



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

ESTUDIO COMPARATIVO DE PACIENTES CON
MIASTENIA GRAVIS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO CON Y SIN USO DE
PLASMAFERESIS PREVIO A TIMECTOMIA

T E S I S D E P O S T G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA

P R E S E N T A

DR. SERGIO RAMON CASTRO LAZO

TUTOR DE LA TESIS:
DR. GUILLERMO CUETO ROBLEDO
MEDICO CARDIONEUMOLOGO
JEFE DE UCIR.

MEXICO, D.F.

AGOSTO DE 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TUTOR DE LA TESIS
DR. GUILLERMO CUETO ROBLEDO
Medico Cardioneumologo
Jefe de la Unidad de UCIR Neumología
Hospital General de México

CO-ASESORES DE LA TESIS:

DR. GABRIEL DE LA ESCOSURA ROMERO †
Profesor Titular de Posgrado en Neumología UNAM
Hospital General de México.

DR. FRANCISCO PASCUAL NAVARRO REYNOSO
Subdirector General del Hospital General de México S.S.A.
Profesor Adjunto al Curso de Posgrado en Neumología U.N.A.M.

DR. RAÚL CICERO SABIDO
Decano Investigador. Hospital General de México. S.S.A.
Profesor Titular del Curso de Broncoscopia U.N.A.M.

DRA. EUNICE LOPEZ MUÑOZ
Medico Especialista en Genética.
Maestra en Ciencias Médicas en el Área de Genética Humana.
UIM en Genética Humana, Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS.

AGRADECIMIENTOS:

Quiero expresar mi agradecimiento a mi familia por otorgarme el apoyo y comprensión necesaria para culminar mi meta que era ser neumólogo. También agradezco al Dr. Francisco Navarro Reynoso, que fue el que me acepto en esta unidad de neumología “Dr. Alejandro Celis”, así mismo aunque ya no esta con nosotros pero llevo en mi memoria sus enseñanzas es al

Dr. Gabriel De la Escusura Romero, el cual considero que fue un pilar para mi formación medica en esta especialidad.

Durante el recorrido de la especialidad recibí el apoyo incondicional de todos mis compañeros residentes, en especial a Luís Septiem que siempre me brindo amistad y compartió sus conocimientos para mi formación médica.

Este trabajo de tesis fue arduo dado que la información requerida no se encontraba exclusivamente en nuestra unidad, por tal razón agradezco a la Srta. Beatriz Alcántara Ramírez que me apoyo con los expedientes necesarios para la investigación, así como al personal de archivo de neurología, al Dr. Gil Playas Pérez, neurólogo y a la enfermera Sonia Sandoval Sánchez encargados de la unidad de plasmaféresis que aportaron valiosa información en el manejo del recambio plasmático, también a la Dra. Med. Julieta Rojo, Jefe de banco de sangre que apporto otra parte de la información, a Fabiola Torres y a la Dra. Eunice López que me brindaron mucha de la información del estudio.

No quiero dejar de agradecer al Dr. Raúl Cicero, Dr. Alfredo Pérez Romo, Dr. Guillermo Cueto Robledo, Dr. Ángel Ramírez, Dra. Virginia Novelo, Dra. Irma Flores, Dra. Laura Escobedo, Dr. Alejandro Hernández, Dr. Rafael Paramo, Dr. Abel Pérez, Dra. Erika Fierro y a todo el personal de enfermería y paramédicos que me brindaron algunos momento de su valioso tiempo.

CONTENIDO:

Agradecimientos.....	1
Abreviaturas.....	2
Resumen.....	3
Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	27
Pregunta de investigación	27
Justificación.....	28
Objetivos.....	28
Hipótesis.....	28
Metodología.....	29
Descripción de las variables.....	29
Aspectos éticos.....	32
Factibilidad.....	33
Recursos humanos.....	33
Recursos físicos.....	33
Resultados	34
Discusión.....	51
Conclusiones.....	56
Bibliografía.....	58
Anexo (hoja de recolección de datos).....	64

ABREVIATURAS:

ACh: Acetilcolina.

AchR: Receptor de acetilcolina

ARN: Acido ribunucleico.

HLA: Antígeno leucocitario humano

IGA: Inmunoglobulina A.

IGg: Inmunoglobulina g.

IGM: Inmunoglobulina M.

Mmol: Miliosmol.

MuSK: Kinasa-tirosina mioespecifica.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

UCIR: Unidad de cuidados intensivos respiratorios.

VATS: Cirugía toracoscópica video asistida.

RESUMEN

ESTUDIO COMPARATIVO DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO CON Y SIN USO DE PLASMAFERESIS PREVIO A TIMECTOMIA.

La Miastenia gravis (MG) es una de las enfermedades autoinmunitarias mejor estudiadas, la historia data desde 1672 donde Sir Thomas Willis hace la primera descripción de la enfermedad, desde esa fecha diversos investigadores han aportado grandes avances en el conocimiento de esta enfermedad, en 1900 se empezó a conocer la relación de miastenia gravis y el timo y en 1973 Patric y Lindstrom [1] describen la relación inmunológica con MG.

La MG tiene una prevalencia de 5 casos por millón de habitantes, esta enfermedad puede aparecer en cualquier grupo de edad, pero se han reportado una forma bimodal en su presentación, con una meseta entre el grupo de edad de 20 a 30 años con predominio del sexo femenino y otro en mayores de 50 años con predominio del genero masculino.

En la enfermedad se produce un ataque inmunológico en la membrana postsinaptica del músculo produciendo reducción de de receptores de acetilcolina y bloqueo de estos receptores con debilidad muscular secundaria progresiva que produce debilidad de predominio vespertino y con exacerbación durante el ejercicio.

El cuadro clínico puede ser insidioso con datos clínicos como ptosis palpebral, voz nasal, disfagia, debilidad de la extremidad proximal, sin embargo es común subestimar estos datos clínicos por la en ocasiones el diagnóstico se retrasa.

La complicación grave de esta enfermedad es la crisis miasténica que puede ser desencadenada por estrés, infecciones, cirugías, etc.

El tratamiento de la MG puede ser por fármacos de primera línea como la piridostigmina y terapias que interfieren con la patogénesis de la entidad como corticoesteroide, inmunosupresor, inmunoglobulinas, plasmaféresis timectomía, las cuales puede inducir la remisión de la enfermedad.

Diversos estudios han documentado el beneficio de la timectomía para reducir el factor inmunológico que involucra a esta enfermedad, en otras series han planteado que la plasmaféresis previo a timectomía reduce la morbilidad postoperatoria de estos pacientes.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, analítico, comparativo y retrolectivo del 1º de Enero de 2000 a Mayo de 2007 en 35 pacientes con miastenia gravis, de los cuales 22 pacientes recibieron plasmaféresis previo a timectomía y un grupo control que solo fue sometido a timectomía en el servicio de Neumología del Hospital General de México.

En este estudio 68.5% correspondió al género femenino, de acuerdo a la clasificación de Osserman 51.43% eran tipo IIa y 48.57% IIb. Se encontraron anticuerpos positivos en 65.7% y los hallazgos tomográficos reportados fueron normales en 77.1% de estos pacientes.

El promedio de estancia hospitalaria fue de 22.55 días para pacientes que recibieron plasmaféresis previo a timectomía y 17 días para el grupo control, para el servicio de UCIR la estancia en promedio fue 5.09 días para el grupo tratado y 2.77 días para el grupo control. Se hicieron reducción en la dosis de piridostigmina posterior a la timectomía.

Se presentaron dos defunciones las cuales fueron secundarias a crisis miasténica. El promedio de número de plasmaféresis fue de 2.18 sesiones y el promedio total de extracción de plasma fue de 4490ml.

El estirpe histológico más frecuente fue la hiperplasia tímica en 71.4%, se reportaron dos casos de timomas, uno tipo AB (2.9%) y otro epitelial (2.9).

MARCO TEORICO

Historia

La miastenia gravis (MG), es probablemente una de las enfermedades autoinmunes mejor estudiadas, la historia es controversial, diversos estudios afirman que fue Willis, en 1672, quien ofreció la primera descripción de una enfermedad semejante a la MG, sin embargo otros otorgan el crédito a Wilks en 1877, por determinar que el bulbo raquídeo estaba libre de enfermedad, en relación a otras parálisis bulbar, Erb en 1879 y Goldflam en 1893; describieron con cuidado los rasgos clínicos de MG. En 1895 Jolly fue el primero en designarle el nombre de "Miastenia Gravis Pseudoparalítica". Laquer y Weigert observaron por primera vez, en 1901, las relaciones entre MG y tumores del timo. En 1912 Saurbrach reseco el timo en un paciente con MG observando mejoría, en 1934 la eficacia de fisostigmina fue demostrada por Walter, un año más tarde, Dale y colegas describieron la naturaleza química de la transmisión neuromuscular en la placa motora terminal. Harvey y Masland resumieron las características electrofisiológicas de pacientes con MG y en el mismo año Blalock fue el primer cirujano que realizó de manera sistemática la timectomía transesternal de pacientes con MG. En 1949 Castleman y Norris describieron con detalle cambios patológicos del timo y MG. Desde 1960 Simpson sugirió la teoría de que la MG tenía una base autoinmunitaria, sin embargo, la base inmunológica de la MG tuvo que esperar hasta que primero se comprendieran las bases fisiológicas de la liberación de la acetilcolina (ACh) en la placa motora terminal, esto descrito por Katz y Miledi. [1-2-3].

Definición

Actualmente la MG se ha definido como un padecimiento neuromuscular que se caracteriza por debilidad y fatiga de los músculos voluntarios.

Epidemiología

La prevalencia se estima en 5 casos por un millón de habitantes. La enfermedad puede iniciarse a cualquier edad, pero es relativamente rara la iniciación durante el primer decenio de la vida (sólo 10% de los casos se producen antes de los 10 años de edad), tiene una distribución bimodal (un pico en donde la edad máxima de inicio es entre los 20 y 30 años en donde las mujeres se ven dos a tres veces más afectadas que los hombres y el otro pico entre el sexto o el séptimo decenios de la vida donde se observa una incidencia mayor en el sexo masculino). De los pacientes con timomas, la mayoría son de edad avanzada (50 a 60 años), y predomina en hombres [4]

Etiopatogenia

El defecto fisiopatológico radica en la unión neuromuscular; normalmente la porción presináptica de la unión neuromuscular que corresponde al axón terminal de una neurona motora, en este sitio se sintetiza y almacena la acetilcolina, neurotransmisor natural del músculo esquelético. Esta sustancia se almacena en vesículas que se liberan por un fenómeno de exocitosis como consecuencia de la despolarización de la membrana presináptica en un proceso dependiente del calcio. La cantidad de moléculas contenidas en una vesícula fluctúa entre 5000 y 10 000 y se conoce como quantum. En la membrana postsináptica existen sitios específicos, los receptores, que capturan la acetilcolina cuando esta se libera de las vesículas.

La membrana postsináptica está formada por pliegues en cuyos vértices se encuentran los receptores de acetilcolina. Los receptores son de naturaleza glucoproteica y se componen de tres a cuatro subunidades, alfa, beta, gamma y delta.

En la transmisión neuromuscular normal, la despolarización del nervio terminal presináptico produce la entrada de calcio a través de canales de calcio. Las vesículas que contienen la ACh se funden en la membrana terminal del nervio presináptico. Después la ACh actúa recíprocamente con el AChR en la superficie de la placa terminal del músculo. Esto produce apertura de los canales del

receptor de ACh, produciendo entrada del sodio, concluyendo con la contracción muscular.

La enzima acetilcolinesterasa se sintetiza en la membrana postsináptica, su función es la degradación de la acetilcolina por hidrólisis para transformarla en acetato y colina. La porción presináptica de la unión neuromuscular captura la colina y sintetiza nueva acetilcolina. Gracias a los estudios comparativos con venenos de serpientes (bungarotoxina), que se unen de manera específica con el receptor nicotínico, se demostró que el defecto de la MG se localiza en la unión, en particular en ese receptor, ya que existe un autoanticuerpo que bloquea y reduce la cantidad del mismo.

El mecanismo inmunológico es complejo, estudios actuales han demostrado que el blanco de ataque autoinmune es el receptor nicotínico de acetilcolina, afectando principalmente la subunidad alfa del receptor. Una vez ligado el anticuerpo al receptor se produce una alteración de la transmisión neuromuscular y produciendo debilidad muscular. Estos anticuerpos en la mayoría son IgG dependiente de linfocitos T, aunque en ocasiones se detectan IgM e IgA. Se han postulado mecanismos en la patogenia de esta enfermedad, por la que el anticuerpo disminuye el número y biodisponibilidad de los receptores de ACh, como bloqueo directo de los sitios activos, aumento de la degradación de los receptores y disminución en la síntesis. Durante el proceso inmunológico también tienen participación el sistema del complemento y células inflamatorias que desencadenan la enfermedad. [5-6].

Los anticuerpos contra AChR están presentes en ceca del 80 a 90% de los pacientes con MG generalizada y se detectan con baja frecuencia en individuos sanos, sin embargo en 10 a 20% de los pacientes con MG los anticuerpos AChR son negativos. De estos pacientes con anticuerpos negativos 10 a 15% tienen anticuerpos contra otro antígeno, como al receptor tirosina-Kinasa de músculo específico (MuSK). En algunos estudios se ha relacionado con MG severa y anticuerpo contra AChR negativo [7-8].

No se conoce en detalle la forma en que comienza y se perpetúa la respuesta inmunitaria en la MG. Sin embargo, en este fenómeno se involucra al timo. El timo

elabora una serie de factores (hormonas tímicas) esenciales para la maduración del sistema inmunitario y la elaboración de la tolerancia inmunitaria. Desde el punto de vista embrionario, el timo deriva del tercer par de bolsas faríngeas, con una aportación importante del cuarto. El timo al nacer tiene un peso aproximadamente 25gramos y sigue creciendo hasta la pubertad y su peso puede llegar hasta 45 gramos.

El timo es un órgano de forma piramidal irregular, con una base inferior; los dos lóbulos se unen en la línea media. La cápsula fibrosa se extiende hasta el parénquima formando tabiques que delimitan los lobulillos. Los lobulillos muestran, una corteza externa y una médula interna. La corteza se compone de linfocitos, muy aglutinados denominados timocitos. Los corpúsculos de Hassall son estructuras medulares características del timo, agregados concéntricos de células epiteliales con queratinización local.

El timo es el lugar esencial para la diferenciación de los linfocitos T, el timo también cuenta con una pequeña población de células neuroendocrinas y exhibe, asimismo, un complemento de células mioideas con muchos rasgos estructurales y funcionales de las células musculares estriadas que, sin embargo, se consideran células epiteliales. Las células mioideas podrían contribuir a la patogenia autoinmunitaria de la miastenia grave. Estas células poseen receptores de acetilcolina en su superficie, que pueden actuar como productoras de autoantígeno y desencadenar una reacción autoinmunitaria dentro del propio timo. A partir de la pubertad, el timo empieza a involucionar y continúa disminuyendo de tamaño en la vida adulta. Al principio, los timocitos disminuyen en relación con las células epiteliales y, finalmente, el timo se compone de islotes de células epiteliales con pocos linfocitos y con agregados de corpúsculos de Hassall separados por tejido fibroso [9-10].

Dicha glándula es anormal en alrededor de 75% de individuos con MG; en alrededor de 65% de tales casos el timo es “hiperplásico” y posee centros germinativos activos detectados por técnicas histológicas, aunque el timo hiperplásico no necesariamente aumenta de volumen. Un 10% adicional de pacientes tienen tumores tímicos (timomas). Estos datos inmunológicos

relacionados al timo apoyan la asociación con MG dada la mejoría en el 50 a 80% de los pacientes miasténicos a los que se les realiza timectomía [11-12].

La MG es un desorden heterogéneo. Alrededor de 90% de los pacientes pueden ser identificados con causa no específica, sin embargo existe fuerte evidencia que hay una marcada predisposición genética. Se ha estudiado la relación inmunogenética en la aparición temprana y comienzo tardío de la MG idiopática vinculada a HLA. La de inicio temprano se ha definido como presentación antes de los 40 años y es más común en el sexo femenino, muchos de estos pacientes inician en la adolescencia o adulto joven, muchos tienen AChR positivo (anticuerpo antiacetilcolina) y el timo esta aumentado. Estos pacientes rara vez tienen anticuerpo contra otros antígenos musculares, pero pueden tener autoanticuerpos contra otros órganos específicos, alrededor de 60% tienen una relación con HLA-B8 y DR3. La MG de inicio tardío es usualmente definida por presentarse después de los 40 años con una tendencia en hombres. El timo no se encuentra aumentado, pero se ha encontrado una asociación con HLA-B7 y DR2. En la población de China y Japón se observa tendencia a inicio temprano, sobre todo la miastenia ocular y con HLA-BW46, y vinculado como factor a un agente del medio ambiente. Un raro subgrupo (1-2%) de pacientes desarrolla MG, o tener bajas concentraciones de AChR, durante el tratamiento de D-penicilamina, usualmente en la artritis reumatoide, y ocasionalmente en la enfermedad de Wilson; estos pacientes tienen un HLA-DR1, los síntomas de MG remiten al suspender la droga [13].

En un estudio de 26 pacientes miasténicos mestizos mexicanos encontraron inconstancia relación con HLA-DR5, DR3 y B51, este último se observó entre mujeres con edad promedio de 29 años [14].

En otro estudio en México, se observó una asociación entre MG y timoma con HLA-DR11 [15].

Manifestaciones clínicas

La característica cardinal es la debilidad y fatiga de músculo esquelético, la cual usualmente ocurre en una distribución característica. La debilidad tiende a incrementarse con la actividad repetitiva y mejora con el reposo. La sintomatología inicial puede involucrar a los músculos oculares, todos los pacientes llegan a desarrollar sintomatología ocular dentro del primer o segundo año de la presentación clínica, donde generalmente los datos son diplopía y ptosis uni o bilateral.

Cuando los músculos facial y bulbar son afectados, puede observarse dificultad para sonreír, presentarse una voz nasal o alteración para deglutir o masticar. La debilidad generalizada se presenta se desarrolla en aproximadamente 85% de los pacientes con MG y puede afectar a los músculos de las extremidades, a menudo los de distribución proximal, además del diafragma y músculos extensores del cuello.

La enfermedad predomina entre mujeres jóvenes, puede tener una evolución insidiosa, puede presentarse una debilidad fluctuante durante el día y predominar de forma vespertina. Los pacientes suelen acudir al médico por ptosis, diplopía, voz nasal, dificultad para masticar o disfagia y cuando la debilidad afecta a las extremidades, los pacientes se quejan de dificultad para levantarse, peinarse y subir escaleras.

Diagnóstico

En la exploración neurológica se descubre la ptosis que a menudo es bilateral, limitación de los movimientos oculares en cualquier dirección, disparesia facial frecuente, que junto con la ptosis bilateral ocasiona fascies miasténica. Respecto al lenguaje, es usual la voz nasal, incapacidad para elevar el velo del paladar y dificultad para mover la lengua, que en casos graves hace incomprensible el lenguaje [16].

Puede ser difícil de diagnosticar por su baja incidencia en la práctica clínica y un retraso de uno a dos años en su diagnóstico es común. La MG es usualmente clasificada de acuerdo a la escala de Osserman y Genkins como se describe a continuación:

- I** Miastenia gravis ocular: caracterizada por ptosis y diplopía.
- Ila** Miastenia gravis generalizada leve, caracterizada por un comienzo lento con signo ocular y desarrollo gradual de extremidades y musculatura bulbar. Con reserva de músculos respiratorios. No hay crisis y responde a fármacos.
- Ilb** Miastenia gravis generalizada moderada, caracterizada por un comienzo gradual con signos frecuente ocular con más progresión en músculo esquelético y bulbar. Síntomas comunes de disartria, disfagia y pobre masticación. Sin crisis, la respuesta a fármacos es menos satisfactoria.
- III** Miastenia gravis aguda fulminante, caracterizada por un comienzo severo bulbar y esquelética, el porcentaje de timoma es alta en este grupo, hay pobre respuesta al tratamiento farmacológico y alta mortalidad.
- IV** Miastenia gravis severa tardía, desarrollada después de dos años del inicio de síntomas del grupo I y II. El comienzo puede ser gradual o rápido, con manifestaciones graves y crisis respiratorias. Tiene una pobre respuesta a fármacos y mal pronóstico.

Las conclusiones físicas y los rasgos clínicos de MG dirigen al médico a la prueba diagnóstica para establecer el diagnóstico de MG. El dato de MG es la debilidad que se incrementa con el ejercicio. El paciente refiere que la debilidad mejora con

el reposo. Los criterios clínicos para el diagnóstico de MG son: “debilidad de los músculos periférico” de tipo fluctuante, o periodos espontáneos (minutos a horas) o más largos (días a meses) o debilidad al esfuerzo y descanso.

Los datos neurológicos de los pacientes con MG incluyen aquellos que afectan los nervios craneales como ptosis, diplopía, dificultad para deglutir o masticar, las respuestas pupilares son normales. Numerosas pruebas cuantitativas pueden realizarse en la cabecera del enfermo para diagnosticar MG, tales pruebas incluyen ver de un lado a otro a 30° durante 30 segundos, provocando diplopía o ptosis sobre el lado afectado, la ptosis disminuye después de 3 minutos del cierre ocular o aumenta después de fijar la mirada a la luz brillante o a un punto fijo. La lectura en voz alta o contando (ej. 101, 102, etc.) provoca disartria con un discurso nasal dentro de tres minutos.

Cuando se les solicite a los pacientes con MG abrir y cerrar su mandíbula, produciendo un chasquido al movimiento, el paciente no será capaz de realizar esto por más de 100 repeticiones. En pacientes severamente afectados, se debe evaluar al deglutir un vaso de agua si no hay tos o regurgitación nasal. Las extremidades superiores se pueden evaluar haciendo que el paciente extienda los brazos, esto por lo general no puede realizarlo y los brazos comienzan a temblar o ha presentar sacudidas. Además son incapaces de levantar la pierna derecha a 45° al estar en decúbito durante más de un minuto. Otras pruebas incluyen doblar las rodillas por más de 20 veces y de levantarse de una mesa normal sobre todo en pacientes ancianos.

Los pacientes que refieren disnea deben ser evaluados con una prueba de función pulmonar. La capacidad vital esta disminuida o disminuye después de repetir la prueba de función respiratorias varias veces.

Pruebas diagnósticas

En la mayor parte de los casos, el diagnóstico de MG esta basado en la historia neurológica y el examen clínico; sin embargo, algunos datos pueden ser imprecisos y pueden surgir problemas para corroborarla; por lo general una o varias pruebas son realizadas para confirmar el diagnóstico. Las pruebas comúnmente usadas son la prueba de Edrofonio (prueba de Tensilon), pruebas electrofisiológica, de anticuerpo sérico y tomografía de tórax para descartar timoma.

Prueba farmacológica

El test de edrofonio es un fármaco anticolinesterasa de acción rápida, representa una prueba rápida, confiable y objetiva cuando hay compromiso ocular y orofaríngea. El dato más útil de una prueba positiva es el grado de mejoría de la ptosis y la mejoría significativa de la disartria. Los efectos son temporales, normalmente con una duración menor de diez minutos.

Prueba de anticuerpo

La determinación sérica de anticuerpo contra la acetilcolina es una prueba útil para el diagnóstico de MG. Estos anticuerpos a nivel de membrana van a bloquear los AchR. Los niveles elevados de estos anticuerpos están presentes en el 85 a 90% de los pacientes con MG generalizada y el 50 a 60% de los pacientes con miastenia ocular. La presencia de anticuerpos AchR sérico de pacientes con MG sospechados es la prueba más específicas y segura que apoya el diagnóstico.

Algunos estudios señalan que un 15 % de los pacientes con MG generalizada carecen de anticuerpos contra AchR, sobre todo en la infancia. A este grupo de pacientes se les denomina MG seronegativos. Estos pacientes no difieren clínicamente de aquellos con titulaciones elevadas, y responden de igual manera a los anticolinesterasicos o al tratamiento inmunosupresor, con plasmaféresis, y timectomía.

Los rasgos clínicos de pacientes con MG con ambos anticuerpos son similares, aunque los pacientes con MG seronegativos tienen mayor probabilidad de tener

miastenia gravis puramente ocular o enfermedad más leve. Se han observado algunas diferencias entre ambos grupos, como en los casos de MG seronegativo es raro con timoma, además es relativamente frecuente en niños con inicio prepuberal, pero después de la pubertad la incidencia de MG con anticuerpos positivo aumenta [17].

Se ha descrito un anticuerpo (posiblemente IgM) que ataca al antígeno blanco MuSK (receptor del músculo tirosina-kinasa). Este anticuerpo se encuentra positivo en el 37.5% para los pacientes seronegativos de presentación ocular y 70% de los pacientes con presentación de MG generalizada.

La presencia de anticuerpo contra MuSK parece definir a un subgrupo de pacientes con MG seronegativa quien tiene predominantemente localizado, en muchos casos, debilidades de músculo bulbar (cara, lengua, faringe, hete).

Desde 1960, Strauss mediante la técnica de inmunofluorescencia demostró en algunos pacientes con MG anticuerpo contra el músculo estriado, en 1981, Aarli, la relaciono a timomas y a estos anticuerpos se encontró que actuaban contra una proteína del citoesqueleto estriatonal llamado proteína titin. El cincuenta por ciento de pacientes con estos anticuerpos estriales también poseen anticuerpos contra la proteína de membrana intrínseca del retículo endoplásmico, dicha proteína es el receptor de rianodina.

La MG es una enfermedad autoinmune prototipo; que se asocia con otros desórdenes autoinmunitarios, como la tiroides, diabetes mellitus, etc.

Prueba electrofisiológica

El estudio electrofisiológico son usados para registrar actividad eléctrica del músculo, particularmente relacionado con el estado funcional de la unión neuromuscular en pacientes con MG [18-19-20].

Estudios radiológicos:

Numerosas técnicas han sido aplicadas para estudiar el mediastino anterior en pacientes con MG, incluyendo una radiografía de tórax de rutina, tomografía axial

computarizada (TAC) y resonancia magnética. El papel principal de la imaginología mediastinal es excluir la presencia de timoma.

Se ha considerado que la TAC helicoidal es sensible a la detección de timoma pero para hiperplasia del timo puede ser dudosa [21].

Manejo medico, plasmaféresis y timentomía.

Aunque el número de opciones terapéuticas disponibles se ha incrementado de manera significativa en las últimas tres décadas, expertos en el campo continúan debatiéndose sobre el acercamiento terapéutico que proporcione el éxito en el manejo de pacientes con MG.

No hay un régimen terapéutico único para pacientes con MG, la meta de la terapia es producir una función normal con efectos rápidos en el manejo inicial. La terapia ideal debe de tener efectos secundarios mínimos, ser fácil de administrar y estar disponible a un bajo costo. Un número de factores influyen en el proceso de la decisión en el tratamiento. El rango de progresión de la severidad y distribución de la debilidad es la consideración más importante para las decisiones terapéuticas inmediatas. La terapia a largo plazo también es influenciada por la edad, género, la presencia de enfermedades concomitantes y la respuesta de terapias previas. La preocupación de la presencia potencial de un timoma es mayor en algunos pacientes y esto altera la terapia.

La MG a menudo suele causar incapacidad crónica, severa y ha tenido una alta mortalidad. En la década de los 50 la mortalidad era de 30% y las crisis miasténicas eran fatales hasta el 80% de los casos, actualmente con el manejo medico y de los avances en el manejo crítico a transformado notablemente el pronóstico a largo plazo y la esperanza de vida esta más cerca de lo normal.

Tratamiento sintomático:

Los inhibidores de acetilcolinesterasa disminuyen la hidrólisis de acetilcolina, aumentando su concentración en la hendidura sináptica, facilitando la activación muscular y su contracción.

Se consideran de primera línea y son bien tolerados en dosis estándares, los efectos secundarios son efectos nicotínicos y muscarínicos. Los efectos

muscarínicos comunes son hipermotilidad visceral (cólico abdominal, diarrea), aumento de la sudoración, secreciones excesivas respiratorias y gastrointestinales y bradicardia. Los efectos principales adversos nicotínicos son fasciculaciones musculares, y a veces calambres.

Aunque paradójico, una de las complicaciones del exceso de los agentes anticolinesterasa es la debilidad del músculo esquelético (debilidad colinérgica), que puede llegar hasta insuficiencia respiratoria (crisis colinérgica). No se conoce bien el mecanismo exacto de este efecto, aunque tal vez sea multifactorial; es probable que la acumulación excesiva produzca “bloqueo despolarizante” de la transmisión neuromuscular, además de competir por la unión con nuevos receptores de acetilcolina, por lo que impiden la unión entre acetilcolina y el receptor.

Agentes inmunosupresores

Corticoesteroides

Los primeros agentes inmunosupresores usados en el tratamiento de la MG fueron los corticoesteroides, aun no se comprende bien el mecanismo de acción, posiblemente induzcan múltiples efectos sobre la respuesta inmune, humoral y celular, pero en algunos pacientes disminuyen la concentración de anticuerpos e incluso inducen la remisión clínica de la enfermedad, en algunos estudios se ha observado, la remisión o la mejoría marcada en el 70 a 80% de los pacientes con MG tratados con corticoesteroides oral, por lo general prednisona.

Azatioprina

La azatioprina tiene un uso extenso como un inmunosupresor, es metabolizado a 6-mercaptopurine, que inhibe el ADN y la síntesis de ARN e interfiere con la función de células T. La supresión de células T es beneficiosa para los pacientes con MG, por la que es considerada como la terapia inmunosupresora de segunda línea para pacientes que ya están bajo prednisona. Azatioprina puede ser usada en pacientes con recaída a prednisona o asistir con la reducción de prednisona.

Ciclofosfamida:

Es un agente potente inmunosupresor, que ha sido usado para tratar a pacientes que no responden a otras formas de terapia.

Otros inmunosupresores

El mofetil micofenolato es un inhibidor de la síntesis nucleótido purina y altera la proliferación de linfocitos. Sea mostrado su eficacia en MG mal controlada, se ha sugerido en pacientes que no responden a azatioprina. El Tacrolimus (FK 506) es un inmunosupresor de la misma clase de ciclosporina, inhibe la proliferación de células T activadas. Se ha observado beneficios en pacientes con MG y anticuerpos contra receptor rianodine a través de la liberación del calcio y aumentando la respuesta de contracción muscular. Hay reportes de la mejoría de MG refractaria con anticuerpos monoclonal, como anti-CD20 (Rituximab) inhibidor de células b y anti-CD4 (inhibido de células T) sin embargo aun continúan en etapa de estudios. Se han reportado que el uso de inmunoglobulina IV en altas dosis produce mejoría clínica de pacientes con MG. [22-23-24].

Plasmaféresis

El cuerpo humano comprende aproximadamente dos terceras partes de agua (67%); aproximadamente 45 litros en un individuo de 70 kg. El agua corporal total esta distribuido en dos compartimientos; el intracelular ($2/3$ del agua corporal corresponde a 30 lt) y extracelular ($1/3$ del agua corporal corresponde a 15 lt). El compartimiento extracelular se subdivide en el espacio intravascular ($1/5= 3$ lt) y extravascular (intersticial $4/5=12$ lt). La sangre esta compuesta de 60% de plasma (tres litros del compartimiento extracelular) y 40% de células “hematíes, leucocitos y plaquetas “(dos litros del compartimiento intracelular). El plasma contiene iones inorgánicos, predominantemente cloruro de sodio, pequeñas moléculas simples (urea) y grandes moléculas orgánicas (albúmina y globulina) [25].

La terapéutica del intercambio plasmático constituye una técnica de purificación que tiene el objetivo de remover partículas de gran peso molecular del plasma, eliminando de la circulación autoanticuerpos, complejos inmunes, citocinas y otros mediadores inflamatorios.

El intercambio plasmático se logra mediante aparatos de centrifugados o con filtros permeables. Durante el centrifugado continuo o intermitente, los componentes sanguíneos son separados debido a las diferencias de densidades. En la ultrafiltración de membrana, la separación es de acuerdo a la medida molecular. Los poros de membrana que filtra el plasma son de arriba de 0.2 μm de diámetro (aproximadamente 30 veces el diámetro de los poros de las membranas de hemofiltración convencionales de alto flujo), permitiendo la eliminación de sustancias por arriba de un peso molecular de 3×10^6 Da, el cual incluye inmunoglobulinas, complejos inmunes, factores de complemento, lipoproteínas y endotoxinas.

La plasmaféresis centrifuga y elimina todos los elementos no sólidos de la sangre, sin embargo comparado a la filtración por membrana la pérdida por elementos celulares y especialmente plaquetas es inevitable.

El acceso vascular puede ser realizado con un catéter de Mahurkar con colocación subclavio o yugular, las complicaciones pueden ser neumotórax, hemotórax o ser una vía de acceso a infecciones cuando no hay cuidados de este sistema, el catéter tiene dos vías, una con salida para plasmaféresis y otra para la infusión de solución coloidal. La técnica usada para la plasmaféresis requiere alguna forma de anticoagulación con circuito extracorpóreo. Para la técnica de centrifugado requiere de la infusión de citrato de calcio ionizado para impedir la cascada de la coagulación. La infusión de citrato se recomienda entre 1 y 1.8 mg/Kg. /minuto. Parestesias y prolongación del QT en el electrocardiograma, las cuales representan las complicaciones más comunes reportadas, para los cuales se sugiere gluconato de calcio 10ml al 10% en infusión para 15 minutos.

La restitución de líquidos se realiza con albúmina, pero se puede administrar plasma fresco con la desventaja de infecciones virales y reacción anafiláctica. Las desventajas con albúmina incluyen postratamiento coagulopatías y pérdidas de

inmunoglobulinas. La albúmina al 5% es isotónica, contiene niveles de sodio de aproximadamente 145 +- 15 mmol/l. y niveles bajos de potasio 2 mmol/l. la relativa falta de potasio puede resultar en 25% de reducción del potasio sérico en el periodo postinmediato a la plasmaféresis llevando a riesgo de arritmia y parestesias las cuales pueden ser abolidas aplicando 4 mmol de potasio por cada litro de albúmina al 5%. Cuando la albúmina es usada en el reemplazo de líquido, el tiempo de protrombina se incrementa aproximadamente en el 30% y el tiempo parcial de de tromboplastina al doble, las cuales se recuperan en 4 a 24 horas. La administración de albúmina remueve inmunoglobulinas y complemento y puede predisponer a alto índice de infecciones.

Para calcular la cantidad de plasma a remover en cada sesión de plasmaféresis se sugiere la siguiente fórmula, se determina primero el volumen de sangre total multiplicando el peso del paciente por una constante que es 70, posteriormente se multiplica el volumen de sangre total por 1- hematocrito del paciente y la cantidad obtenida corresponde a un volumen de plasma.

Las complicaciones frecuentes de la plasmaféresis son las parestesias inducidas por citrato, las más serias son reportadas en el índice de 0.025-0.2% e incluyen reacciones anafilácticas, entre otras como cefalea, nauseas, lipotimias, dolor torácico, hipertermia, broncoespasmos y convulsiones.

Actualmente se conocen los beneficios de este procedimiento en MG, reduce la titulación de anticuerpos séricos cerca del 50 al 70% y con ello una mejoría de la transmisión neuromuscular, para los síntomas agudos la terapia convencional es de 3 a 5 recambios plasmáticos en un periodo de una a dos semanas, se puede realizar diario o en días alternos. Si el paciente se encuentra en el periodo pre o post-timectomía, el reemplazo el recambio plasmático puede ayudar a minimizar el riesgo de complicaciones [26-27].

Timectomía:

La timectomía se aconseja a los pacientes con miastenia grave no complicada y timoma. La tasa de remisiones después de timectomía en los pacientes no tumorales se aproxima al 35% en tanto el procedimiento se efectúa durante el

primero o los dos primeros años después de iniciarse la enfermedad. La reacción a la timectomía no suele ser manifiesta durante varios meses, y es máxima a los tres años. En los casos que reaccionan de manera favorable se reducen las concentraciones de anticuerpo circulante, o desaparecen por completo.

Se ha desarrollado un acceso supraesternal que da por resultado menor morbilidad posoperatoria; sin embargo, el acceso transesternal es preferible porque garantiza una remoción más completa del tejido tímico.

La timectomía es eficaz en el tratamiento de MG y, en la opinión de muchos, debería ser la piedra angular de la terapia para pacientes con síntomas generalizados. La controversia persiste en relación a quien debe elegirse. Para resolver esta controversia, los que analizan los resultados de la timectomía deben entender las razones de las diferentes opiniones, como el objetivo de la cirugía, el potencial de varias técnicas quirúrgicas para alcanzar la timectomía total, y los problemas en el análisis de resultados.

Otras técnicas para el abordaje son la timectomía máxima “transcervical-transesternal, timectomía transesternal extendida, timectomía básica transcervical, timectomía transcervical extendida y timectomía por toracoscopia video-asistida; el potencial de resección de esta última técnica sigue estando en fase de investigación. Algunos informes publicados, se realizan resecciones en el mediastino más cercano al grado de timectomía transesternal clásica [28].

Crisis miasténica

La crisis miasténica se define como exacerbación de la debilidad miasténica que conduce a la falla respiratoria que requiere intubación y ventilación mecánica. Esta falla respiratoria es amenazante para la vida, hay dos mecanismos de importancia: a) debilidad respiratoria (diafragma e intercostales), que conduce alteración en la expansión pulmonar, hipoventilación y una tos débil, y b) debilidad orofaríngea, que conduce a la aspiración de secreciones e incapacidad de despejarla de la vía aérea superior. Debido a que los paciente con crisis inminente pueden deteriorarse rápidamente, es de importancia la vigilancia estrecha y meticulosa de la vía aérea y manejo ventilatorio en etapas tempranas.

La fisiopatología de la falla respiratoria neuromuscular puede parecer un círculo vicioso. Con la debilidad respiratoria progresiva del músculo, se pierde la capacidad de mantener la expansión normal del pulmón y la fuerza de toser disminuye. Los pacientes son a menudo asintomático en las primeras etapas, cuando la debilidad progresa (capacidad vital <30 ml/k.o.) se desarrolla atelectasia, reducción de la compliansa pulmonar, alteración en la ventilación-perfusión e hipoxia. Esto conduce a un aumento en el trabajo respiratorio y con una capacidad vital cercana a 15ml/kg se desarrollan respiración rápida y superficial e hipercapnea. En esta etapa, la situación puede deteriorarse rápidamente e inesperada una vez que el músculo desarrolle fatiga y el paciente no logre compensar con aumento del esfuerzo respiratorio.

Aproximadamente el 30% de todos los pacientes con MG desarrollaran algún grado de debilidad de músculos respiratorio, y el 15 a 20% experimentaran al menos un episodio de crisis, un tercio de los pacientes que sobreviven a la primera crisis más tarde experimentaran una segunda.

Aunque las crisis pueden ocurrir en cualquier paciente con MG, el timoma parece ser un factor de riesgo importante porque es asociado con un curso más agresivo de la enfermedad (hasta 30% de los pacientes con crisis). Las crisis pueden ocurrir tempranamente en el curso de la MG. En un estudio, el intervalo medio del inicio de MG a la primera crisis era de 8 meses, con casi el 75% de los casos ocurría en el plazo de 2 años. Esto concuerda con el concepto que MG es más severo durante los primeros 2 a 3 año, la duración media del inicio de MG a la primera crisis ha caído en décadas recientes, lo que refleja muy probablemente un control de la enfermedad. Esta observación apoya la noción que con inmunosupresores agresivos y timectomía las crisis miasténica pueden evitarse en muchos pacientes. La edad y el género no parecen ser factores de riesgo para la crisis.

La crisis miasténica es precipitada más a menudo por infecciones (40%); las causas más frecuentes son neumonía bacteriana, infección de vías respiratorias superior por agente viral y bronquitis, por consiguiente, una búsqueda cuidadosa de infección se debe realizar en cada paciente admitido en el hospital por crisis;

sin embargo, es prudente evitar los antibióticos empíricos en el curso de infecciones virales o neumonías simple por inhalación, para reducir al mínimo el riesgo de colitis por *clostridium difficile*, lo que puede producir un efecto devastador en el curso de la crisis. Otras precipitaciones importantes de las crisis incluyen neumonitis aguda por aspiración (10%), y cambios de medicinas (8%), por ejemplo el retiro de esteroides, medicación de anticolinesterasa, iniciación de esteroides, administración de aminoglucosidos. En un 30% de pacientes, no se identifica ningún factor precipitante, y la exacerbación de la debilidad miasténica parece ser espontánea.

Ocasionalmente, un paciente que presenta debilidad generalizada al inicio de la enfermedad e insuficiencia respiratoria constituye un reto para hacer el diagnóstico. Otras causas de debilidad ocular u orofaríngea y de la falla respiratoria deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de MG deben incluir; envenenamiento por organofosforados, síndrome de Lambert-Eaton, síndrome de Guillain-Barre, Botulismo, Polimiositis, enfermedad miopática crítica, miopatía mitocondrial, enfermedad de la neurona motora, difteria, enfermedad de Graves, lesiones vasculares cerebrales (Ej., aneurismas), crisis colinérgica, ésta última es una entidad polémica. En décadas anteriores, el bloqueo de despolarización de acetilcolinesterasa, tales como piridostigmina, se cree desempeña un papel importante en la precipitación de la crisis. El diagnóstico es apoyado por la debilidad del músculo esquelético asociado con secreciones excesivas: diarrea, sudoración, bradicardia, fasciculaciones y de la mejoría después de la discontinuación de acetilcolinesterasa. En nuestra experiencia, sin embargo, el estímulo excesivo colinérgico desempeña raramente un papel en la exacerbación de la debilidad miasténica.

Cuando se admite a cualquier paciente miasténico en el hospital, es importante discontinuar y evitar cualquier medicación que podría potencialmente exacerbar la debilidad miasténica, dentro de los que se encuentran: Gentamicina, Estreptomina, Polimixina B, Colistin, Tetraciclinas, Clindamicina, Ciprofloxacina, Ampicilina, Quinidina, Procainamida, Lidocaina, Vecuronio, Pancuronio, Quinina, Esteroides, Tirotoxina, Levotiroxina, Propranolol, Timolol, Fenitoina, entre otros.

La valoración inicial es fundamental en determinar si es necesario el manejo ventilatorio. La respiración rápida, superficial, con poca capacidad para generar volúmenes adecuados, es signo importante de peligro de fatiga del músculo respiratorio. La fuerza diafragmática puede ser estimada palpando el movimiento exterior normal con la inspiración. Con la debilidad severa, la inspiración se asocia al movimiento interno espontáneo del diafragma (respiración paradójica). La reserva de ventilación puede ser determinada comprobando la capacidad de los pacientes de contar de 1 a 25 durante la respiración. La fuerza de la tos del paciente debe ser observada. Cuando es severa la debilidad de los músculos glótico y orofaríngea pueden conducir a una respiración ruidosa, que es indicativo de la obstrucción de las vías respiratorias superior potencialmente peligrosa para la vida. La disfagia es mejor valorada pidiendo al paciente tomar a sorbos 3 onzas de agua, la tos es indicativo de posible aspiración, la alimentación oral debe ser suspendida hasta poder tragar formalmente y valorado por videofluoroscopia u otros medio. A los pacientes con imposibilidad de deglutir deben alimentarse por vía parenteral, en caso por alimentación por otra vía es preferible tubo nasoduodenal a tubos grandes nasogástrico, que presentan un riesgo mayor para el reflujo gastro oral y aspiración frecuente [29].

ANTECEDENTES.

En un estudio retrospectivo de 1975 a 1983 donde se incluyeron dos grupos de pacientes con una clasificación de Osseman IIb, las cuales fueron sometidos a timectomía y ventilación mecánica postquirúrgico, un grupo recibió plasmaféresis previo a la cirugía, se observó una disminución en el soporte ventilatorio (1.02 ± 0.40 vs. 3.43 ± 0.60 días) y una corta estancia en terapia intensiva (3.09 ± 0.99 vs. 5.15 ± 0.66 días) [30].

En los hospitales 20 de Noviembre y Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, se realizó un estudio de Enero de 1981 a Enero de 1995, en 44 pacientes con MG (35 mujeres y 9 hombres) con un rango de edad de 13 a 56 años, a los cuales se les realizó timectomía, en 21 pacientes se les realizó plasmaféresis. La vía quirúrgica fue transesternal.

Se encontraron enfermedades asociadas en seis pacientes 13.6%, de los cuales cinco tuvieron hipotiroidismo (83.3%) y uno artritis reumatoide (16.6%). La duración de la enfermedad pretimectomía varió de 2-240 meses. El tiempo de estancia en UCI varió de 26 hasta 896 horas, el tiempo de intubación endotraqueal fue de 6 a 540 horas y el tiempo requerido de ventilación mecánica varió de 3 a 720 horas. Los requerimientos de piridostigmina pretimectomía variaron entre 180 a 960 mg/día, las necesidades posterior a la timectomía variaron de 0-720mg/día, con promedio de 263mgs/día. De estos 44 pacientes, 37 (84.09%) obtuvieron mejoría de la enfermedad después de la timectomía, manifestada como un estadio menor en la clasificación de Osseman, con un significativa reducción en los requerimientos de piridostigmina. Las complicaciones frecuentes fueron infección de vías respiratorias bajas (36.6%) y atelectasia (40.95). el reporte histopatológico del timo fue anormal; hiperplasia folicular en 40 pacientes (90.9%) y timoma en cuatro restantes (9%) [31].

En el Hospital General de México, se realizó un estudio de MG, timectomía y complicaciones respiratorias, con 15 pacientes de Enero de 1985 a Junio de 1994, se observó predominancia en el sexo femenino, existió mejoría clínica postquirúrgica, se disminuyó la dosis de bromuro de piridostigmina, hubo mejoría en el volumen corriente, capacidad vital y fuerza inspiratoria, con diferencia significativa entre las cifras pre y posttimectomía. Se presentaron dos complicaciones respiratorias de tipo infecciosas, la estirpe histológica frecuente fue hiperplasia tímica [32].

En otro estudio del Hospital General de México de 1985 a 1997, prospectivo donde se incluyeron 43 pacientes, las cuales recibieron plasmaféresis y sometidos a timectomía, la población del estudio fue de 38 mujeres (88.3%) y 5 hombres (11.6%), el promedio de evolución del padecimiento a la cirugía fue de 22.33 meses, el análisis estadístico observó reducción de la dosis de bromuro de piridostigmina, una mejoría del volumen corriente, de la capacidad vital y de la fuerza inspiratoria pre y posttimectomía, los días de estancia en UCIR fue de 5.6 días, con apoyo mecánico ventilatorio de 24 horas en promedio, el estirpe

histológico fue de hiperplasia tímica en 34 casos (79%), 2 casos de timo en involución, 3 con timoma maligno y 4 casos con timoma benigno [33].

En el Centro Médico 20 de Noviembre, México se llevo a cabo un estudio de Enero de 1988 a Enero de 1995 en 21 pacientes con MG generalizada (16 mujeres y 5 hombres) con edad promedio 25+-7años, a los que se les realizó plasmaféresis previo a timectomía, se compararon con grupo control, el resultado fue una estancia en UCI para el grupo control de 11+-10 días y el grupo tratado de 6+- 6 días; el tiempo de asistencia ventilatoria para el grupo control de 100+-149 horas y para el grupo tratado de 70+-136 horas ($p < 0.008$), las complicaciones fueron infección de vías respiratorias en 11 del grupo control y 3 del grupo tratado ($p < 0.008$), atelectasia en 11 del grupo control contra 8 del grupo tratado (< 0.53), crisis miasténica en 4 del grupo control y 1 del grupo tratado (< 0.34), además se presento para este grupo tratado menor requerimiento de piridostigmina ($p < 0.0006$) y mejores clínicas evaluadas a través de la clasificación de Osserman (0.0075) durante el postoperatorio. Se concluyo que el grupo tratado con plasmaféresis tuvo menos morbilidad en el posoperatorio inmediato y mediano [34]. En un centro nacional de la ciudad de México, se realizo un estudio retrospectivo de recambio plasmático terapéutico en diferentes entidades clínicas las cuales incluyeron Miastenia gravis, microangiopatía trombótica, polineuropatía y miscelaneos. El estudio curso un periodo de siete años de Julio de 1993 a Agosto de 2000.

Se estudiaron 28 pacientes con Miastenia gravis, 22 mujeres y 6 hombres, la edad media de 30 años (rango de 19-75 años), las variables estudiadas fueron la etapa clínica de acuerdo a la clasificación de Osserman, la necesidad de ventilación mecánica y capacidad vital (se considero remisión completa si se presentaba una mejoría en la capacidad vital de por lo menos el 50% del valor de la línea de base y el paciente podría ser retirado del ventilador mecánico si lo requería, una respuesta parcial era considerada si la capacidad vital mejoraba entre 25-50% del valor de la línea basal y si mejoraba la fuerza según escala 3, 4 y 5 de no alcanzar este criterio el tratamiento había fallado). Se requirió 30ml /kg para el recambio

plasmático y restitución con albúmina humana al 5% durante tres días consecutivos.

De acuerdo a la clasificación de Osserman, once (39%) pacientes estaban en etapa IIa, nueve (32%) en etapa IIb, cinco (18%) en etapa III y tres (11%) en etapa IV, seis pacientes requirieron ventilación mecánica. Se observó una remisión completa de la enfermedad en veinte pacientes (69%), seis una remisión parcial 21% [35].

En un análisis retrospectivo de 26 pacientes con miastenia gravis durante 1993 a 2002, sometidos a plasmaféresis en combinación con prednisona e inmunosopresores en fase aguda y crónica de la enfermedad y en un caso previo a timectomía se observó un impacto favorable a corto plazo de la mejoría de los síntomas así como una reducción de las dosis diarias de inhibidores de colinesterasa y de fármacos inmunosupresores [36].

La cirugía toracoscópica video asistida (VATS) ha proporcionado un nuevo acercamiento a timectomía. De Junio de 1993 a Diciembre de 1994, se realizó 8 timectomías mediante VATS, cuatro hombres y cuatro mujeres, con edades de 9 a 76 años, el promedio de estancia en la terapia fue de cinco días, un paciente requirió apoyo ventilatorio, considerándose como paciente de alto riesgo (síndrome de Down) el cual se complicó de neumonía y su estancia fue de 37 días. La mejoría clínica de MG fue observado después de un seguimiento de diez meses (rango de 2 a 21 meses). Tres de los ocho pacientes tenían timomas [37].

En un Hospital de Taipei, Taiwán, de Noviembre de 1996 a Octubre de 2003, se seleccionaron 29 pacientes con MG (18 mujeres y 11 hombres), entre 20-73 años, tratados con plasmaféresis previo a timectomía.

La duración promedio de síntomas antes de timectomía era de 1.5 años con un rango de 1 mes a 12 años. Todos habían recibido terapia anticolinesterasa. 13 pacientes recibieron previamente inmunosupresores (esteroides y azatioprina). La timectomía fue por vía transesternal. Fueron tratados con doble filtración de plasmaféresis de 2 a 5 sesiones consecutivas entre un periodo de 2 a 21 días, en promedio 3 sesiones. El rango de la duración de ventilación mecánica fue de 6 a 93 horas, con una mediana de 1 hora. La mediana de permanencia en UCI fue de

un día y la mediana de permanencia de hospital postoperatorio de 10 días, la estirpe histológica fue de 15 para timomas, 13 hiperplasia tímica y uno atrofia [38]. En un estudio realizado en el 2004, donde se evaluó la evolución clínica y farmacológica de pacientes con miastenia gravis timectomizados, se incluyeron 25 pacientes, 80% se clasificaron previos a timectomía como Osserman IIb y el 20% en estadio IIa. Se observó una mejoría funcional mínima al mes postquirúrgica (62.5% persistió como estadio IIb) y a los seis meses los pacientes se reclasificaron con 45.8% al estadio I, 33.5% al estadio IIa y 17.7% como IIb. Se reportó 76% hiperplasia tímica, con respecto al esquema terapéutico se observó que la timectomía permite reducir la dosis farmacológica, los días de estancia en cuidados intensivos fue de tres días, el 80% requirieron ventilación mecánica menos de 24hrs, el 12% de 24 a 48 horas y 8% restante más de 48horas, en este estudio se realizó plasmaféresis en 8 pacientes [39].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital General de México se realiza plasmaféresis a los pacientes con MG, ya sea previo a timectomía o con crisis miasténica. En nuestra unidad de Neumología ingresan pacientes referidos por el servicio de Neurología con diagnósticos de MG que se programan para timectomía como parte del tratamiento de esta enfermedad, en algunos pacientes se les programa plasmaféresis previo a la cirugía, en las cuales se vigila el postoperatorio, sin embargo desconocemos si hay diferencias en la evolución clínica de los pacientes que reciben plasmaféresis con los que no la reciben en el postoperatorio; por tal razón surge la pregunta fundamental si la plasmaféresis previa a timectomía puede mejorar la evolución clínica en pacientes de MG en comparación de aquellos pacientes que no recibieron plasmaféresis previa a timectomía.

JUSTIFICACION

El Hospital General de México, cuenta con estudios de timectomía y Miastenia Gravis las cuales evidencian adecuada evolución postquirúrgica, sin embargo no existen trabajos relacionados con el manejo de plasmaféresis previo a timectomía y resultado postquirúrgico en la unidad de Neumología. Dados los probables beneficios del uso de la plasmaféresis, consideramos conveniente la realización de este estudio primero para tener nuestra propia estadística y segundo determinar si hay diferencias en la evolución clínica de los pacientes en quienes se uso plasmaféresis previo a timectomía y en quienes no.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si hay diferencias en la evolución clínica de los pacientes con MG del servicio de Neumología del Hospital General de México con y sin uso de plasmaféresis previo a timectomía.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características demográficas y clínicas de importancia en la evolución de los pacientes con MG en los dos grupos de estudio (con y sin uso de plasmaféresis previo a timectomía).

Comparar la evolución clínica de los pacientes con MG del servicio de Neumología del Hospital General de México con y sin uso de plasmaféresis previa a timectomía.

HIPOTESIS:

La evolución clínica de los pacientes con MG y uso de plasmaféresis previo a timectomía será mas favorable que en los pacientes con MG sin uso de plasmaféresis previo a timectomía.

METODOLOGIA

Se trato de un estudio, observacional, descriptivo, analítico, comparativo y retrolectivo que incluyo expedientes de pacientes de sexo femenino y masculino con diagnóstico de MG por el servicio de Neurología con y sin plasmaféresis previo a timectomía misma que fue realizada en la unidad de Neumología del Hospital General de México durante el periodo comprendido entre el 1º Enero de 2000 a 31 de Mayo de 2007.

Todos los pacientes a quienes se administro plasmaféresis, ésta se realizó en las unidades de Banco de Sangre y Neurología del Hospital General de México, con el equipo Fenwal CS-3000-plus, 01800-229-83-71 de Baxter. El material utilizado durante el procedimiento fue solución de citrato de dextrosa con anticoagulación (ACD) y albúmina al 20 o 25% con solución fisiológica al 0.9% para la restitución del plasma extraído. Este equipo se conecto al catéter de Mahurkar con salida sérica para la plasmaféresis y otro de entrada para la solución coloide.

DESCRIPCION DE VARIABLES:

Se contemplaron las variables enlistadas a continuación en ambos grupos de estudio, las cuales incluyeron variables demográficas y variables de evolución clínica.

VARIABLE	CONCEPTO	UNIDAD DE MEDICION	TIPO DE VARIABLE
Edad	Número de años vividos hasta el momento del estudio	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Genero al que pertenece el individuo	Femenino 0 Masculino 1	Cualitativa nominal
Inicio de la enfermedad al diagnóstico	Del inicio de los síntomas al diagnóstico.	Meses	Cuantitativa continua
Tiempo del diagnóstico a la cirugía.	De la fecha del diagnóstico a la realización de la timectomía.	Meses	Cuantitativa continua
Clasificación de Osseman	De acuerdo al grado de afectación, clasificación emitida por el servicio de Neurología.	I: ocular IIa: leve IDB: Moderada. III: fulminante aguda. IV: grave tardía.	Cualitativa ordinal
Enfermedad asociada	Si presentaba una enfermedad autoinmune u otra asociada.	Ninguna Epilepsia Hipertiroidismo Hipotiroidismo Persistencia del conducto arterioso Esclerosis múltiple/Hipertiroidismo Enfermedad de Graves- Basedow HAS/DM T 2 Hipotiroidismo/Vitíligo Esquizofrenia	Cualitativa nominal
Anticuerpo antiacetilcolina	Presencia o ausencia de anticuerpos para acetilcolina	No se tomo: 0 Negativo: 1 Positivo: 2	Cualitativa nominal
Tomografía de tórax	Cambios en tino detectados por tomografía de tórax	Timo normal: 0 Aumento de volumen: 1	Cualitativa nominal
Estancia hospitalaria	Desde el ingreso a sala de hospitalización hasta su egreso.	Días	Cuantitativa continua
Complicación transoperatoria	Complicación durante el procedimiento quirúrgico.	Neumotórax derecho Neumotórax izquierdo Lesión vascular	Cualitativa nominal

		Depresión respiratoria posintubación	
Complicación postoperatoria	Complicaciones posteriores a la cirugía	Neumonía nosocomial Sangrado de herida quirúrgica Infección de herida quirúrgica Hemotórax derecho Dehiscencia e infección de herida quirúrgica Dehiscencia de herida quirúrgica Atelectasia Infección del catéter de Mahurkar Atelectasia/postparo cardiorespiratorio Hemoneumotórax derecho Parocardiorespiratorio Enfisema subcutáneo Derrame pleural	Cualitativa nominal
Estancia en UCIR	Días de estancia desde su ingreso a la UCIR hasta su egreso.	Días	Cuantitativa continua
Ventilación mecánica	Uso de ventilación mecánica postquirúrgica	No: 0 Si:1	Cualitativa nominal
Manejo ventilatorio	Horas de ventilación mecánica postquirúrgica	Horas	Cuantitativa continua
Reintubación	Intubación posterior a una extubación	No: 0 Si: 1	Cualitativa nominal
Sonda pleural	Tiempo de uso de sonda pleural	Días	Cuantitativa continua
Crisis miasténica	Crisis miasténica en el posquirúrgico	No: 0 Si: 1	Cualitativa nominal
Crisis colinérgica	Crisis colinérgica posquirúrgica	No: 0 Si:1	Cualitativa nominal
Defunción	Pérdida de la vida	No: 0 Si: 1	Cualitativa nominal
Causa de defunción	Causa clínica	Encefalopatía anóxica isquémica Parocardiorespiratorio/crisis miasténica:	Cualitativa nominal
Dosis de piridostigmina prequirúrgica	Dosis diaria del fármaco	Miligramos en 24 hrs	Cuantitativa
Dosis de piridostigmina postquirúrgica	Dosis diaria del fármaco	Miligramos en 24 hrs	Cuantitativa

Dosis de prednisona prequirúrgica	Dosis diaria del fármaco	Miligramos en 24 hrs	Cuantitativa
Dosis de prednisona postquirúrgica	Dosis diaria del fármaco	Miligramos en 24 hrs	Cuantitativa
Dosis de azatioprina prequirúrgica	Dosis diaria del fármaco	Miligramos en 24 hrs	Cuantitativa
Dosis de azatioprina postquirúrgica	Dosis diaria del fármaco	Miligramos en 24 hrs	Cuantitativa
Estancia hospitalaria prequirúrgica	Días de estancia hospitalaria desde el ingreso hasta la cirugía	Días	Cuantitativa
Estancia hospitalaria Posquirúrgica	Días de estancia hospitalaria desde la cirugía hasta el egreso	Días	Cuantitativa
Diagnóstico histológico	A todos los pacientes a los que se les realizó timectomía.	Hiperplasia tímica Hiperplasia folicular Restos tímicos Hiperplasia difusa Sin alteraciones Timoma tipo AB Timolipoma: Timoma epitelial:	Cualitativa nominal
Vía de catéter Mahurkar	Vía de colocación de catéter Mahurkar (subclavia o yugular).	Subclavia derecha Subclavia izquierda Yugular derecha Yugular izquierda	Cualitativa nominal
Complicación de catéter Mahurkar	Si se presentó complicación durante la colocación o posterior	Neumotórax Hemotórax Infección Ninguna	Cualitativa nominal
Número de plasmaféresis	Número de sesiones de plasmaféresis realizadas a	Número de sesiones	Cuantitativa continua
Volumen de plasma extraído	Volumen total de plasmaféresis.	Mililitros	Cuantitativa continua
Complicación durante la plasmaféresis	Reacción adversa durante la sesión de plasmaféresis.	Parestesia Mareo Catéter disfuncional No	Cualitativa nominal

Revisión de expediente clínico del 1º Enero de 2000 al 31 de Mayo de 2007. Todos los pacientes fueron procedentes de Neurología clínica donde se les documentó el diagnóstico y clasificación mediante protocolo establecido para MG en dicha unidad.

Se revisaron expedientes de los archivos de Neumología, Neurología (archivo clínico y archivo de plasmaféresis) y banco de sangre (archivo de plasmaféresis).

Se diseñó una hoja de recolección de datos. Posteriormente los datos fueron vaciados en una base de datos para su posterior análisis.

ASPECTOS ETICOS:

Al tratarse de un estudio observacional y basado en la revisión de expedientes clínicos según la ley general de salud para la investigación en seres humanos se trata de un estudio con riesgo menor al mínimo por lo que no requiere carta de consentimiento informado.

FACTIBILIDAD:

Recursos humanos: Personal de archivos de Neumología, Neurología y banco de sangre. Asesores clínicos (Neurología, Neumología) y asesor de metodología y bioestadística. Médico residente de tercer año de Neumología.

Recursos físicos: Archivo de la unidad de neumología, archivo de la unidad de neurología, archivo de la unidad de banco de sangre, formatos para la recolección de datos, sala de cómputo con paquetes básicos para revisión bibliográfica de estudios nacionales e internacionales así como software estadístico (SPSS 12.0)

A

RESULTADOS:

Inicialmente se mostrara la estadística descriptiva (tablas de frecuencias para variables cualitativas y medidas de tendencia central para las variables cuantitativas) para los 35 pacientes incluidos en el estudio con y sin plasmaféresis previo a timentomía.

Plasmaféresis

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Valido No	13	37.1	37.1	37.1
Si	22	62.9	62.9	100.0
Total	35	100.0	100.0	

Tabla 1. Frecuencia de pacientes con y sin plasmaféresis previo a timentomía.

En la tabla 1 se observa que el 37.1% de los 35 pacientes incluidos en el estudio no recibieron plasmaféresis y que el 62.9% si recibieron plasmaféresis previo a timentomía.

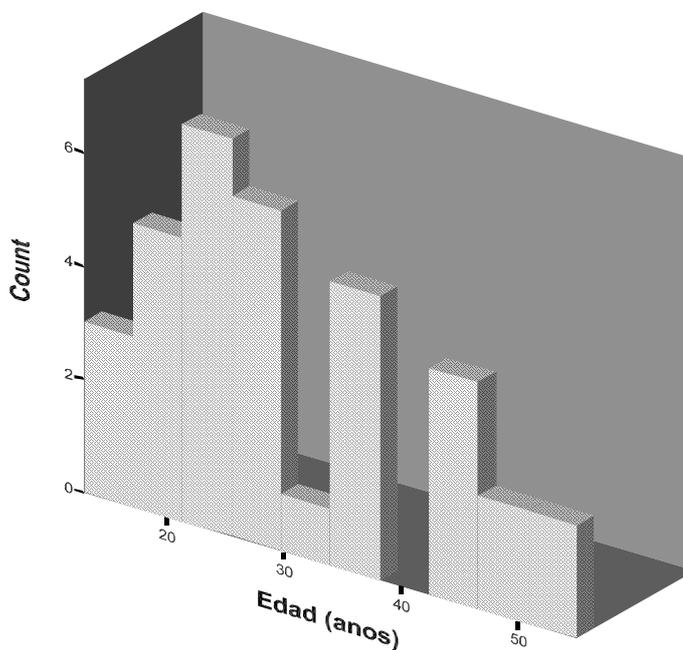


Figura 1. Distribución de la edad en los 35 pacientes estudiados.

En la figura 1 se confirma que en los pacientes con MG hay una distribución bimodal de la edad, tal como se ha reportado en estudios previos, en esta gráfica se muestra solo un pico entre los 20 y 30 años de edad.

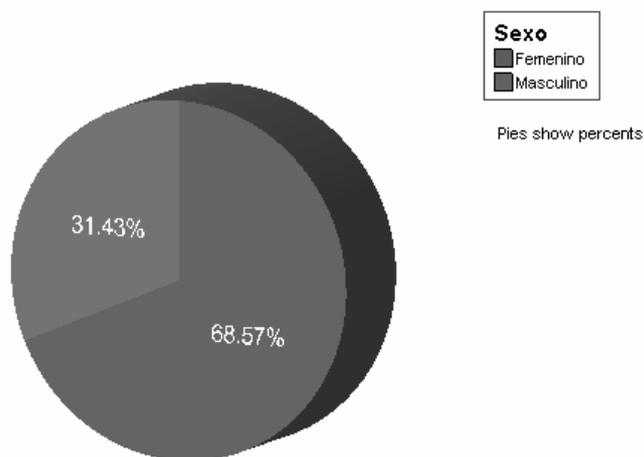


Figura 2. Frecuencia de la variable sexo en todo el grupo de pacientes estudiados.

En la figura 2 se observa que el 68.57% de los pacientes incluidos en el estudio correspondían al sexo femenino y el 31.43% al sexo masculino.

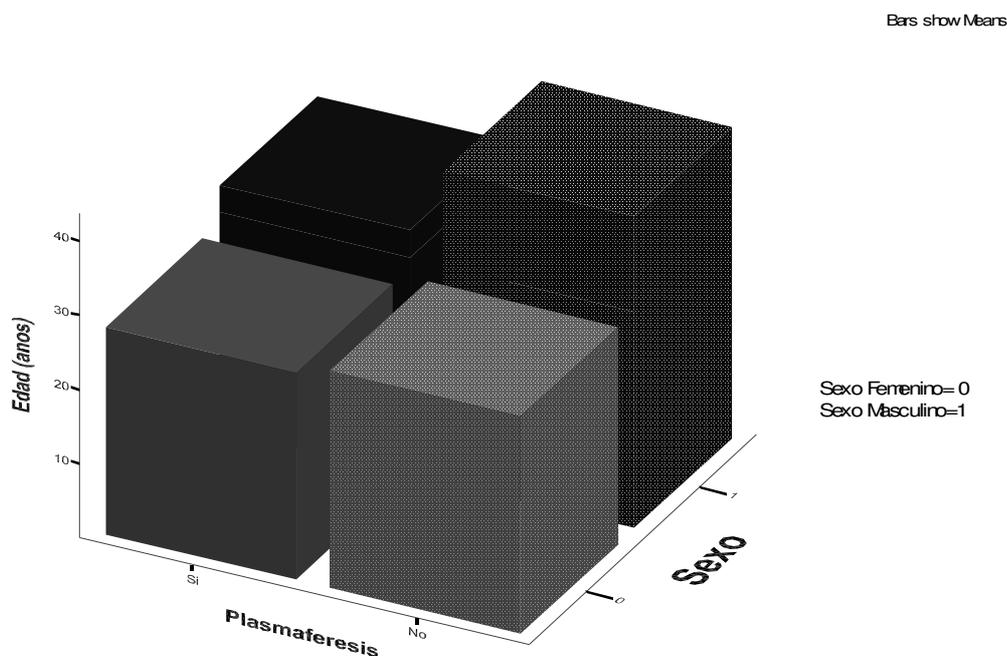


Figura 3. Se muestra la proporción de pacientes que corresponden al sexo femenino en color claro y al sexo masculino en color fuerte. Los pacientes que recibieron plasmaféresis previo a timectomía se muestran en color sólido y los que no la recibieron se muestran en color matizado.

En la figura 3 se observa que el sexo masculino predomina en el grupo de mayor edad en ambos grupos, con y sin plasmaféresis.

Estadística descriptiva

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Inicio de la enfermedad al diagnóstico (meses)	35	1	168	14.43	31.486
Tiempo del diagnóstico a la cirugía (meses)	35	1	216	23.54	43.616
Valido N (listwise)	35				

Tabla 2. Estadística descriptiva del inicio de la enfermedad al diagnóstico y del tiempo del diagnóstico a la cirugía.

En la tabla 2 se observa que el promedio de tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico en los 35 pacientes fue de 14.43 meses y el promedio de tiempo del diagnóstico a la cirugía fue de 23.54 meses.

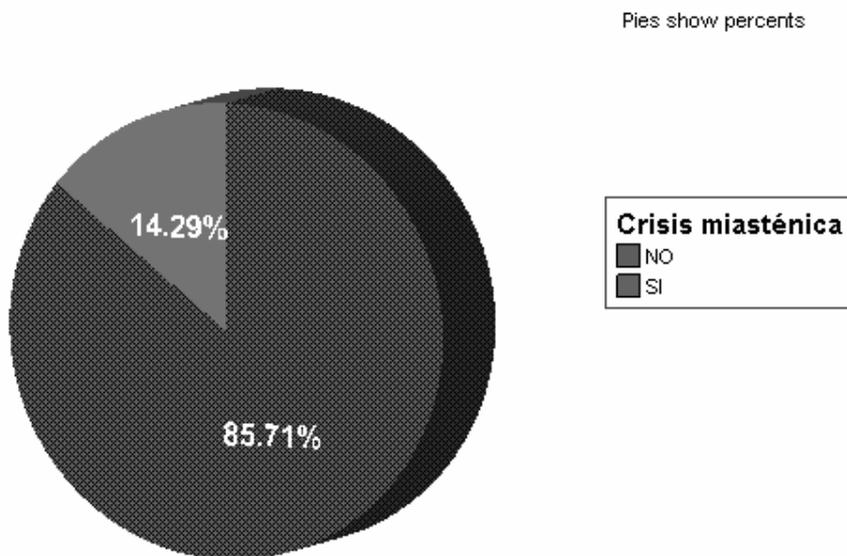


Figura 4. Porcentaje de los 35 pacientes que presentaron crisis miasténica. En color negro los pacientes que no presentaron crisis miasténica y en color gris los que si presentaron crisis miasténica.

En la figura 4 se observa que el 85.71% de los 35 pacientes estudiados no presentaron crisis miasténica y el 14.29 si la presentaron.

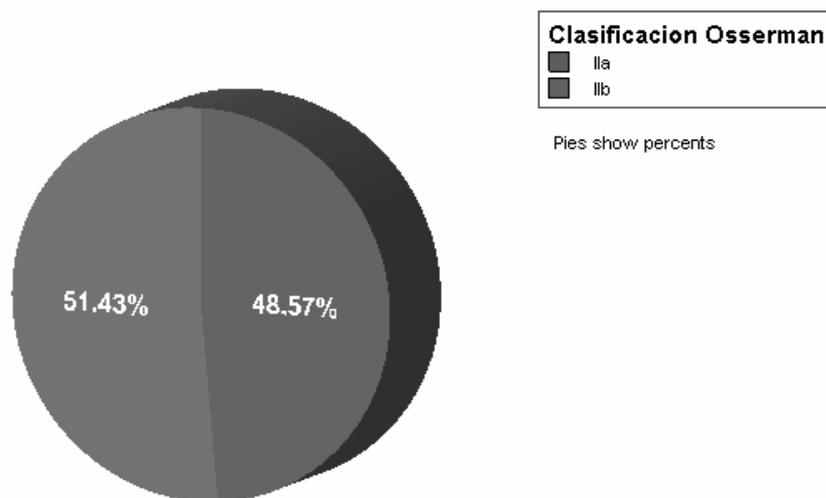


Figura 5. Frecuencia de pacientes según Clasificación de Osserman.

Se observa que en el grupo total de pacientes (35) con MG había una proporción muy semejante entre aquellos que se encontraban con clasificación IIa y IIb de Osserman. En el grupo de estudio no se observaron pacientes con clasificación I, III y IV de Osserman.

Enfermedad asociada

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Valido	Enfermedad de Graves- Basedow	1	2.9	2.9	2.9
	Epilepsia	1	2.9	2.9	5.7
	Esclerosis múltiple/Hipertiroidismo	1	2.9	2.9	8.6
	Esquizofrenia	1	2.9	2.9	11.4
	HAS/ DM T 2	1	2.9	2.9	14.3
	Hipertiroidismo	1	2.9	2.9	17.1
	Hipotiroidismo	1	2.9	2.9	20.0
	Hipotiroidismo/vitiligo	1	2.9	2.9	22.9
	No	26	74.3	74.3	97.1
	Persistencia del conducto arterioso	1	2.9	2.9	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

Tabla 3. Enfermedad asociada a MG en los 35 pacientes estudiados.

En la tabla 3 se observa que el 74.3% de los 35 pacientes estudiados no presento enfermedad asociada. Sin embargo se observa que la enfermedad más frecuente asociada a MG en este grupo fueron aquellas que involucran glándula tiroides (Hipotiroidismo e Hipertiroidismo).

Anticuerpo contra el receptor de acetilcolina

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Valido	Negativo	10	28.6	28.6	28.6
	No se tomo	2	5.7	5.7	34.3
	Positivo	23	65.7	65.7	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

Tabla 4. Frecuencia de pacientes de acuerdo al resultado de determinación de anticuerpos de receptor de acetilcolina.

En la tabla 4 se observa que en el 5.7% de los 35 pacientes no se realizo determinación de anticuerpos de receptor de acetilcolina. El 65.7% de los 35 pacientes presentaron anticuerpos positivos y el 28.6 no presentaron anticuerpos del receptor de acetilcolina.

TAC de tórax.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Valido 1	8	22.9	22.9	22.9
0	27	77.1	77.1	100.0
Total	35	100.0	100.0	

Tabla 5. Frecuencia de pacientes de acuerdo a resultado de Tomografía de tórax.

En la tabla 5 se observa que en la TAC de tórax el 77.1% no reporto alteraciones y el 22.9% reporto aumento de volumen o hiperplasia de timo.

Diagnostico histológico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Valido Hiperplasia difusa	1	2.9	2.9	2.9
Hiperplasia folicular	3	8.6	8.6	11.4
Hiperplasia tímica	25	71.4	71.4	82.9
Restos tímicos	2	5.7	5.7	88.6
Sin alteraciones	1	2.9	2.9	91.4
Timolipoma	1	2.9	2.9	94.3
Timoma epitelial	1	2.9	2.9	97.1
Timoma tipo AB	1	2.9	2.9	100.0
Total	35	100.0	100.0	

Tabla 6. Diagnóstico histológico más frecuente en el grupo de 35 pacientes estudiados.

El diagnóstico histológico más frecuente (71.4%) fue el de hiperplasia tímica, seguido por la hiperplasia folicular (8.6%) y restos tímicos (5.7%).

A continuación se muestran la estadística descriptiva de variables específicas del grupo que recibió plasmaféresis.

Vía de catéter Mahurkar

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Valido	Subclavia derecha	20	90.9	90.9	90.9
	Subclavia izquierda	2	9.1	9.1	100.0
	Total	22	100.0	100.0	

Tabla 7. Frecuencia de pacientes según vía de acceso de catéter Mahurkar.

En la tabla 7 se observa que la vía de acceso más frecuente en los 22 pacientes que recibieron plasmaféresis fue la subclavia derecha con un 90.9%. Mientras que solo en el 9.1% fue por la subclavia izquierda.

Complicación de plasmaféresis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Valido	Alteraciones del catéter	1	4.5	4.5	4.5
	Mareo	1	4.5	4.5	9.1
	No	18	81.8	81.8	90.9
	Parestesias	2	9.1	9.1	100.0
	Total	22	100.0	100.0	

Tabla 8. Frecuencia de complicaciones asociadas a plasmaféresis.

En la tabla 8 se observa que el 81.8% de los 22 pacientes que recibieron plasmaféresis no tuvieron complicaciones asociadas a ésta, sin embargo en los que presentaron complicaciones, la más frecuente fue parestesias con un 9.1% seguido de alteraciones del catéter y mareo con un 4.5% cada una.

Complicación del catéter

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Valido	Disfunción/Recolocación	1	4.5	4.5	4.5
	Infección	2	9.1	9.1	13.6
	Ninguna	19	86.4	86.4	100.0
	Total	22	100.0	100.0	

Tabla 9. Frecuencia de complicaciones asociadas al catéter.

En la tabla 9 se observa que 86.4% de los 22 pacientes con plasmaféresis no presentaron complicaciones asociadas al catéter, sin embargo en aquellos que presentaron complicaciones, la más frecuente fue infección con un 9.1% seguido de disfunción del catéter con un 4.5%.

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Numero de plasmaferesis (sesiones)	22	1	4	2.18	.853
1er. Recambio(mL)	22	1050	3000	2125.00	565.843
2o recambio (mL)	22	0	3000	1788.64	893.086
3er. Recambio (mL)	22	0	2000	327.27	713.263
4o Recambio (mL)	22	0	2000	250.00	645.682
Volumen total (mL)	22	2000	8000	4490.91	1778.619
Valid N (listwise)	22				

Tabla 10. Estadística descriptiva de número sesiones y volumen extraído por cada sesión.

En la tabla 10 se observa que el promedio de sesiones de plasmaféresis en los 22 pacientes fue de 2.18 sesiones. El promedio total de volumen extraído fue de 4490 mL.

Una vez que se obtuvo la estadística descriptiva se procedió a realizar la estadística analítica para determinar si había diferencias en las variables de estudio entre el grupo de pacientes que recibió plasmaféresis previo a timentomía y aquellos pacientes que no la recibieron.

Para el caso de las variables numéricas se realizó prueba T de student para muestras independientes aplicando fórmula de varianzas iguales o varianzas diferentes a según el estadístico de Levene.

Estadística de grupo

	Plasmaféresis	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Estancia hospitalaria (días)	Si	22	22.55	9.889	2.108
	No	13	17.00	8.515	2.362
Estancia en UCIR (días)	Si	22	5.09	4.471	.953
	No	13	2.77	1.301	.361
Manejo ventilatorio (horas)	Si	22	45.00	95.602	20.382
	No	13	11.08	20.471	5.678
Permanencia de sonda pleural (días)	Si	22	3.50	5.325	1.135
	No	13	2.08	3.121	.866
Dosis de piridostigmina prequirúrgica/día	Si	22	261.82	68.148	14.529
	No	13	166.15	55.609	15.423
Dosis de piridostigmina postquirúrgica/día	Si	22	219.55	38.604	8.230
	No	13	159.23	53.923	14.956
Prednisona prequirúrgica/día	Si	22	6.14	10.903	2.325
	No	13	3.08	7.511	2.083
Azatioprina prequirúrgica/día	Si	22	20.45	42.001	8.955
	No	13	15.38	37.553	10.415
Prednisona postquirúrgica/día	Si	22	8.64	15.825	3.374
	No	13	5.38	14.500	4.022
Azatioprina postquirúrgica/día	Si	22	20.45	42.001	8.955
	No	13	7.69	18.777	5.208
Estancia de ingreso de hospitalización a cirugía (días)	Si	22	10.09	8.949	1.908
	No	13	8.38	8.191	2.272
Estancia desde la cirugía al egreso hospitalario (días)	Si	22	12.45	6.330	1.350
	No	13	8.62	3.863	1.071

Tabla 11. Estadística descriptiva de las variables a comparara en ambos grupos de estudio, con y sin plasmaféresis.

En la tabla 11 se observa que el promedio de estancia hospitalaria en el grupo de plasmaféresis fue de 22.55 días y en el grupo sin plasmaféresis fue de 17días. El

promedio de días de estancia en UCIR en el grupo de plasmaféresis fue de 5.09 y en el grupo sin plasmaféresis fue de 2.77.

El promedio de horas de ventilación mecánica en el grupo de plasmaféresis fue de 45.00 y en el grupo sin plasmaféresis fue de 11.08.

El promedio de días en la permanencia de sonda pleural para el grupo de plasmaféresis fue de 3.50 y para el grupo sin plasmaféresis de 2.08.

El promedio de dosis de piridostimina prequirúrgica para el grupo de plasmaféresis fue de 261.82 y para el grupo sin plasmaféresis de 166.15.

El promedio de dosis de piridostigmina postquirúrgica para el grupo de plasmaféresis fue de 219.55 y para el grupo sin plasmaféresis de 159.23.

El promedio de dosis de prednisona prequirúrgica para el grupo de plasmaféresis fue de 6.14 y para el grupo sin plasmaféresis de 3.08.

El promedio de dosis de prednisona postquirúrgica para el grupo de plasmaféresis fue de 8.64 y para el grupo sin plasmaféresis de 5.38.

El promedio de dosis de azatioprina prequirúrgica para el grupo de plasmaféresis fue de 20.45 y para el grupo sin plasmaféresis de 15.38.

El promedio de dosis de azatioprina postquirúrgica para el grupo de plasmaféresis fue de 20.45 y para el grupo sin plasmaféresis de 7.69

El promedio de estancia de días del ingreso a cirugía en el grupo de plasmaféresis fue de 10.09 y para el grupo sin plasmaféresis de 8.38.

El promedio de estancia de días de la cirugía al egreso hospitalaria para el grupo de plasmaféresis fue de 12.45 y para el grupo sin plasmaféresis de 8.62.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Estancia hospitalaria (días)	Equal variances assumed	2.408	.130	1.684	33	.102	5.545	3.293	-1.153	12.244
	Equal variances not assumed			1.752	28.431	.091	5.545	3.166	-935	12.026
Estancia en UCIR (días)	Equal variances assumed	9.430	.004	1.817	33	.078	2.322	1.278	-278	4.921
	Equal variances not assumed			2.278	26.496	.031	2.322	1.019	.228	4.415
Manejo ventilatorio (horas)	Equal variances assumed	7.919	.008	1.255	33	.218	33.923	27.026	-21.062	88.908
	Equal variances not assumed			1.603	24.131	.122	33.923	21.158	-9.733	77.579
Permanencia de sonda pleural (días)	Equal variances assumed	1.694	.202	.876	33	.388	1.423	1.625	-1.884	4.730
	Equal variances not assumed			.997	32.998	.326	1.423	1.428	-1.482	4.328
Dosis de piridostigmina prequirúrgica/día	Equal variances assumed	2.041	.163	4.281	33	.000	95.664	22.345	50.204	141.125
	Equal variances not assumed			4.515	29.482	.000	95.664	21.189	52.359	138.970
Dosis de piridostigmina postquirúrgica/día	Equal variances assumed	.256	.616	3.850	33	.001	60.315	15.667	28.440	92.189
	Equal variances not assumed			3.533	19.355	.002	60.315	17.071	24.630	96.000
Prednisona prequirúrgica/día	Equal variances assumed	2.312	.138	.892	33	.379	3.059	3.431	-3.920	10.039
	Equal variances not assumed			.980	32.074	.334	3.059	3.121	-3.298	9.417
Azatioprina prequirúrgica/día	Equal variances assumed	.362	.552	.358	33	.722	5.070	14.147	-23.712	33.852
	Equal variances not assumed			.369	27.660	.715	5.070	13.736	-23.082	33.222
Prednisona postquirúrgica/día	Equal variances assumed	.524	.474	.605	33	.549	3.252	5.372	-7.678	14.181
	Equal variances not assumed			.619	27.151	.541	3.252	5.249	-7.516	14.020
Azatioprina postquirúrgica/día	Equal variances assumed	5.456	.026	1.032	33	.310	12.762	12.372	-12.409	37.933
	Equal variances not assumed			1.232	31.335	.227	12.762	10.359	-8.356	33.880
Estancia de ingreso de hospitalización a cirugía (días)	Equal variances assumed	1.334	.256	.562	33	.578	1.706	3.037	-4.472	7.885
	Equal variances not assumed			.575	27.174	.570	1.706	2.967	-4.379	7.792
Estancia desde la cirugía al egreso hospitalario (días)	Equal variances assumed	1.601	.215	1.973	33	.057	3.839	1.945	-.119	7.797
	Equal variances not assumed			2.228	32.925	.033	3.839	1.723	.333	7.345

Tabla 12. Prueba Levene para igualdad de varianzas y prueba T para diferencia de medias de las variables de estudio en los grupos con y sin plasmaferesis previo a timectomía.

En la tabla 12 se observa que en las variables estancia en UCIR, manejo ventilatorio y dosis de azatioprina se puede asumir igualdad de varianzas según prueba de Levene. Para el resto de variables la prueba T a interpretar es aquella en la que no se asume igualdad de varianzas.

Se observa que hay diferencias significativas en dosis de piridostigmina pre y postquirúrgica y estancia desde la cirugía al egreso en los grupos de estudio. De

acuerdo a la estadística descriptiva de la tabla previa podemos observar que la dosis de piridostigmina pre y postquirúrgica fue mayor en los pacientes que recibieron plasmaféresis previo a timentomía y que los días de estancia hospitalaria desde la cirugía al egreso fueron mayores en el grupo de pacientes que recibió plasmaféresis previo a timentomía.

Para determinar si existían diferencias significativas entre los dos grupos en las variables cualitativas, se realizó prueba de X^2 o prueba exacta de Fisher. Sin embargo no se observó diferencia significativa estadísticamente en las variables. A continuación se muestran las tablas de frecuencias cruzadas para las variables cualitativas.

Crosstab

Conteo

		Plasmaféresis		Total
		No	Si	
Complicación transoperatoria	Depresión respiratoria postintubación	1	0	1
	Lesión vascular	0	1	1
	Neumotórax derecho	4	8	12
	Neumotórax izquierdo	0	1	1
	No	8	12	20
Total		13	22	35

Tabla 13. Tabla cruzada de frecuencias para complicación transoperatoria en ambos grupos de estudio.

En la tabla 13 se observa que 5 de los 13 pacientes sin plasmaféresis presentaron complicaciones, mientras que 10 de 22 pacientes con plasmaféresis presentaron complicaciones.

Crosstab

Conteo

		Plasmaféresis		Total
		No	Si	
Reintubación	0	13	20	33
	1	0	2	2
Total		13	22	35

Tabla 14. Tabla cruzada de frecuencias para reintubación en ambos grupos de estudio.

En la tabla 14 se observa que 2 pacientes con plasmaféresis previo a timectomía ameritaron reintubación, mientras que ninguno de los pacientes sin plasmaféresis lo requirió.

Crosstab

Conteo

		Plasmaféresis		Total
		No	Si	
Complicación postquirúrgica	Atelectasia	0	1	1
	Atelectasia/paro cardiorespiratorio	0	1	1
	Dehiscencia de herida quirúrgica	0	1	1
	Dehiscencia e infección de herida quirúrgica	1	1	2
	Derrame pleural bilateral mínimo	1	0	1
	Enfisema subcutáneo	1	0	1
	Hemoneumotorax derecho	1	0	1
	Hemotórax derecho	0	1	1
	Infección de herida quirúrgica	0	1	1
	Infección por catéter Mahurkar	0	1	1
	Neumonía nosocomial	0	2	2
	No	8	12	20
	Sangrado de herida quirúrgica	0	1	1
	Parocardiorespiratori o/crisis miasténica.	1	0	1
	Total	13	22	35

Tabla 15. Tabla cruzada para complicaciones postquirúrgicas en los dos grupos de pacientes.

En la tabla 15 se observa que 5 de 13 pacientes sin plamaféresis presentaron complicaciones postquirúrgicas, mientras que 10 de 22 pacientes con plasmaféresis presentaron este tipo de complicaciones.

Crosstab

Conteo

		Plasmaféresis		Total
		No	Si	
Ventilación	0	8	14	22
	1	5	8	13
Total		13	22	35

Tabla 16: tabla cruzada para ventilación mecánica en los grupos de pacientes.

En la tabla 16 se observa que 5 de 13 pacientes sin plasmaféresis requirieron ventilación mecánica, mientras que 8 de 22 pacientes requirieron de ventilación mecánica.

Crosstab

Conteo

		No	Si	
Crisis miasténica	0	12	18	30
	1	1	4	5
Total		13	22	35

Tabla 17: tabla cruzada de crisis miasténica postquirúrgica en los dos grupos de pacientes.

En la tabla 17 se observa que 1 paciente de 13 presentó crisis miasténica en pacientes sin plasmaféresis y 4 de 22 pacientes de los que recibieron plasmaféresis.

Crosstab

Conteo

	Plasmaféresis		Total
	No	Si	
Crisis colinérgica	0	1	1
Total	13	22	35

Tabla 18: tabla cruzada para pacientes que presentaron crisis colinérgica postquirúrgica en los dos grupos de pacientes.

En la tabla 18 se observa que 1 de 13 pacientes del grupo sin plasmaféresis presentó crisis colinérgica y ningún paciente del grupo de plasmaféresis la presentó.

Crosstab

Conteo

	Plasmaféresis		Total
	No	Si	
Defunción	0	1	1
Total	13	22	35

Tabla 19: tabla cruzada para pacientes que presentaron defunción en ambos grupos de pacientes.

En la tabla 19 se observa que 1 de 13 pacientes sin plasmaféresis falleció y 1 de 22 pacientes del grupo de plasmaféresis falleció

Crosstab

Conteo		Plasmaferesis		Total
		No	Si	
Causa de defunción (clínica)	Encefalopatía anóxica isquémica /crisis miasténica (Causa clínica)	0	1	1
	No	12	21	33
	Parocardiorespiratorio /crisis miasténica (Causa clínica)	1	0	1
Total		13	22	35

Tabla 20: tabla cruzada para causas de defunción en ambos grupos de pacientes.

En la tabla 20 se observa 1 caso de fallecimiento (encefalopatía anóxica isquémica) como causa clínica de 22 pacientes que recibieron plasmaféresis y 1 caso presento parocardiorespiratorio secundario a crisis miasténica como causa clínica de fallecimiento en el grupo que no recibió plasmaféresis

Crosstab

Conteo		Plasmaféresis		Total
		No	Si	
Diagnostico histológico	Hiperplasia difusa	1	0	1
	Hiperplasia folicular	2	1	3
	Hiperplasia tímica	7	18	25
	Restos tímicos	1	1	2
	Sin alteraciones	0	1	1
	Timolipoma	1	0	1
	Timoma epitelial	1	0	1
	Timoma tipo AB	0	1	1
Total		13	22	35

Tabla 21: Tabla cruzada para diagnóstico histológico en 35 pacientes de ambos grupos.

Tabla 21 demuestra que la hiperplasia tímica se presento en 25 casos de 35 pacientes de MG, 18 casos del grupo que recibió plasmaféresis y 7 del grupo control.

DISCUSION:

La MG es una de las enfermedades autoimune mejor estudiadas, como parte de su patogenia se ha implicado al timo como inductor inmunológico. La timectomía constituye una alternativa terapéutica y ofrece la posibilidad de un efecto beneficioso a largo plazo, y disminuye o elimina en algunos casos la necesidad de tratamiento medico continuo [39-40-41].

La plasmaféresis es una técnica terapéutica para remover de la sangre anticuerpos implicados en la enfermedad, diversos estudios han observado el beneficio cuando se indica previa a timectomía [30-31-33-34-38].

En este estudio se incluyeron 35 pacientes con timectomía, donde se incluyeron dos grupos, 22 pacientes recibieron plasmaféresis previo a timectomía (62.9%) y 13 pacientes fue el grupo control que no recibió plasmaféresis (37.1%), del total de pacientes 68.57% correspondió al sexo femenino y 31.43% al masculino, 51.43% correspondió al tipo IIa de la clasificación de Osserman y 48.57% IIb.

Se ha documentado que la MG tiene dos episodios de presentación una en edad productiva y otra en el adulto mayor, nuestro estudio muestra una meseta entre 20 y 30 años, que pudiera corresponder al primer pico de presentación, además se encuentra dentro de la edad productiva, así como del predominio del género femenino tal como se ha reportado en la literatura (Fig. 1).

La MG puede pasar desapercibida por facultativos no expertos, e incluso se ha informado que la enfermedad se diagnóstica después de uno a dos años de inicio de los síntomas [17], en este estudio el promedio de tiempo de la aparición de los síntomas al diagnóstico fue de 14.43 meses de la población global del estudio, es probable que este retraso en el diagnóstico repercuta en la evolución clínica de estos pacientes que se ingresan con deterioro importante de esta enfermedad. Ha sido controversial el momento de indicar timectomía, se ha documentado que en los pacientes con pobre respuesta al manejo terapéutico de primera línea así como esteroides e inmunosupresores la opción es la timectomía. En nuestro hospital no hay estudios que evalúen si el retraso en programar timectomía de pacientes con pobre respuesta al tratamiento repercuta en la enfermedad y si la cirugía temprana sea la mejor opción. De nuestra población de estudio el

promedio de tiempo del diagnóstico de MG a la fecha de la timectomía fue de 23.54 meses la cual coincide con algunas series [33].

La MG puede asociarse a otros desórdenes autoinmunitarios, en este estudio encontramos una asociación a enfermedad endocrina, sobre todo asociado tiroides (hipotiroidismo e hipertiroidismo) y diabetes mellitus, mientras que en un 74.3% no se encontró ninguna enfermedad asociada.

Parte del protocolo para el diagnóstico de MG son los paraclínicos séricos y de gabinete, dentro de ellos los anticuerpos positivos contra receptores de acetilcolina se han reportado hasta en 85% de los casos, en 15% de la población no se detectan anticuerpos, este grupo ha sido denominado como MG seronegativo [17], el reporte de este grupo de pacientes seronegativos no excluye el diagnóstico, ni para el manejo terapéutico; se ha relacionado a anticuerpo diferente (anticuerpo contra la cinasa mioespecífica "MuSK"). La concentración medida de anticuerpos no corresponde de manera exacta con la gravedad de la enfermedad, sin embargo, en un paciente dado la disminución del valor de anticuerpos inducida por el tratamiento, como en la plasmaféresis puede reducir la titulación de anticuerpos séricos en cerca de el 50% y suele relacionar a mejoría clínica [27]. En nuestro estudio encontramos que 65.7% (23/35) de los pacientes presentaron anticuerpos positivos y 28.6 % (10/35) fueron negativos, lo que corrobora el predominio de anticuerpos positivos para esta enfermedad. En nuestro estudio no fue posible obtener la concentración medida del anticuerpo y consideramos que se puede plantear un estudio para determinar niveles de anticuerpos previo a timectomía y posterior a cirugía para evaluar si existe alguna correlación clínica.

La TAC de tórax ha tenido utilidad en detectar la presencia de anomalías mediastinales que sugieren alguna neoplasia como timoma, la TAC helicoidal tiene una sensibilidad alta en evidenciar timoma sin embargo por las estructuras adyacentes en pacientes jóvenes puede ser difícil en ocasiones determinar la presencia de hiperplasia tímica [21]. En este estudio se realizaron tomografía axial computarizada en todos los pacientes, los hallazgos encontrados fueron 77.1% sin alteraciones y el 22.9% como probable timoma o hiperplasia tímica, en dos casos

coincidieron con el reporte tomográfico de timoma (timoma eipitelial y timoma tipo AB).

Todos los pacientes que ingresaron a nuestra unidad provenían del servicio de neurología con el diagnóstico de MG, durante su estancia hospitalaria los pacientes que recibieron plasmaféresis se les programó sesiones de acuerdo con los recursos disponibles. En este estudio el promedio de estancia hospitalaria fue mayor para los pacientes que recibieron plasmaféresis de 22.55 días versus el grupo control de 17 días, esto se explica porque en los pacientes que reciben plasmaféresis las sesiones se realizan generalmente de dos a tres días previo a la cirugía así como otros factores (reprogramación de la sesión por falta de algunos insumos o reprogramación de la cirugía para ambos grupos del estudio). Para aclarar este dato se encontró que del ingreso de hospitalización a la timectomía, la estancia promedio fue de 10.09 días para el grupo tratado y 8.38 días para el grupo control, igualmente se cuantificaron los días desde que se le realizó la cirugía al egreso con un promedio en el grupo de plasmaféresis y en el grupo control 12.45 días/8.62 días respectivamente, lo que hubo diferencia estadística significativa ($p < 0.05$), ver tabla 12.

El promedio de días de estancia en UCIR para el grupo que recibió plasmaféresis fue de 5.09 días y en el grupo que no recibió el recambio plasmático de 2.77 días. En relación a la ventilación mecánica se observó predominio de este grupo tratado con un promedio de horas de ventilación de 45 horas a 11.08 horas para el grupo control. La explicación de la estancia en el grupo tratado se debe a mayor morbilidad y no correlaciona a las series presentadas previamente en la que reportan menor estancia en UCIR y menores horas de ventilación mecánica [30-38]. Dos pacientes se reintubaron prolongándose la ventilación mecánica, esta eventualidad fue por crisis miasténica en ambos pacientes.

En relación a la timectomía, durante el procedimiento puede presentarse lesión pleural inadvertida, por lo que se procede a drenar la cavidad pleural mediante sonda pleural [42], sin embargo pueden presentarse otras complicaciones (lesión vascular, difícil resección del timo por adherencias, etc.) en nuestro estudio las complicaciones transoperatorias fueron 13 pacientes con neumotórax, 9 para

pacientes que recibieron plasmaféresis y 4 para el grupo control, 1 paciente con lesión vascular en la mamaria interna la cual se reparo sin problemas, este caso correspondió al grupo tratado y 1 paciente del grupo control que se deterioro posterior a extubación en quirófano por la que se reintubo.

En relación al manejo de la sonda pleural el promedio de permanencia de este fue de 3.50 días para pacientes que recibieron plasmaféresis y 2.08 para el grupo control.

Las complicaciones postoperatorias se presentaron en 15 pacientes, 10 para el grupo que recibió plasmaféresis y 5 para el grupo control, las más frecuentes fueron atelectasias, neumonía nosocomial, dehiscencia e infección de herida quirúrgica, crisis miasténica (Tablas 13, 15, 17). De las complicaciones graves presentadas fueron dos, un paciente del grupo de plasmaféresis que presento crisis miasténica y paro cardiorrespiratorio con encefalopatía anóxica isquémica secundaria que fue la causa reportada de defunción, otro paciente del grupo control que presento paro cardiorrespiratorio secundario a crisis miasténica, el primer paciente referido tenia 55 años y el estirpe histológico fue timoma AB y el segundo paciente que correspondió al del grupo control tenia 29 años y el estirpe fue de hiperplasia tímica, estos datos concuerdan con lo descrito en la literatura en la que se reporta que en pacientes con MG menores de 40 años la incidencia de hiperplasia tímica es frecuente y pacientes por arriba de 50 años tienen mayor riesgo de timoma y en algunas revisiones se ha visto que los pacientes a los que se les realiza timentomía con hallazgos de timoma la evolución postquirúrgica es desfavorable [43].

En algunas revisiones han reportado posterior a timentomía reducción de la dosis de piridostigmina, prednisona y azatioprina [31-32-33-34], pese a que estos estudios se les realizó plasmaféresis es de considerar que la timentomía también puede estar relacionada a la disminución de la dosis farmacológica, en nuestro estudio se observo una reducción de dosis de la piridostigmina, en el grupo que recibió plasmaféresis el promedio de dosis previo a timentomía fue de 261mg y postquirúrgica de 219mg, para el grupo control fue de 166mg prequirúrgico y 159.23mg postquirúrgico. El promedio de dosis de la prednisona en el grupo de

plasmaféresis y grupo control previo a cirugía fue de 6.14mg/3.08mg, y el postquirúrgico de 8.64mg/5.38mg, con respecto a la azatioprina prequirúrgica para grupo tratado y control fue 20.45mg/15.38mg y 20.45/7.69. Las dosis que se disminuyeron posterior a la timectomía fue la de la piridostigmina en ambos grupos y para la azatioprina en el grupo control, en cambio la prednisona se incremento lo que nos traduce que sí hubo diferencia estadística significativa ($p < 0.05$).

El diagnóstico histológico más frecuente fue para hiperplasia tímica en 71.4%, lo que concuerda con lo reportado en la literatura, así mismo dos casos de timomas uno tipo AB (2.9%) y el otro de tipo epitelial (2.9%).

Con respecto al manejo de la plasmaféresis, la vía para la conexión al equipo en el grupo tratado fue mediante el catéter Mahurkar, en el 90.9% de los pacientes la vía de acceso fue la subclavia derecha y el 9.1% por la subclavia izquierda, es importante que para abordar un vaso (venoso o arterial) es de importancia conocer la anatomía. Durante la instalación de un catéter pueden presentarse complicaciones como sangrado que pueden producir hemotórax o lesión pleural que origina neumotórax [44]. En nuestro estudio el 86.4% de los pacientes no presentaron complicaciones asociadas al catéter Mahurkar.

Se conocen los beneficios de la plasmaféresis en remover anticuerpos en la MG, además los resultados de esta terapia produce una disminución de la titulación de anticuerpos séricos cerca del 50% [27]. No hay muchos datos en relación a cuantas sesiones deben recibir los pacientes previo a timectomía, en algunas revisiones se ha planteado de tres a cinco sesiones como adecuadas como terapia prequirúrgica, con respecto al volumen plasmático se calcula mediante ecuación convencional las cuales nos proporcionan el volumen a extraer de acuerdo al volumen sanguíneo total [26], en este estudio el promedio de sesiones fue de 2.18 sesiones con un promedio de recambio total de 4490ml. El 81% de los pacientes no presentaron complicaciones asociadas a la plasmaféresis, el 9.1% presento parestesia, el cual es un dato indirecto para sospechar en hipocalcemia o hipocalemia, otras complicaciones fueron mareo en 4.5 y disfunción del catéter en 4.5%.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio fueron similares a lo reportado en la literatura con respecto a la edad, sexo, inicio de la enfermedad al diagnóstico y enfermedades asociadas.

Los anticuerpos contra acetilcolina reportado en la población total del estudio fue de 65.7% lo que concuerda con lo documentado, sin embargo se debe dar seguimiento con anticuerpos postquirúrgicos para determinar si hay cambios en los niveles de anticuerpos que pudieran relacionarlos con la evolución clínica.

Los hallazgos de la tomografía computarizada de tórax fue normal en 77.1% de los casos y no se relaciono con el estirpe histológico, en caso de sospecha de timoma se debe recurrir a otros estudios más específicos como tomografía helicoidal o resonancia magnética.

El promedio de la estancia hospitalaria fue de 22.55 días para pacientes que recibieron plasmaféresis previo a timectomía y 17 días para el grupo control, esto se explica porque los pacientes que van a recibir plasmaféresis se programan y van a depender de varios factores (insumos para el procedimiento, así como la programación quirúrgica).

Se observo mayor estancia en UCIR para pacientes que recibieron plasmaféresis de 5.09 días a 2.77 días del grupo control, lo que este estudio no concuerda con lo reportado en otras series donde la estancia es menor para los pacientes con plasmaféresis previo a timectomía.

Se presentaron mayores complicaciones durante el transoperatorio y postoperatorio en pacientes que recibieron plasmaféresis que el grupo control, es probable que las causas sean por mayor estancia hospitalaria que pueden generar riesgo de infecciones nosocomiales o que sean pacientes con mayor co-

morbilidad, sin embargo se requerirán de estudios a futuro para esclarecer las complicaciones de los pacientes que recibieron plasmaféresis previo a timectomía.

Se modificaron dosis de piridostimina en el postquirúrgico, lo que si hubo una diferencia estadística significativa.

No se presento complicaciones con el manejo de la sonda pleural y el tiempo de permanencia fue de 3.5 días para el grupo que recibió plasmaféresis y 2.08 para el grupo control.

El diagnóstico histológico reportado fue de hiperplasia tímica en 71.4%, lo que concuerda con los estudios reportados, solo en dos casos se encontraron timoma, uno de tipo AB (2.9%) y el otro epitelial (2.9).

No se presentaron complicaciones en la instalación del catéter Mahurkar, el 90.9% se coloco en la subclavia derecha.

El promedio del número de plasmaféresis fue de 2.18 sesiones y el promedio de extracción del plasma total fue de 4490 ml.

Concluimos que a diferencia de lo reportado en la literatura, este estudio no demostró beneficio en el uso de plasmaféresis previa a timectomía en comparación a un grupo que no recibió esta terapia, sin embargo será necesario evaluar si hay algún subgrupo de MG con mayor compromiso muscular que puedan ser beneficiados con la plasmaféresis, esto plantea futuras líneas de investigación para buscar de acuerdo a la evolución de la enfermedad y a las clasificaciones establecidas criterios para decidir esta terapia.

BIBLIOGRAFIA:

1. - Ángela Vincent, Unravelling the patogénesis of myasthenia gravis. Nature reviews/ Immunology 2002; volume 2; pp 797-804.
2. - David S. Younger, MD; Bradford B. Worrall, MD; and Audrey S. Penn, MD, Myasthenia gravis: Historical perspective and overview. Neurology 1997; 48 (Suppl 5): S1-S7.
- 3.- Adams RD, Victor M, Romper, Miastenia grave y trastornos relacionados de la transmisión neuromuscular. Principios de Neurología, 6ª edición; McGraw-Hill 1994; pp 1261-1271.
- 4.-James F. Howard, Jr., MD, Myasthenia Gravis- a summary. Department of Neurology, The University of North Carolina at Chapel Hill. 2004; pp 1-4.
- 5.-Silvia García y Dante Oropeza Canto, Trastornos de la unión neuromuscular, Temas de Medicina Interna, enfermedades de nervio y músculo, McGraw-Hill interamericana, Vol. 1, pp 127-149.
- 6.-Henry J. Kaminski, MD; Jose I. Suarez, MD; and Robert L. Ruff, MD; Neuromuscular Junction physiology in myasthenia gravis. Neurology 1997; 48 (suppl 5): S8-S17.
- 7.-F. Romi, J.A. Aarli and N.E. Gilhus, Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. European Joournal of Neurology 2005; 12: pp. 413-418.
- 8.-Jon Lindstrom, PhD, Is “seronegative” MG explained by autoantibodies to MuSK; Neurology 2004; 62: pp. 1920-1921.

9.-Emmanuel Rubin, Fred Gorstein, Ráphael Rubin, Roland Schwarting, David Strayer; El timo, Patología estructural, fundamentos clínico patológicos en medicina; 4ª Ed. McGraw-Hill 2006; pp. 1066-1067.

10.-Hiroaki Yoshikawa, MD, and Vanda A. Lennon, MD, PhD, Acetylcholine receptor autoantibody secretion by thymocytes: Relationship to myasthenia gravis, Neurology 1997; 49: pp. 562-567.

11.-Daniel B. Drachman, Miastenia grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular. Harrison, Principios de Medicina Interna, 16ª ED. McGraw-Hill 2005, vol. II, Cap. 367 pp. 2773-2779.

12. - Rosai and Ackermans; Surgical Pathology; Ninth Edition; volume one, Mosby.

13.- Angela Vincent, Jackie Palace, David Milton-Jones; Myasthenia gravis, The Lancet 2001, Vol. 357; pp: 2122-28.

14.-Burguet G. HLA y miastenia gravis en población mestiza Mexicana. Tesis de postgrado, Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE, Facultad de Medicina, UNAM 1992.

15.-G. Garcia-Ramos, J. F. Téllez-Zenteno, M. Zapata-Zúñiga, J. K. Yamamoto-Furusho, J. A. Ruiz-Morales, C. Villareal-Garza, G. Vargas-Alarcon, B. Estañol, L. Llorente and J. Granados, Departamento de Neurología e inmunología y reumatología, INCMNSZ, HLA class II genotypes in Mexican Mestizo Patients with myasthenia gravis; European Journal of Neurology 2003, 10: 707-710.

16.-Daniel B. Drachman, M.D. Myasthenia gravis, New England of Medicine, June 23 1994, vol. 330 núm. 25.

17.-Donald B. Sanders, MD; P. Ian Andrews, James F. Howard. Seronegative myasthenia gravis, *Neurology* 1997; 48 (suppl 5): S40-S45.

18.-Shannon Mortensen Armstrong, Lorna Schumann; Myasthenia gravis: diagnosis and treatment, *Clinical Practice*, February 2003, vol. 15. pp: 72-78.

19.-Angela Vincent, John Bowen, John Newsom; Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets; *The Lancet Neurology*; February 2003, vol. 2. pp: 99-105.

20.-Fredrik Romi MD, Geir Olve Shelled, MD; Striational antibodies in Myasthenia gravis; *Arch Neurology* Mar 2005, vol. 62. pp: 442-446.

21.-T. Pirronti, P. Rinaldi, A. P. Batocchi, A. evoli. Thymic lesions and myasthenia gravis. Diagnosis based on mediastinal imaging and pathological findings. *Acta radiologica* 43, 2002. Institutes of Radiology and Neurology. Catholic University, Rome, Italy, vol.43, 2002. pp: 380-384.

22.-G.O. Skeie, S. Apostolski, A. Evoli, N. E. Gilhus, I. K. Hart, L. Harms; Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders; *European Journal of Neurology* 2006, 13: pp: 691-699.

23.-Janice M. Massaey, MD; Treatment of acquired myasthenia gravis; *Neurology* 1997; 48 (Suppl 5): S46-S51.

24.-David P. Richman, MD; and Mark A. Age's; Treatment of autoimmune myasthenia gravis; *Neurology* 2003; 61: pp: 1652-1661.

25.-Andre Vercueil, Michael P.W. Grocott, and Michael G. Mythen; Physiology, Pharmacology, and Rationale for Colloid Administration for the Maintenance of

Effective Hemodynamic Stability in Critically Ill Patients; Transfusion Medicine Review vol. 19 No. 2 April 2005, pp: 93-109.

26.-Helmar C. Lehmann; MD; Hans-Peter Hartung, MD; Gerd R. Hetzel, MD; Olaf Stuve, MD; Bernd C. Kieseier, MD; Plasma exchange in neuroimmunological disorders; part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders; Arch Neurology, vol. 63, July 2006. pp: 930-935.

27.-Helmar C. Lehmann; MD; Hans-Peter Hartung, MD; Gerd R. Hetzel, MD; Olaf Stuve, MD; Bernd C. Kieseier, MD; Plasma exchange in neuroimmunological disorders; Part 2. Treatment of neuromuscular disorders; Arch Neurology, vol. 63, Aug 2006. pp: 1066-1071.

28.-Alfred Jaretzki, MD; Thymectomy for myasthenia gravis; Análisis of the controversias regarding technique and results; Neurology 1997; 48 (supp 5): S52-S63.

29. - Stephan A. Mayer, MD; Intensive care of the myasthenic patient; Neurology 1997; 48 (Suppl 5): S70-S75.

30.- Gabriel dEmpaire, MD, David C. Hoaglin, Ph, D, Vincent P. Perlo, MD, and Henning Pontoppidan, MD. Effect of prethymectomy plasma exchange on postoperative respiratory function in myasthenia gravis; J Thorac Cardiovasc Surg 89; 1985: pp: 592-596.

31.- Silvia Garcia, Veronica Lara, Andres Manchaca Salazar; Tímectomía en el manejo de miastenia gravis generalizada; Medicina Interna de México 1997; 13 (5): pp: 218-222.

32.-Eduardo Victor Cante Flores; Tesis de posgrado: Miastenia gravis, timectomía y complicaciones respiratoria, Hospital General de México, Universidad Nacional Autónoma de México 1994.

33.-Francisco P. Navarro Reynoso, Alfredo R. Pérez Romo, Gabriel de la Escosura Romero, José Manuel Lorenzo Silva, Raúl Cicero Sabido; Timectomía y miastenia gravis; Rev. Inst Nal Resp Mex, Vol. 10, núm. 4, Octubre- Diciembre 1997; pp: 286-293.

34.-Silvia Garcia, Manuel A. López Hernandez; ¿conviene realizar plasmaféresis en el preoperatorio de timectomía?; Medicina Interna de México, Vol. 13 No.1 Enero-Febrero 1997; pp: 30-33.

35.-Alejandro Lazo-Langner, Irma Espinosa-Poblano, Nelly Tirado-Cárdenas, Patricia Ramirez-Arvizu, Josefa López-Salmorán; Therapeutic plasma Exchange in Mexico: Experience from a single institution; American Journal of Hematology 70:16-21 (2002).

36.-Rosana Carandina-Maffeis, Anamarli Nucci, José F.C. Marques Jr, Eduardo G. Roveri; Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis; Arq Neuropsiquiatr 2004; 62 (2-B): 391-395.

37.-Anthony P.C. Yim, MBBCh; Richard L.C. Kay, MD; and Jonathan K.S. Ho, MD; Video-Assisted Thoracoscopic Thymectomy for Myasthenia Gravis; CHEST/108/5/November, 1996; pp: 1440-1443.

38.-Jiann-Horng Yeh, Wei-Hung Chen, Ker-Ming Huang, and Hou-Chang Chiu; Prethymectomy plasmapheresis in myasthenia gravis; Journal of Clinical Apheresis 20: 217-221 (2005).

39.- Juan Heriberto Rodríguez Piña; Tesis: Evaluación de la evolución clínica y farmacológica de pacientes con miastenia gravis timectomizados del Hospital General de México; 2004.

40.- P. León Atance, F. González Aragonese, N. Moreno Mata, E. García Fontán, J.M. Naranjo Gómez, J. L. Muñoz Blanco; Timectomía en la miastenia gravis; Arch Bronconeumol 2001; 37: 235-239.

41.- Huang C-S, Hsu H-S, Huang B-S, Lee H-C, Kao K-P, Hsu W-H; Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis; Acta Neurol Scand 2005; 112: pp: 108-114.

42. - Dr. Maurice Houd. Técnicas en cirugía de tórax; Interamericana, México D.F 1988; pp: 176-179.

43.- Natalie Weder-Cisneros, José Francisco Téllez-zenteno, Arturo Velásquez-Paz; Respuesta a la timectomía en pacientes con timoma y miastenia gravis; Revista de investigación clínica-Departamento de Neurología.INCMMSZ; Nov-Dic: 2003, vol. 55, Núm. 6, pp: 629-634.

44.-J.C. Mántelo, A. Garcia de Lorenzo, C. Ortiz Leyba, A. Bonet; Accesos vasculares; Manual de Medicina Intensiva; Harcourt 2ª edición; 2001; pp: 61-66.

Hoja de recolección de datos:

Nombre: _____
Expediente: _____
Edad: _____
Sexo: _____
Inicio de la enfermedad: _____ Diagnóstico: _____
Diagnóstico a la cirugía: _____
Diagnóstico/clasificación Osseman: _____ Enfermad asociada: _____
Anticuerpos antiacetilcolina: _____
Tomografía computarizada: _____
Ingreso a hospitalización _____ Fecha de egreso hospital: _____
Días de estancia intrahospitalaria: _____
Colocación de catéter de Mahurkar: vía subclavia: _____ yugular: _____
Complicación: _____
Número de plasmaféresis: _____
Volumen plasmático extraído:
1° _____ 2° _____ 3ero _____ 4° _____ 5° _____
Complicación durante la plasmaféresis: _____
Fecha de cirugía _____
Complicación transoperatoria: _____
Complicaciones postoperatorias: _____
Fecha ingreso a UCIR: _____ Fecha de egreso: _____
Días de estancia en UCIR: _____
Procedente de quirófano: Intubado: _____ extubado: _____
Reintubación: _____
Manejo ventilatorio horas: _____
Sondas pleurales: _____ días de permanencia: _____
Crisis miasténica: _____
Crisis colinérgica: _____
Defunción: _____
Causas (Necropsia) _____
Dosis de piridostigmina prequirúrgica: _____
Dosis postquirúrgica: _____
Dosis de prednisona prequirúrgica: _____
Dosis postquirúrgica: _____
Inmunosupresore Prequirúrgica: _____
Inmunosupresor postquirúrgico: _____
Estancia de ingreso de hospitalización a cirugía: _____
Estancia desde la cirugía al egreso hospitalario: _____
Diagnóstico histológico: _____