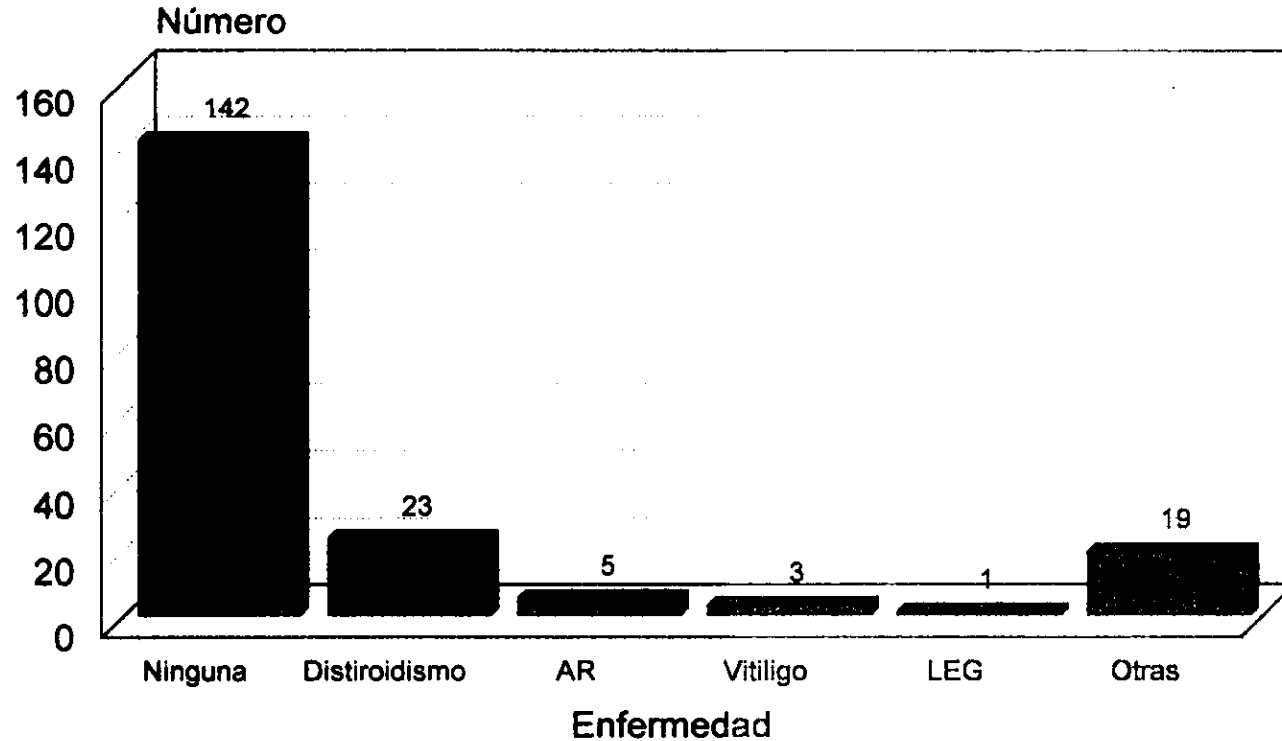
Edad



Gráfica 4.- Número total de pacientes por grupos de edad y género.

# MIASTENIA GRAVIS

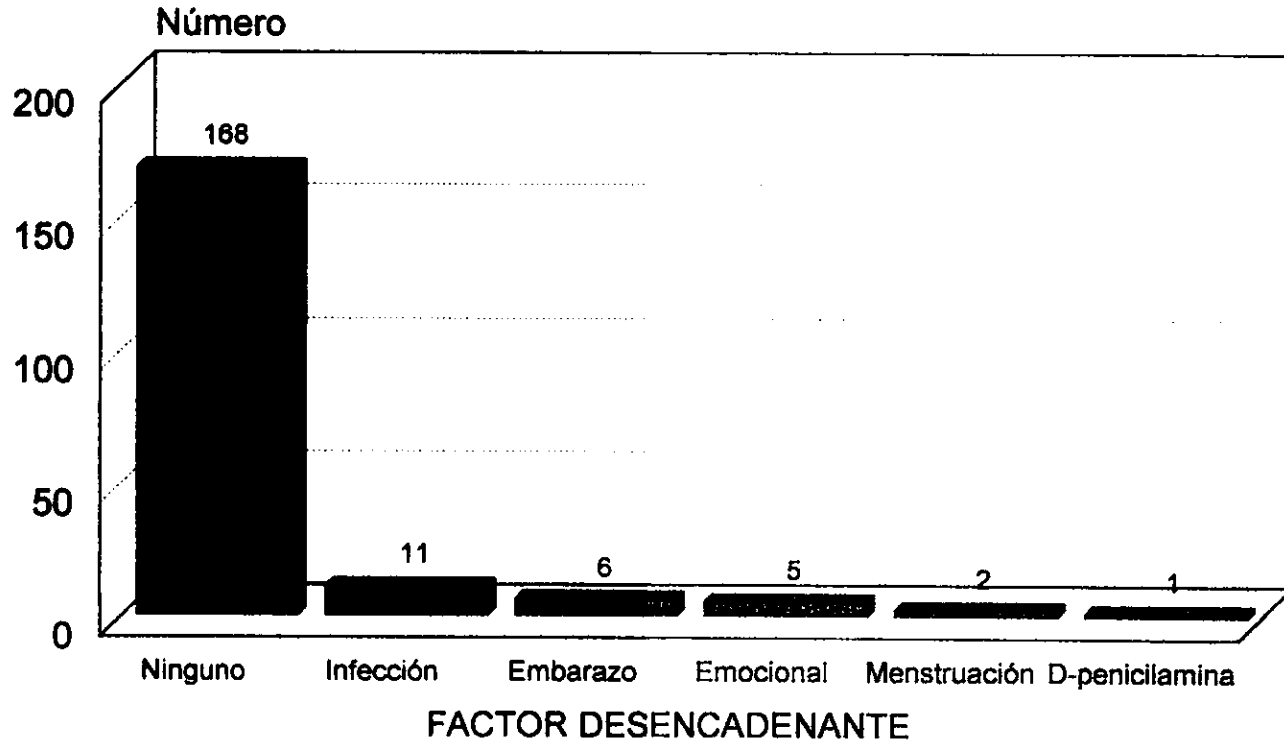
## Enfermedades asociadas



Gráfica 5 .- Número de casos de enfermedades asociadas a Miastenia Gravis.

# MIASTENIA GRAVIS

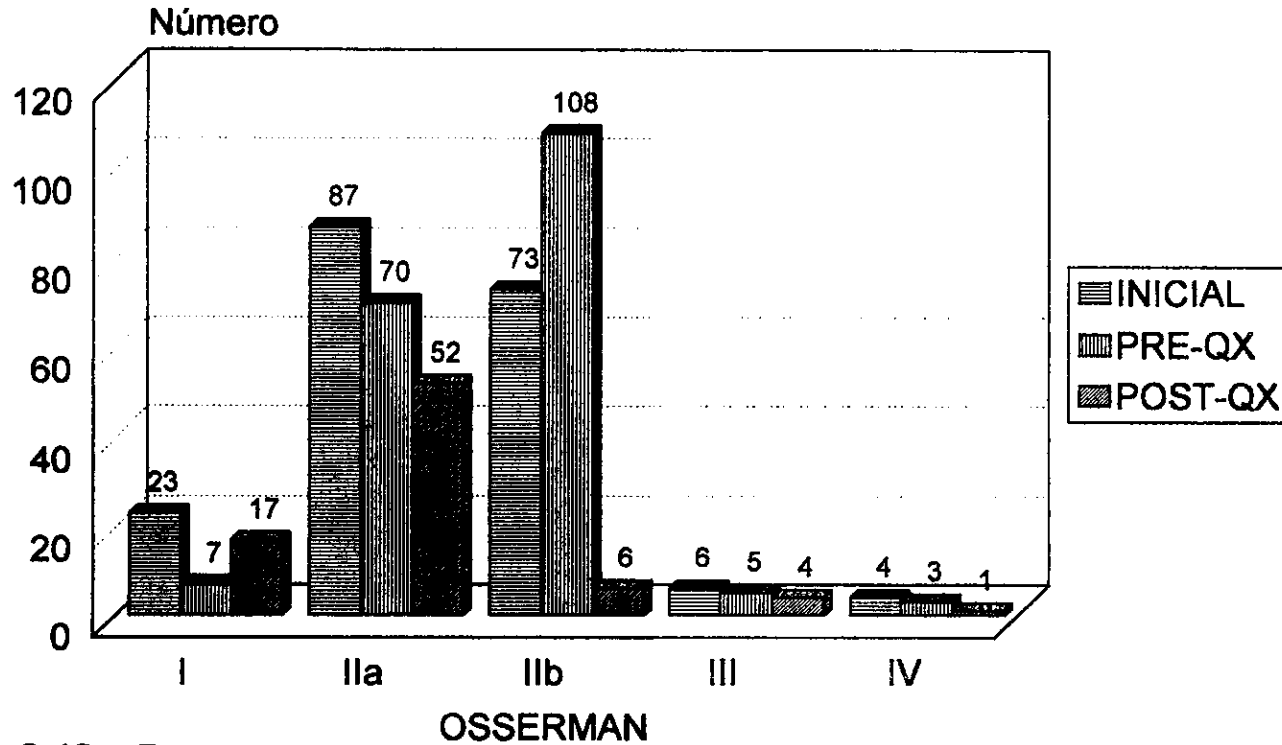
## Factor desencadenante



Gráfica 6.- Número de casos con factor desencadenante identificado.

# MIASTENIA GRAVIS

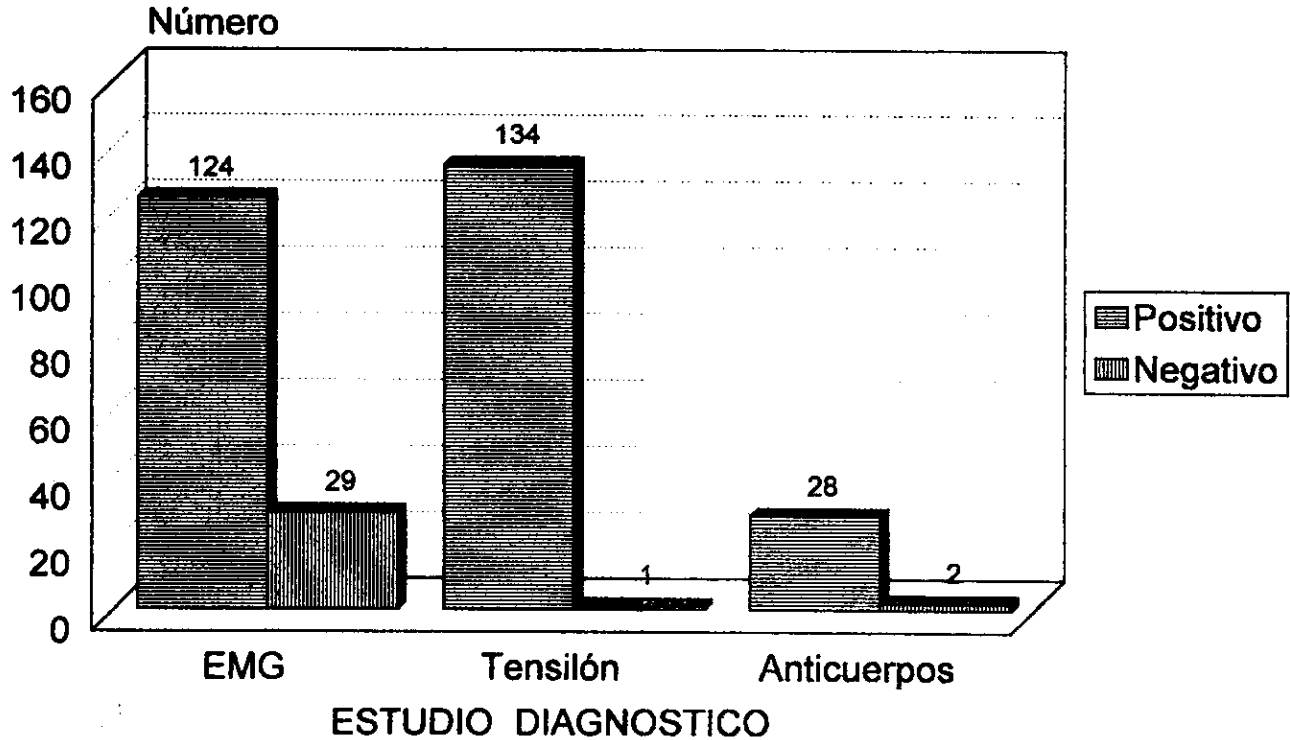
## Severidad de la enfermedad



Gráfica 7.- Clasificación de severidad (Osserman) al momento del diagnóstico y estados previo y posterior a timectomía ( $p < 0.0000$ ).

# MIASTENIA GRAVIS

## Estudios diagnósticos



Gráfica 8.- Número de casos con estudios diagnósticos practicados: electromiografía (EMG), prueba con edrofonio (Tensilón) y anticuerpos antireceptor de acetil colina.

# MIASTENIA GRAVIS

## TAC/HISTOPATOLOGIA

TAC	Normal	Involución	Timoma	Hiperplasia
Normal (86)	3 (3%)	39 (45%)	2 (2%)	42 (49%)
Timoma (35)		8 (23%)	6 (17%)	21 (21%)
Hiperplasia (11)	1 (9%)	1 (9%)		9 (82%) *
No definida (15)	1 (7%)	4 (27%)	2 (13%)	8 (53%)

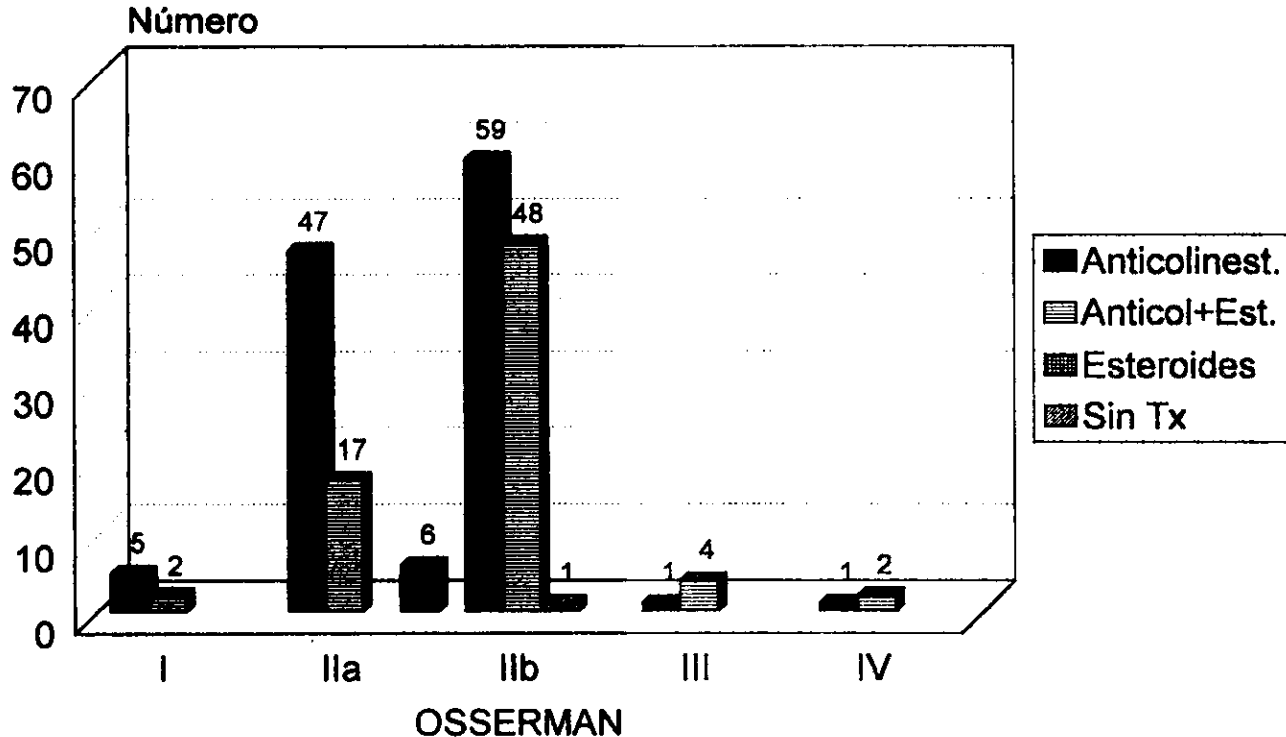
\* p=0.005

**Tabla 1.-** Reporte de TAC de tórax comparado con resultado histopatológico de pieza quirúrgica. Se determinó un resultado estadísticamente significativo con reporte de hiperplasia tímica en la TAC.



# MIASTENIA GRAVIS

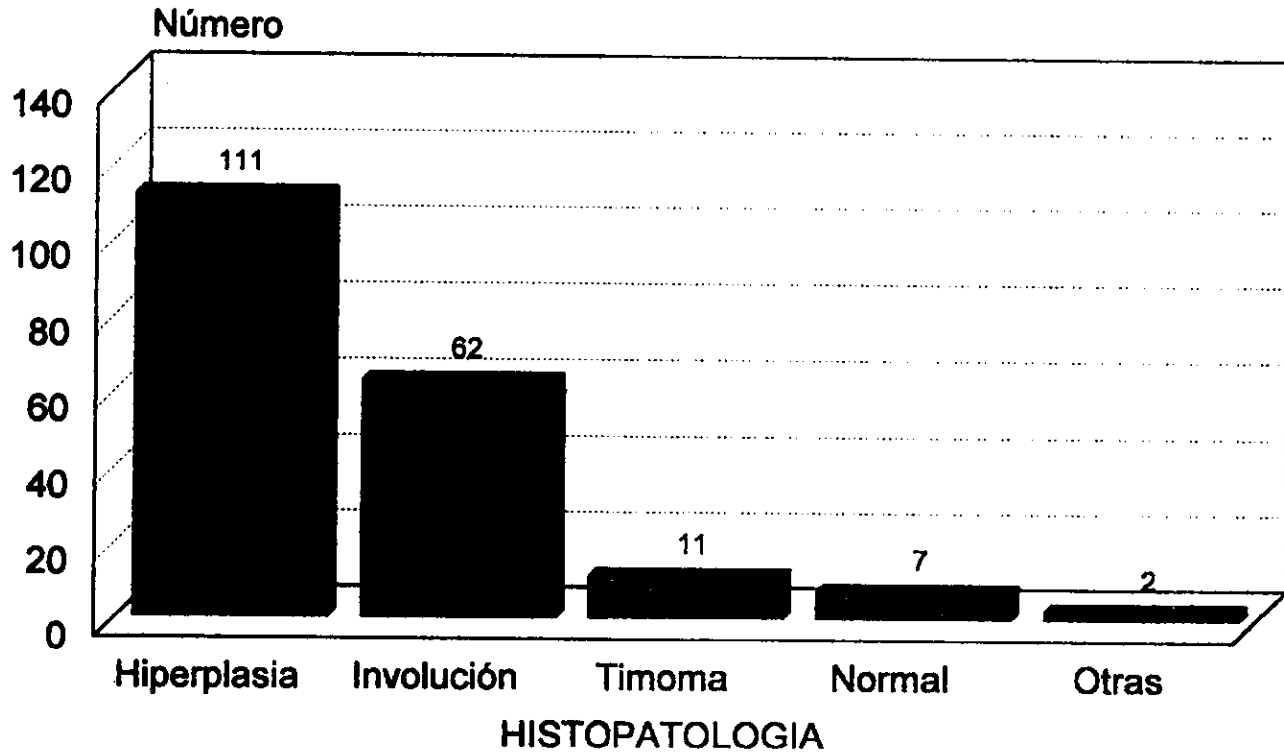
## Severidad y tratamientos prequirúrgicos



Gráfica 9.- Grado de severidad de la enfermedad comparado con tratamiento médico previo a timectomía.

# MIASTENIA GRAVIS

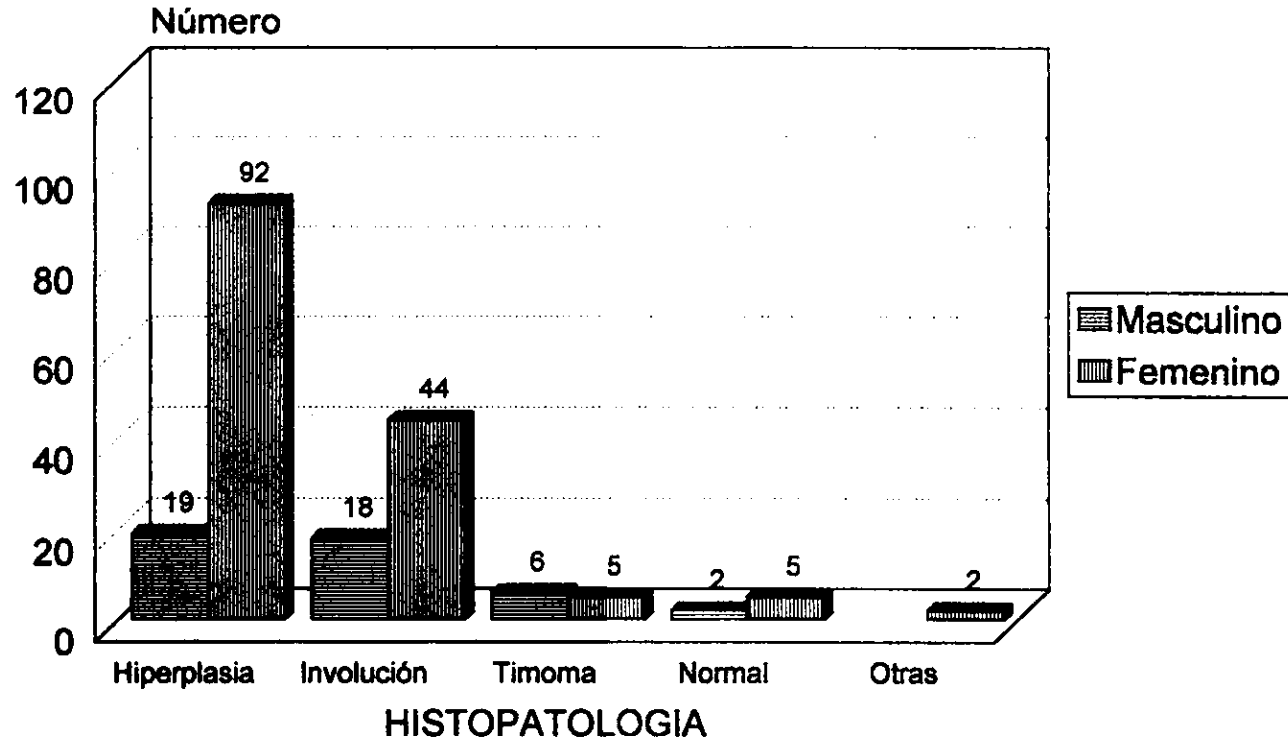
## Resultado histopatológico



Gráfica 10.- Resultado histopatológico de las piezas quirúrgicas.

# MIASTENIA GRAVIS

## Género / Histopatología



Gráfica 11.- Número de casos comparando género con reporte histopatológico.

# MIASTENIA GRAVIS

## Severidad al inicio / Histopatología

Osserman	Normal	Involución	Timoma	Hiperplasia	Otras
I 23 (12%)	1 (4%)	12 (52%)	2 (9%)	8 (35%)	
Ila 67 (45%)	2 (2%)	32 (37%)	3 (3%)	50 (58%)	
IIb 73 (38%)	4 (5%)	13 (18%)	5 (7%)	49 (67%)	2 (3%)
III 6 (3%)		4 (67%)		2 (33%)	
IV 4 (2%)		1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	
<b>TOTAL 193 (100%)</b>	<b>7 (4%)</b>	<b>62 (32%)</b>	<b>11 (6%)</b>	<b>111 (57%)</b>	<b>2 (1%)</b>

**Tabla 2.- Severidad de la Miastenia Gravis al momento de diagnóstico relacionada con reporte histopatológico.**

# MIASTENIA GRAVIS

## Histopatología / Tiempo de evolución pre-Qx

	< 12 meses	12-35 meses	>36 meses
Hiperplasia 111 (57%)	38 (34%)	40 (36%)	33 (30%)
Involución 62 (32%)	20 (32%)	22 (36%)	20 (32%)
Timoma 11 (6%)	8 (73%)	3 (27%)	
Normal 7 (4%)		5 (71%)	2 (29%)
Otros 2 (1%)	1 (50%)	1 (50%)	

p=0.008

Tabla 3.- Tiempo de evolución de la M.G. previo a la timectomía relacionado con reporte histopatológico.

# MIASTENIA GRAVIS

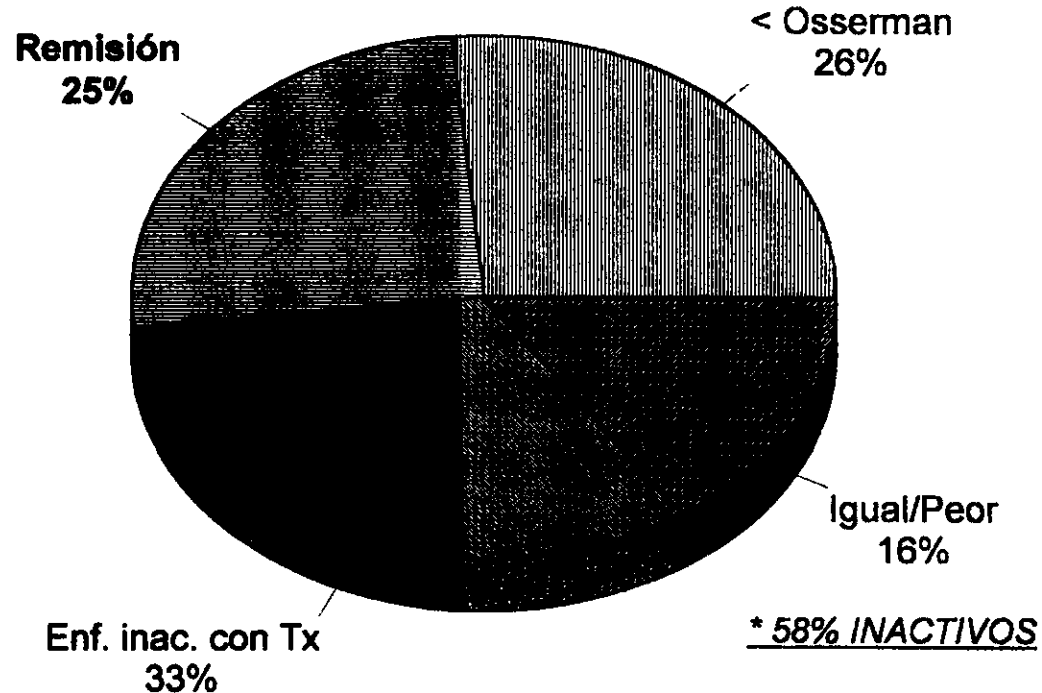
Inactividad de la enfermedad en tiempo de evolución

TIEMPO	1 MES	< 1 AÑO	< 5 AÑOS	< 10 AÑOS	> 10 AÑOS
NUMERO	29	62	31	3	1
%	23%	72%	97%	99%	100%

Tabla 4.- Número de casos inactivos según tiempo de evolución posterior a timectomía.

# MIASTENIA GRAVIS

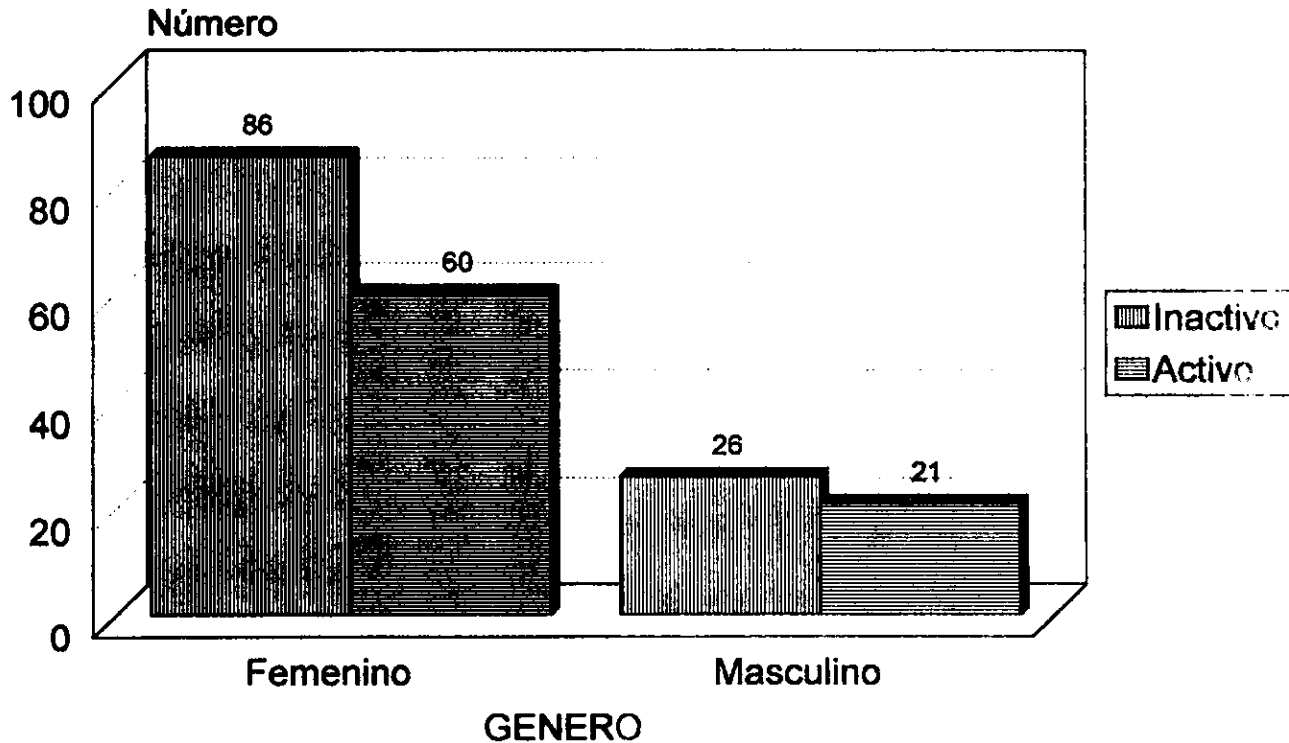
## BENEFICIO CLINICO



Gráfica 12.- Porcentaje de casos según beneficio clínico posterior a timectomía.

# MIASTENIA GRAVIS

Genéro con enfermedad inactiva

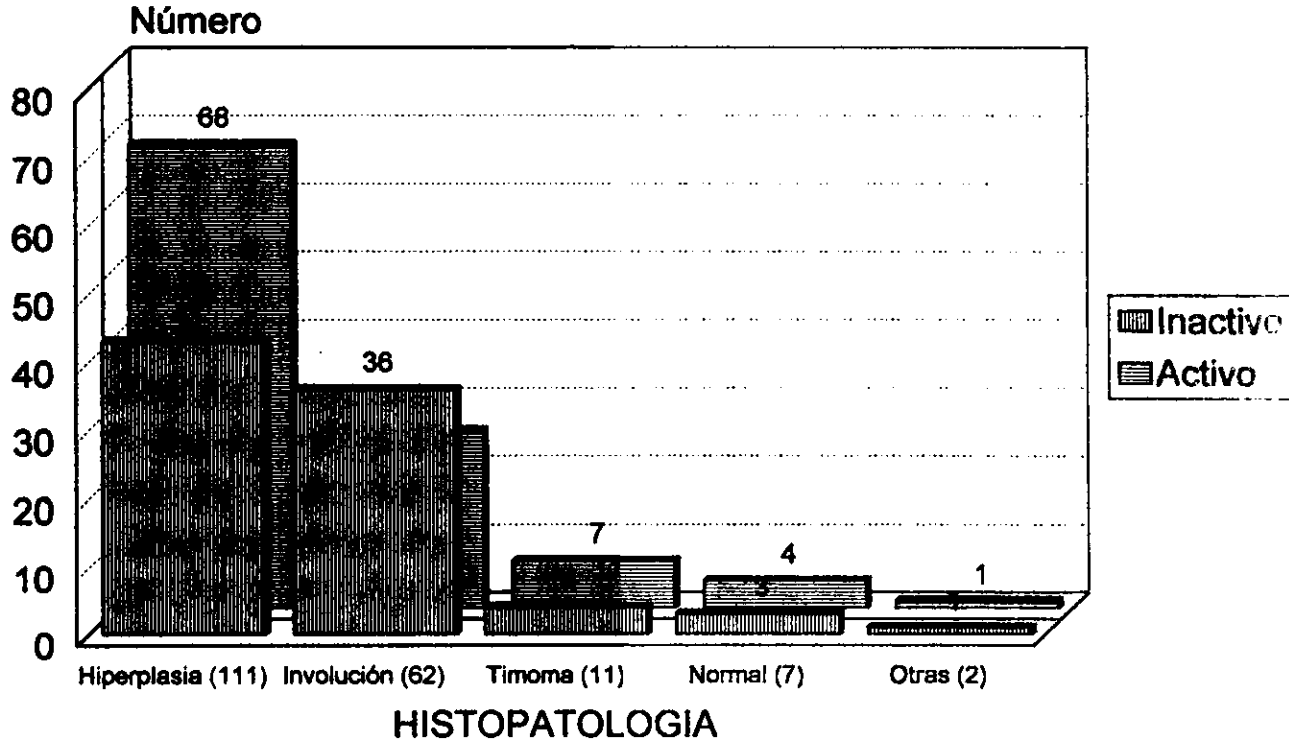


Gráfica 13.- Número de pacientes con inactivación de la M.G. posterior a la timectomía según su género.



# MIASTENIA GRAVIS

## Histopatología en enfermedad inactiva



Gráfica 14.- Número de casos con M.G. inactiva posterior a timectomía según resultado histopatológico.

# MIASTENIA GRAVIS

Inactividad / Tiempo de evolución de enfermedad (pre Qx)

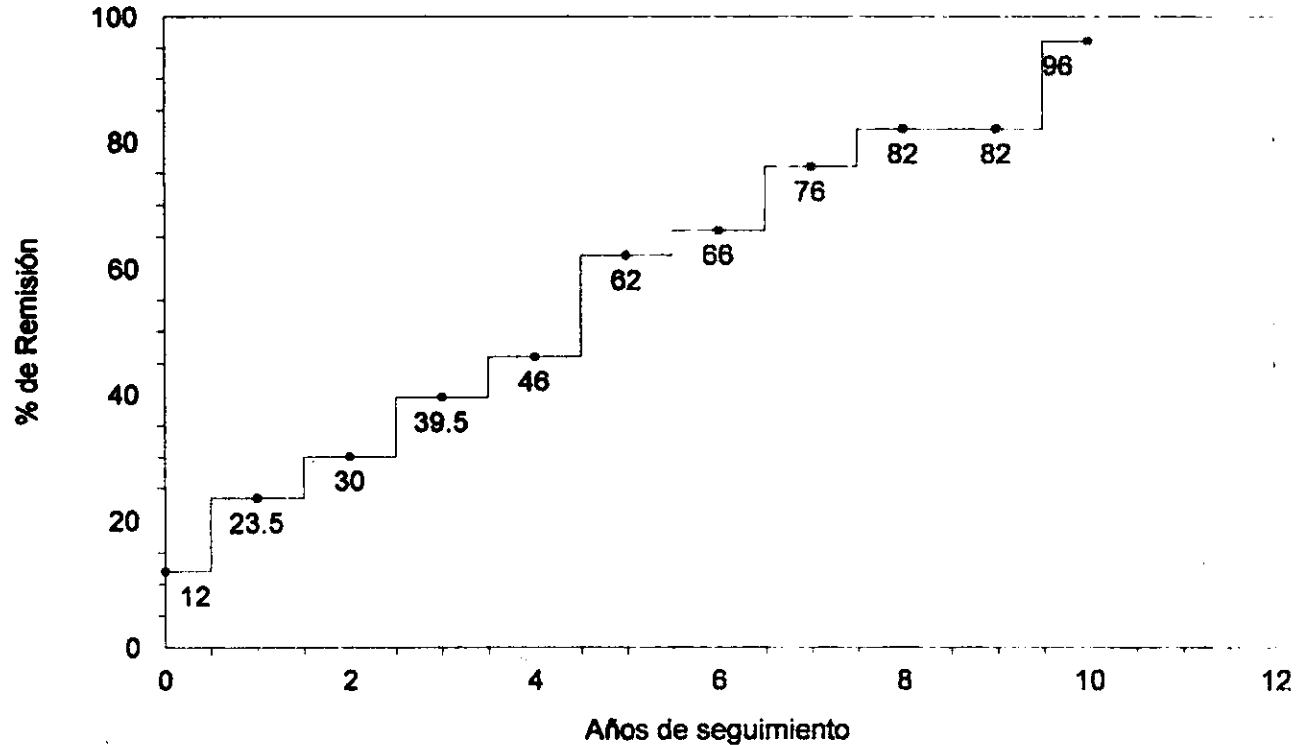
REMISION	TIEMPO DE EVOLUCION
SI	30 meses
NO	51 meses

**p= 0.004**

**Tabla 5.- Inactividad de la M.G. según su tiempo de evolución previo a la timectomía.**

# MIASTENIA GRAVIS

## Probabilidad de remisión



Gráfica 15.- Probabilidad de remisión según tiempo de evolución pos-timectomía.

# MIASTENIA GRAVIS

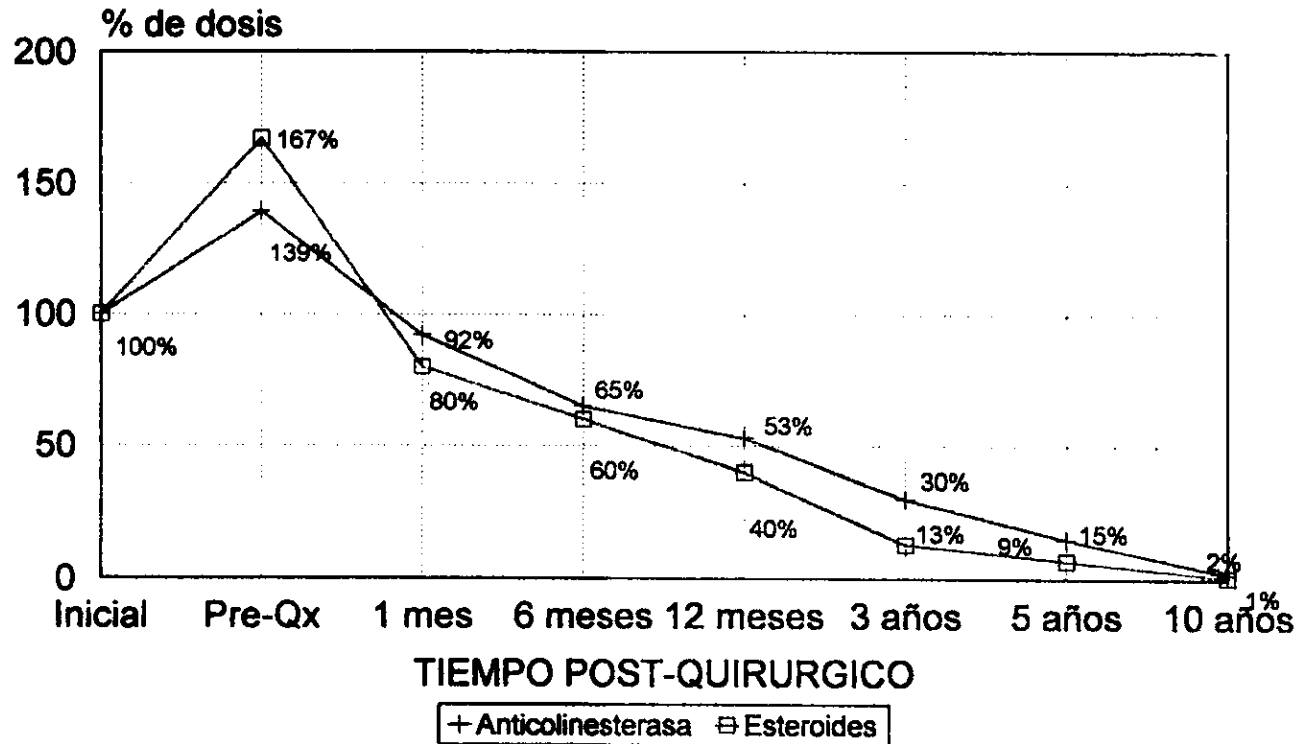
## MORTALIDAD

Número	Género	Edad	Osserman preQx	Patología	Evolución	Tx preQx
1	Femenino	67	Ib	Timoma	1 mes	Anticol.
2	Masculino	44	Ib	Timoma/Hiperp	10 años	Anticol.
3	Femenino	20	Ib	Hiperplasia	5 años	anticol. + ester

**Tabla 6.-** Casos de muerte en el postoperatorio inmediato especificando género, edad, grado de severidad, resultado histopatológico, evolución y tratamiento previos a la timectomía.

# MIASTENIA GRAVIS

## Tratamiento farmacológico post-quirúrgico



Gráfica 16.- Modificación de la dosis de tratamiento farmacológico del periodo de diagnóstico al preoperatorio y en la evolución posterior a timectomía.

# MIASTENIA GRAVIS

## SERIES COMPARATIVAS

	UCLA(1983)	Mount Sinai(1987)	Hamburg(1996)	Royal Oak.	Mayo Clinic	I.N.N.S.Z.
Pacientes	781	2082			563	224
Timectomías	249	962	66	37	104	193
Seguimiento	7.5 a (82%)		92 meses	41 meses	19.5 a.	45.5 meses
Edad a Qx	promedio 35 a.		39 a	42 a.	29 a.	30.6 a.
Fem/Masc	183/66		70/30	26/11	64/16	146/47
Evolución de MG	3.5 a.		3.5 a.	10.6 a.		37.6 meses
Osserman Pre-Qx : I	9	12	5	0	2	7
II	136	529	88	30	II+III+IV= 78	178
III	84	IIb+III+IV= 421	III+IV= 7	7		5
IV	20					3
Beneficio	87%		71%	97%	66%	84%
Remisión	61%	21%	19%	8%	34%	25%
Patología: Hiperpl.	53%				55%	57%
Timoma	20%	18%				6%
Normal	20%				45%	36%
Otras	7%					1%

Tabla 7.- Comparación de los datos de diferentes series del efecto de la timectomía en M.G. con los datos del I.N.N.S.Z.