



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MÉDICA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
Ismael Cosío Villegas
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA**

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA MIASTENIA GRAVIS

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA

P R E S E N T A
DR. JOSÉ MIGUEL ARRIOLA NAVAS

PROFESOR TITULAR:
DR. PATRICIO SANTILLAN DOHERTY

ASESOR:
DR. ENRIQUE GUZMÁN DE ALBA



Ciudad Universitaria, CD. MX.

AGOSTO 2017



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.

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARGARITA FERNANDEZ VEGA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE FORMACION DE POSGRADO

DR. PATRICIO SANTILLAN DOHERTY
DIRECTOR MÉDICO Y PROFESOR TITULAR DE
CIRUGIA CARDIOTORÁCICA

DR. ENRIQUE GUZMÁN DE ALBA
SUBDIRECTOR DE CIRUGIA, PROFESOR ADJUNTO DE CIRUGIA
CARDIOTORÁCICA Y ASESOR DE TESIS

iii. CONTENIDO

i.	PORTADA	1
ii.	FIRMAS DE AUTORIZACIÓN	2
iii.	CONTENIDO	4
iv.	INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	5
I	RESUMEN	6
II	ANTECEDENTES	7
III	JUSTIFICACIÓN	24
IV	PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	25
V	HIPOTESIS	26
VI	OBJETIVOS	27
	VI.a. Objetivo General	27
	VI.b. Objetivos específicos	27
VII	MATERIAL Y METODOS	28
	VII.a. Tipo de Estudio	28
	VII.b. Descripción del universo de trabajo	28
	VII.c. Criterios de exclusión	28
	VII.d. Análisis estadístico	28
	VII.e. Descripción de las variables y escalas de medición	28
	VII.f. Conflicto de interés	30
	VII.g. Consideraciones éticas	30
VIII	RESULTADOS	31
IX	DISCUSIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS	37
X	CONCLUSIONES	43
XI	RECOMENDACIONES	44
XII	BIBLIOGRAFIA	45

iv. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1.....	9
TABLA 2.....	9
FIGURA 1.....	10
TABLA 3.....	11
TABLA 4.....	11
TABLA 5.....	13
FIGURA 2.....	19
FIGURA 3.....	20
FIGURA 4.....	21
FIGURA 5.....	21
FIGURA 6.....	22
TABLA 6.....	31
GRAFICO 1.....	31
TABLA 7.....	32
TABLA 8.....	32
TABLA 9.....	32
TABLA 10.....	33
TABLA 11.....	33
TABLA 12.....	33
TABLA 13.....	34
TABLA 14.....	34
TABLA 15.....	34
TABLA 16.....	35
TABLA 17.....	35
TABLA 18.....	35
TABLA 19.....	36
TABLA 20.....	36
TABLA 21.....	36

I. RESUMEN

Introducción

La Miastenia Gravis MG, es una enfermedad autoinmune que afecta la transmisión neuromuscular con una prevalencia mundial estimada entre 25 y 142 por millón. El tratamiento quirúrgico para la MG consiste resección completa del timo (timectomía). Estudios basados en la evidencia clínica de la Academia Americana de Neurología analizó estudios retrospectivos, controlados, no aleatorios de Timectomía en MG, en donde el efecto de la cirugía fue ampliamente favorable en la mayoría de las series, determinando que aquellos pacientes con MG con debilidad moderada o mayor (Osseman 2b) muestran una mejoría significativa después de la timectomía.

Metodología

Se estudiaron a los pacientes con diagnóstico de Miastenias Gravis a quienes se les ha extirpado la glándula tímicas, en el período comprendido entre julio del 2007 a junio del 2017, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" en la ciudad de México. Se solicitó la base de datos de pacientes que fueron operados dicho período en el departamento de Estadística. Se identificó 42 pacientes con timectomía de los cuales 34 fueron realizadas por Miastenias Gravis. Se revisaron los expedientes organizando los datos en la hoja electrónica de Microsoft Excel 2007, para luego utilizar una base de datos en el programa SPSS 22 donde se analizaran los datos utilizando estadísticos no paramétricas para las variables cualitativas. Para los datos cuantitativos se utilizara estadística paramétrica con medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizó prueba de Chi cuadrado y correlación de Spearman para el análisis de las variables.

Resultados.

Se tuvieron 34 pacientes con diagnóstico de MG de los cuales la mayor proporción eran menores de 60 años (63 %). El género predominante fue el femenino con 66 %. Se encontró que el 85.3% de los pacientes se encontraban con MG severa (escala superior a Ila según la clasificación de MGFA). El 64.7% de los pacientes tuvieron mejorías en sus síntomas y el 55.9 % logro remisión completa o farmacológica de la MG posterior a la cirugía. El estado terapéutico post intervención evidenció que el 38 % de los pacientes tuvo mejoras en sus síntomas cuando la histología de la MG era timo atrófico, teniendo una remisión del 34 %. Los pacientes con hiperplasia tímicas tuvieron 24 % de mejoras y 14% de remisión, estos también tuvieron el mayor grado de exacerbaciones de MG (7%) y una mortalidad del 3%. Los pacientes con timo lipomas presentaron los porcentajes más bajos de mejoras y remisiones teniendo 10 % y 7 % subsecuentemente. Aquellos pacientes con diagnóstico de timomas presentaron el 20 % de mejoras y el 40 % de exacerbaciones. Estos pacientes tuvieron un 60 % de remisión farmacológica. La causa más importante de recidivas se debe a procesos infecciosos severos. Se realizaron 17 timectomías transternales, 16 videotoroscópicas y 1 mediastinostomía. El tiempo quirúrgico entre dichas técnicas, fue de 117+/-45 vrs 168 +/- 55 minutos, subsecuentemente. La estancia hospitalaria fue de 4.29 +/- 2.52 vrs 2.87 +/- 1.45 días. No existió diferencia en cuanto al tipo de abordaje y los resultados post quirúrgicos de la MG. Se Observó 18 % de complicaciones perioperatorias. Se obtuvo un 25 % de recidivas. En promedio el alivio de la enfermedad fue excelente posterior a la cirugía

Conclusiones.

Se recomienda la realización de timectomía a los pacientes con diagnóstico de miastenia gravis.

II. ANTECEDENTES

La Miastenia Gravis MG, es una enfermedad autoinmune que afectan las transmisiones neuromusculares con una prevalencia mundial estimada entre 25 y 142 por millón¹. Los síntomas clínicos pueden ser intermitentes desde debilidad ocular hasta depresión respiratoria. Esta enfermedad inicialmente es manejada por neurólogos con medicamentos inhibidores de la colinesterasa y terapia inmunosupresora. El tratamiento de la MG en la actualidad ha mejorado dramáticamente en las últimas décadas debido a la utilización de las inmunoterapias. En general, el objetivo de la terapia es devolver a los pacientes la función normal lo más rápidamente posible, limitando al mismo tiempo los efectos secundarios y los costos. La mayoría de los pacientes pueden regresar a una vida productiva². Otra alternativa para el tratamiento es el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad.

El tratamiento quirúrgico para la MG consiste resección completa del timo (tímectomía). Múltiples estudios apoyan que el timo tiene un rol importante en la patogénesis de la MG, y que muchos pacientes con MG tienen hiperplasia tímicas o timoma.

A. HISTORIA

En 1879, Erb describió un síndrome clínico caracterizado por debilidad muscular, que posteriormente fue denominado Miastenia Gravis por Jolly.³ El descubrimiento de drogas parasimpaticomiméticas como la fisostigmina y neostigmina, producen impulsos nerviosos los cuales aumentan la fuerza muscular en los pacientes con MG fue descubierto por Loewi y Dale Led Mary Walker.³

La primera tímectomía fue realizada por Sauerbruch (1911)⁴⁻⁵ utilizando para esta resección un abordaje transcervical, logrando después de 20 años de intermitentes reportes que los síntomas mejorasen. En 1936 Blalock realizó exitosamente la resección de un tumor tímico en un paciente con MG por abordaje transesternal mejorando los síntomas del MG después de la cirugía⁶. En 1941, se crea la teoría de las tímectomías están indicadas para la Miastenia no relacionada a tumores tímicos (no-timomatosa).⁷ La eficacia de la tímectomía en la mejora de los resultados en pacientes con MG no relacionada a timomas (no-timomatoso) están aún en estudio, a pesar de que se ha utilizado en la práctica clínica durante más de 60 años⁷⁻⁹. En la actualidad la tímectomía, con o sin la presencia de timoma, ha ganado amplia aceptación en la terapia de MG. Existe un consenso general de que los pacientes con MG generalizada entre la pubertad y los 60 años de edad se beneficiarán de la tímectomía¹⁰. En la actualidad la tímectomía, con o sin la presencia de timoma, ha ganado amplia aceptación en la terapia de MG. Existe un consenso general de que los pacientes con MG generalizada entre la pubertad y los 60 años de edad se beneficiarán de la tímectomía¹⁰. Estudios basados en la evidencia clínica de la Academia Americana de Neurología analizó estudios retrospectivos, controlados, no aleatorios de Tímectomía en MG. Un total de 28 estudios publicados entre 1953 y 1998 fueron identificados¹¹. El efecto de la cirugía fue ampliamente favorable en la mayoría de las series. En la última década del siglo 20, se inicia un abordaje de mínima invasión para la tímectomía, utilizando la cirugía videotoracoscópica la cual ha ganado en este momento mucha popularidad.¹² En la actualidad hay autores que estudian las ventajas de otros tipos de abordajes de mínima invasión como el abordaje transdiafragmático¹³ y subxifoideo^{14,15} los cuales no han evidenciado ser superiores a los otros abordajes. El abordaje por medio de cirugía robótica a mostrado beneficios cuando la MG está asociada a tumores tímicos (timoma).¹⁶

B. MIASTENIA GRAVIS (MG)

Como ya lo habíamos mencionado antes, la MG se caracteriza por una debilidad y agotamiento de las fibras del músculo esquelético. La debilidad suele incrementarse con las actividades repetitivas.¹⁷ La debilidad muscular suele ocurrir en una distribución clásica. Los síntomas oculares (ptosis y diplopía) suelen ser los más tempranos en manifestarse en la mayoría de los pacientes con una frecuencia del 15 %. Los síntomas oculares estaban presentes en el 40-50% de los pacientes con MG (OMG), desarrollado a miastenia gravis secundaria generalizada (SGMG) en el 50-80% de los casos en los primeros 1 o 2 años.^{18,19} Cuando los músculos faciales y bulbares están afectados suelen evidenciarse sonrisas aplanadas, voz nasal y dificultad al masticar o deglutir.²⁰ La mayoría de los pacientes progresan a una debilidad generalizada. La enfermedad afecta los músculos del sistema límbico, frecuentemente en una distribución proximal, al igual que el músculo diafragmático y los extensores del cuello. Si la debilidad en los músculos de la respiración es lo suficientemente severa es necesaria la asistencia con ventilación mecánica, a lo que se le denomina crisis miastenia.

La miastenia gravis es un trastorno en la unión neuromuscular, en la que los anticuerpos causan alteraciones funcionales en la membrana pos sináptica, resultando en un deterioro neuromuscular en la transmisión, con debilidad muscular y fatigabilidad. El principal efecto de los anticuerpos es una reducción de los receptores de acetilcolina (AChR),²¹ que son cruciales para la eficiencia de la sinapsis y depende de la correcta interacción de proteínas clave, como agrina, Cinasa muscular específica (MuSK) y el receptor de la lipoproteína relacionada con la proteína 4 (Lrp4).²²

C. DIAGNOSTICO

El diagnóstico puede realizarse fácilmente en pacientes con síntomas óculo bulbares avanzados y facies miasténica típicas. Sin embargo, el diagnóstico puede demorarse en pacientes quienes sufren de ptosis, diplopía y dificultades para masticar o hablar.

Los pasos para el diagnóstico de MG son:

1. Mejora en la fuerza muscular con la administración de acetilcolinesterasa (prueba de Edrofonium).
2. Prueba de estimulación nerviosa repetitiva: Los potenciales estimulados se registran dando tres estimulaciones a un nervio en un segundo. Más del 15% en la reducción de la respuesta se considera positiva.
3. Electromiografía de una sola fibra
4. Detección de anticuerpo anti-receptores de acetilcolina (AChR). Este puede investigarse mediante radioinmunoensayo. Es específico para MG. Es positivo en el 85% de los pacientes con enfermedad generalizada, pero en la miastenia ocular, la positividad es inferior al 50%.^{23,24}

D. CLASIFICACIÓN

La MG tiene dos formas clínicas: ocular y generalizada.

La debilidad en la forma ocular se limita a los párpados y los músculos extra oculares. Sin embargo, en pacientes con miastenia generalizada, asociado a lo anterior, hay debilidades en diferentes grados del bulbo, las extremidades y los músculos respiratorios. Por lo general, la debilidad miasténica fluctúa durante el día; Suele ser menor en la

mañana y empeora en la tarde, especialmente después de un uso prolongado de los músculos. El progreso de la enfermedad es variable y generalmente progresiva. La debilidad máxima se desarrolla durante el primer año en dos tercios de los pacientes. Entre el 15 a 25% de los pacientes, presentan crisis miasténica, usualmente con Insuficiencia respiratoria grave, ocurriendo por lo general en los primeros 3 años. A lo largo de los años, las quejas miasténicas disminuyen, pero la enfermedad se caracteriza por fluctuaciones en las remisiones y recaídas²⁵.

La debilidad no tratada se vuelve permanente después de los 15 a 20 años, ocurriendo atrofia muscular. La Clasificación de Osseman modificada se utilizó para determinar el estado clínico de los pacientes²⁶. En los últimos años The Medical Scientific Advisory Board (MSAB) of the Myasthenia Gravis Foundation of American (MGFA) realizaron un consenso desarrollando una clasificación clínica de la MG, además de la medición de los resultados mediante estándares en estudios realizados de timectomías. ²⁶ En la actualidad se recomienda que se la clasificación de la MGFA remplace a cualquier otra clasificación.

Tabla 1
Clasificación de Osseman

I	Miastenia ocular
IIa	Miastenia generalizada leve con progresión lenta: sin crisis, sensible a las drogas
IIb	Miastenia generalizada moderadamente severa: esquelética y bulbar grave Pero no crisis; Respuesta al fármaco menos satisfactoria
III	Miastenia fulminante aguda, progresión rápida de síntomas graves, con crisis respiratorias y mala respuesta a fármacos
IV	Miastenia severa tardía, igual que III pero progresión en 2 años de clase I a II

Tabla 2
Clasificación Clínica de MGFA

CLASE	SINTOMAS
I	Cualquier debilidad muscular ocular Puede tener debilidad en el cierre de los ojos Toda la fuerza muscular es normal
II	Leve debilidad que afecta a los músculos oculares También puede tener debilidad muscular ocular de cualquier gravedad
IIa	Afecta predominantemente a los miembros, a los músculos axiales o ambos. También puede tener menos participación de los músculos orofaríngeos.
IIb	Afectando predominantemente los músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos. También puede tener una menor o igual participación de la extremidad, los músculos axiales, o ambos.
III	Debilidad moderada que afecta a otros músculos oculares. También puede tener debilidad muscular ocular de cualquier gravedad.

IIIa	Afecta predominantemente a los miembros, a los músculos axiales o ambos. También puede tener menos participación de los músculos orofaríngeos.
IIIb	Afectando predominantemente los músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos. También puede tener una menor o igual participación de la extremidad, los músculos axiales, o ambos.
IV	Debilidad severa que afecta a los músculos no oculares También puede tener debilidad muscular ocular de cualquier gravedad
IVa	Afectación predominante de las extremidades y / o de los músculos axiales También puede tener menos participación de los músculos orofaríngeos
IVb	Afectando predominantemente los músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos También puede tener una menor o igual participación de la extremidad, los músculos axiales, o ambos
V	Definido por intubación, con o sin ventilación mecánica, excepto cuando se emplea durante el manejo postoperatorio de rutina. El uso de un tubo de alimentación sin intubación sitúa al paciente en la clase IVb.

Existe un escore cuantitativo de la severidad de la enfermedad el cual es la manera más objetiva de evaluación de la terapia para los pacientes con MG (escala QMG). La escala QMG (figura 1) debería ser usado conjunto a la clasificación clínica y la condición postintervención. Se recomienda que la escala QMG sea utilizada en estudios prospectivos de terapias para la MG.²⁷

Figura 1
Escala QMG

Test item	None	Mild	Moderate	Severe	Score
Grade	0	1	2	3	
Double vision on lateral gaze right or left (circle one), seconds	61	11-60	1-10	Spontaneous	
Ptosis (upward gaze), seconds	61	11-60	1-10	Spontaneous	
Facial muscles	Normal lid closure	Complete, weak, some resistance	Complete, without resistance	Incomplete	
Swallowing 4 oz. water (½ cup)	Normal	Minimal coughing or throat clearing	Severe coughing/choking or nasal regurgitation	Cannot swallow (test not attempted)	
Speech after counting aloud from 1 to 50 (onset of dysarthria)	None at 50	Dysarthria at 30-49	Dysarthria at 10-29	Dysarthria at 9	
Right arm outstretched (90 deg sitting), seconds	240	90-239	10-89	0-9	
Left arm outstretched (90 deg sitting), seconds	240	90-239	10-89	0-9	
Vital capacity, % predicted	≥80	65-79	50-64	<50	
Rt-hand grip, kgW					
Men	≥45	15-44	5-14	0-4	
Women	≥30	10-29	5-9	0-4	
Lt-hand grip, kgW					
Men	≥35	15-34	5-14	0-4	
Women	≥25	10-24	5-9	0-4	
Head lifted (45 deg supine), seconds	120	30-119	1-29	0	
Right leg outstretched (45 deg supine), seconds	100	31-99	1-30	0	
Left leg outstretched (45 deg supine), seconds	100	31-99	1-30	0	

Total QMG score (range, 0-39) _____

Así también la MGFA hizo énfasis en la importancia de definir el régimen de tratamiento del paciente en un momento dado (Estados terapéuticos de la MG, tabla 3), siendo más útil cuando se utiliza con la escala del estado de post-intervención de la MG.

Tabla 3
Estado Terapéutico de la Miastenia Gravis ²⁷

NT	Sin Terapia
SPT	Estado pos-timectomía
CH	Inhibidores de la Colinesterasa
PR	Prednisona
IM	Terapia Inmunosupresora (No corticosteroides)
PE (a)	Plasmaféresis aguda (para exacerbaciones o preoperatoria)
PE(c)	Plasmaféresis crónica (usada regularmente)
IG (a)	Terapia con Inmunoglobulina intravenosa (IgIV) aguda (para exacerbaciones o preoperatorio)
IG (c)	Terapia con IgIV crónica (usada regularmente)
OT	Otras formas de terapia

E. ESTADO POST INTERVENCIÓN

El estado post intervención (tabla 4) está diseñado para evaluar el estado clínico de los pacientes MG en cualquier momento después del tratamiento de MG. El uso de esta clasificación requiere que se registren formas específicas de terapia por separado en la sección estado de terapia. Los criterios que definen el estado de post-intervención requieren que el paciente sea examinado por alguien calificado en la evaluación de la enfermedad neuromuscular. Los criterios para el cambio en el estado del paciente debe definirse en cada protocolo de estudio basado en la evaluación cuantitativa de la fuerza en los músculos pertinentes o centinela.

Tabla 4
Estado de la MG Post intervención²⁷

Remisión estable Completa (CSR)	El paciente no ha tenido síntomas o signos de MG durante al menos 1 año y no ha recibido tratamiento para MG durante ese tiempo. No hay debilidad de ningún músculo en el examen cuidadoso por alguien experto en la evaluación de la enfermedad neuromuscular. Se acepta debilidad aislada del cierre del párpado.
Remisión Farmacológica (PR)	Los mismos criterios que para CSR excepto que el paciente continúa tomando alguna forma de terapia para MG. Los pacientes que toman inhibidores de la colinesterasa están excluidos de esta categoría porque su uso sugiere la presencia de debilidad.

Manifestaciones Mínimas (MM)	El paciente no tiene síntomas de limitaciones funcionales de MG, pero tiene cierta debilidad en el examen de algunos músculos. Esta clase reconoce que algunos pacientes que de otra manera cumplen con la definición de CSR o PR tienen debilidad que sólo es detectable por un examen cuidadoso.
MM-0	El paciente no ha recibido tratamiento para la MG en el último año.
MM-1	El paciente continúa recibiendo alguna forma de inmunosupresión pero no agentes anticolinesterasa u otra terapia sintomática.
MM-2	El paciente ha recibido únicamente una dosis baja de inhibidores de colinesterasa (<120 mg de piridostigmina/día) en el último año.
MM-3	El paciente ha recibido inhibidores de colinesterasa u otra terapia sintomática y algunos inmunosupresores durante el último año.
CAMBIOS	EN EL ESTADO
Mejorado (I)	Una disminución substancial en las manifestaciones clínicas pre tratamiento o una reducción substancial en la medicación de la MG. En estudios prospectivos esto debería de ser definido como una disminución en la escala de QMG
No mejorado (U)	No hay cambios sustanciales en las manifestaciones clínicas pre tratamiento o la reducción en los medicamentos MG como se define en el protocolo. En los estudios prospectivos, esto debe definirse en términos de un cambio máximo en la puntuación QMG.
Peor (W)	Un aumento sustancial de las manifestaciones clínicas pre tratamiento o un aumento sustancial en los medicamentos MG como se define en el protocolo. En los estudios prospectivos, esto debe definirse como un aumento específico en la puntuación QMG.
Exacerbación (E)	Los pacientes que han cumplido con los criterios de RSE, PR o MM, pero posteriormente desarrollaron hallazgos clínicos mayores de lo permitido por estos criterios.
Muerte de MG (D de MG)	Pacientes que fallecieron de MG, de complicaciones de la terapia de MG, o dentro de los 30 días posteriores a la timectomía.

F. TRATAMIENTO MEDICO

F.I. AGENTES ANTICOLINESTERASAS

En 1934, Walker 7 introdujo el uso de agentes anticolinesterasa en MG cuando informó que las inyecciones de salicilato de fisostigmina produjeron efectos dramáticos, aunque temporal, en una mujer de 56 años con enfermedad generalizada. Hoy en día, los compuestos de amonio cuaternario sintéticos piridostigmina y neostigmina son los pilares de la terapia anticolinesterasa en MG debido a su limitada toxicidad en el sistema nervioso central.

Los inhibidores de la colinesterasa se utilizan casi universalmente como tratamiento sintomático inicial de los pacientes con MG. Estos agentes inhiben la enzimática que degrada la acetilcolina en la sinapsis, permitiendo que el neurotransmisor se acumule en la unión neuromuscular, prolongando su actividad, y aumentando la cantidad de Neurotransmisor en el receptor. El bromuro de piridostigmina es el inhibidor de la colinesterasa preferido porque tiene una semivida más larga y menos efectos secundarios en comparación con el bromuro de neostigmina. Una respuesta clínica a la piridostigmina generalmente comienza en 15 a 30 minutos y dura hasta 3 a 4 horas, aunque un efecto de "desgaste" podría ocurrir antes de entonces. Las dosis iniciales de 30 a 60 mg cada 4 a 6 horas²⁸. Las dosis individuales pueden ser tituladas hasta 90 e incluso 120 mg para maximizar la respuesta clínica, pero los regímenes que exceden 120 mg cada 3 horas son poco probable y probablemente producirá efectos colinérgicos graves.²⁹

Los equivalentes de dosificación para otros inhibidores de la colinesterasa y las dosis pediátricas se muestran en la Tabla 3. Mestinon Timespan, una tableta de piridostigmina de 180 mg de liberación programada, se recurre ocasionalmente a la hora de acostarse para los pacientes que despiertan en el medio De la noche o de la mañana con síntomas miasténicos como disfagia.³⁰ Sin embargo, la absorción de la preparación de liberación retardada es impredecible, y muchos expertos de MG no recomiendan su uso frecuente o diurno. Con experiencia, los pacientes a menudo aprenden a la dosificación para un beneficio óptimo.

Tabla 5

Inhibidor de los receptores de acetilcolina	Dosis oral	Dosis IM	Dosis IV	Dosis pediátrica oral
Bromuro de piridostigmina (Mestinon)	60 mg	2 mg	0.7 mg	1 mg/kg a 7 mg/kg/d en dosis divididas
Neostigmina (Prostigmina)	15 mg (bromuro)	1.5 mg (metisulfato)	0.5 mg (metisulfato)	0.3 mg/kg; hasta 2 mg/kg/d en dosis divididas
Cloruro de Ambenonium (Mytelase)	7.5 mg			0.15-0.3 mg/kg, hasta 1.5 mg/kg/d en dosis divididas

Los efectos adversos de los inhibidores de la colinesterasa están relacionados con la alta concentración de Ach en las sinapsis muscarínica y nicotínica. Los efectos secundarios más comunes son de naturaleza muscarínica, incluidos los calambres gastrointestinales, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de las secreciones lacrimal, salivar y bronquial,

sudoración y bradicardia.²⁸ Estos efectos secundarios podrían reducirse mediante la adición de antagonistas muscarínicos tales como 1 mg de glicopirrolato, 0,125 mg de sulfato de hiosciamina, 0,4 mg de atropina o loperamida. La toxicidad nicotínica incluye calambres musculares, fasciculaciones y debilidad. Los pacientes alérgicos al bromuro pueden presentar erupción cutánea, obligando a la interrupción de la piridostigmina. El consumo de grandes cantidades de bromuro puede conducir al bromismo y a la psicosis aguda.

F.II. CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides, fueron los primeros inmunosupresores que se usaron ampliamente en la MG, producen marcada mejoría en más del 80% de los pacientes^{31,32}. Los corticosteroides son considerados por muchos expertos en MG como los agentes inmunosupresores orales más eficaces para la MG y constituyen un pilar en la terapia³³. En un estudio de 116 pacientes, la prednisona produjo remisión en el 28%, mejoría marcada en el 53% (síntomas menores;

Retorno a las actividades de la vida diaria), una mejoría moderada en el 15% (limitaciones funcionales) y ninguna mejoría en sólo el 5% .³² La respuesta clínica es relativamente rápido, observado en las primeras 2 a 4 semanas en la dosificación de aproximadamente 1 a 1,5 mg / kg por día. Si no se tiene una respuesta positiva es en este período de tiempo, los pacientes pueden cambiar a un régimen alternativo de día de 1 a 1,5 mg / kg al día después de 4 semanas.³³ Los pacientes más refractarios requieren diariamente dosificación durante 2 a 3 meses. La respuesta media al beneficio máximo es de 5 a 6 meses. Alta dosis

La metilprednisolona intravenosa administrada en pulsos de 2 g ha producido mejoría dentro de 1 a 8 semanas en la mayoría de los pacientes y ha sido bien

Tolerado.^{35,36}

Los efectos secundarios de los corticosteroides son comunes y significativos ocurriendo en dos tercios de los pacientes,³² con mayor gravedad cuando se administran dosis altas por más de 1 mes. El ejercicio, la modificación dietética, y la administración de suplementos de calcio y vitamina D, son importantes medidas profilácticas. La adición de la terapia con bisfosfonatos ha sido recomendada por las sociedades médicas para prevenir la pérdida de hueso en pacientes que reciben corticoesteroides a largo plazo.³⁷

F.III. AZATIOPRINA

La azatioprina inhibe el metabolismo de la purina y bloquea la proliferación celular, afectando así a las poblaciones de células que se dividen rápidamente, incluidos los linfocitos. A pesar de que es un fármaco inmunosupresor relativamente débil, es el agente "ahorrador de esteroides" mejor establecido en MG. Además se usa en forma combinada en pacientes quienes tuvieron una recaída a pesar del uso de corticoesteroides o que están experimentando eventos adversos con el uso de esteroides crónicos, la azatioprina también puede utilizarse como monoterapia.³⁸

Los estudios retrospectivos demuestran que entre el 70% y el 90% de los pacientes con MG mejoran con la azatioprina.^{38,39} Sin embargo, su papel se ve obstaculizado por un retraso en el inicio de acción; los beneficio comienzan por lo general a los 2 meses³⁸, pero podría no ser visto hasta los 10 meses, ³⁸ alcanzando su efecto máximo entre los 12 a 24 meses.⁴⁰

A los 3 años, el 63% de los pacientes que reciben azatioprina suspenden la administración de corticosteroides, en comparación con el 20% quienes utilizarán únicamente la terapia corticoesteroide.

En otro estudio, las recaídas ocurrieron en la mayoría de los pacientes se vieron en los pacientes que suspendieron la azatioprina.⁴¹ Sin embargo, los pacientes respondieron

favorablemente al reiniciarse. Si se produce hepatotoxicidad o leucopenia, se reducirá la dosis en 50 a 100 mg al día. Una vez normalizado, la dosis puede aumentarse en incrementos de 25 a 50 mg. Si el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de $3 \times 10^9 / L$, la azatioprina no debe mantenerse hasta que el recuento se recupere a $4 \times 10^9 / L$ y luego se reinicie a una dosis más baja. El síndrome gripal idiosincrásico y el síndrome de erupción cutánea con fiebre por drogas son razones para suspender permanentemente la azatioprina.

F.IV. CICLOSPORINA

La ciclosporina inhibe potencialmente las respuestas inmunitarias dependientes de las células T a través de la interrupción de la señalización de la calcineurina, la reducción de la producción y secreción de citoquinas tales como la interleucina-2, y la alteración de la activación de las células T auxiliares. La ciclosporina ha sido sometida a ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en MG.^{42,43} Un total de 39 pacientes fueron asignados al azar en el estudio más amplio, 20 a ciclosporina (5 mg / kg por día) y 19 a placebo.⁴³ Los pacientes fueron evaluados mensualmente con el puntaje Cuantitativo de Miastenia Gravis (QMG).⁴⁴ A los 6 meses, los pacientes que recibieron ciclosporina demostraron una resistencia significativamente mejorada, una reducción de los síntomas y mayor reducción de los anticuerpos contra la AchR que los pacientes tratados con placebo.⁴³ También se observó una tendencia hacia la disminución del uso de los esteroides. La mejoría clínica con ciclosporina suele observarse entre 4 y 12 semanas.⁴⁵ Los efectos secundarios más comunes de la ciclosporina son la hipertensión y la nefrotoxicidad. Más de un cuarto de los pacientes que toman ciclosporina aumentan los niveles de creatinina sérica entre el 30% y 70% por encima de los niveles basales.⁴⁵

F.V. MICOFENOLATO

El micofenolato es el último agente inmunosupresor que ingresa en la práctica habitual en los centros MG especializados, demostrando respuestas favorables en dos tercios de los pacientes.^{46,47} En la serie más grande, 22 de 32 pacientes con MG, se beneficiaron del micofenolato, ya sea como mejorando su estado funcional o como efecto ahorrador de corticosteroides.⁴⁶ El régimen de dosificación más común es 1 g dos veces al día. El micofenolato bloquea la inosina monofosfato deshidrogenasa, dando como resultado la inhibición selectiva de la proliferación de linfocitos B y T bloqueando la síntesis de purinas. Se utiliza rutinariamente en pacientes con trasplante alogénico y ha sido bien tolerado en la población MG.^{46,47} Los principales efectos secundarios son diarrea, vómitos, infecciones y leucopenia, que es relativamente poco frecuente. La seguridad a largo plazo sigue siendo cuestionada. En un estudio retrospectivo de 85 pacientes, el 73% alcanzó la remisión farmacológica, según la escala posintervención de la Fundación americana de miastenia gravis (MGFA).⁴⁸ Los pacientes con una debilidad severa (MGFA clase IV) eran menos propensos a responder. El micofenolato tuvo un inicio de acción relativamente rápido, con mejoría observada en una media de 9 a 11 semanas y mejoría máxima en aproximadamente 6 meses.⁴⁸ Sin embargo, en algunos sujetos, la respuesta inicial se retrasó hasta 40 semanas. Solamente 6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a los efectos secundarios, siendo la intolerancia gastrointestinal la principal causa.

F.VI. CICLOFOSFAMIDA

El uso de ciclofosfamida, un agente alquilante de nitrógeno-mostaza que bloquea la proliferación celular, está reservado principalmente a pacientes con MG refractaria. El uso reportado es limitado. Perez y colaboradores⁴⁹ describieron a 42 pacientes tratados con ciclofosfamida; 33 también estaban recibiendo corticosteroides. En el momento del

análisis retrospectivo, 25 (60%) eran asintomáticos y 12 estaban en remisión completa de todos los medicamentos. En este sentido, 8 de 10 niños con MG mejoraron cuando se añadió ciclofosfamida a regímenes incluyendo azatioprina y corticosteroides.⁵⁰

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, se administraron impulsos intravenosos mensuales de 500 mg / m² de ciclofosfamida a 23 pacientes con MG con enfermedad grave, enfermedad refractaria o efectos secundarios relacionados con esteroides.⁵¹ En el mes 12, el uso de ciclofosfamida había mejorado significativamente la fuerza muscular en QMG. A los 6 y 12 meses, las dosis de esteroides fueron significativamente más bajas en el grupo de ciclofosfamida. Del mismo modo, una terapia impresionante se observaron respuestas en 3 pacientes con MG refractaria que recibieron ciclofosfamida intravenosa de dosis alta (50 mg / kg) durante 4 días seguido de "rescate" con factor estimulante de colonias de granulocitos. Se observó una mejora notable en la fuerza sin recurrencia de la enfermedad durante varios años.⁵²

La alta tasa y gravedad de la toxicidad son los inconvenientes de la ciclofosfamida. En un estudio, la alopecia se produjo en el 75%, la leucopenia en el 35% y las náuseas y vómitos en el 25% .⁴⁹ El aumento del riesgo de malignidad vesical y linforreticular con la administración prolongada de ciclofosfamida debe ser de

Preocupación particular. La ciclofosfamida intravenosa pulsada podría ser más segura que la administración oral diaria como resultado de dosis totales acumulativas más bajas. Basándose en trabajos recientes, la terapia pulsada parece ser una opción racional en pacientes refractarios cuidadosamente seleccionados.

F.VII. IMMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV), es cada vez más utilizada por neurólogos para diversas enfermedades neuromusculares mediadas por el sistema inmune, incluyendo MG. En un análisis de 8 estudios retrospectivos publicados, se obtuvo una tasa de respuesta a IgIV del 73%, con respuestas clínicas observadas en 4 a 5 días.⁵³ El efecto puede persistir durante varias semanas a varios meses. Una revisión Cochrane ⁵⁴ recientemente analizó los datos de 4 ensayos controlados aleatorios de IgIV que reunieron 147 sujetos. No se observó ninguna diferencia de eficacia significativa entre la IgIV y el intercambio de plasma ⁵⁵ o la metilprednisolona ⁵⁴ en las exacerbaciones de la enfermedad. IgIV fue también equivalente al intercambio plasmático (plasmaféresis) en el manejo de la enfermedad de moderada a grave.⁵⁶ IgIV fue igualmente eficaz que la Metilprednisolona en exacerbaciones moderadas.⁵⁴

Las indicaciones de IgIV son similares a la plasmaféresis: reducción de la morbilidad perioperatoria antes de la timentomía, ⁵⁷ induciendo una rápida mejoría en los pacientes con enfermedad severa o en crisis y para el manejo crónico en pacientes refractarios seleccionados⁵⁸. Sin embargo, algunos informes sugieren que la IgIV es menos efectiva que la plasmaféresis en situaciones de crisis verdaderas.⁵⁹

Las tasas de complicación tienden a ser más bajas para IgIV que para la plasmaféresis. Por tal razón la IgIV es una alternativa en pacientes con mal acceso venoso, inestabilidad hemodinámica u otras contraindicaciones a la plasmaféresis.

F.VIII. PLASMAFÉRESIS

La plasmaféresis se utilizó por primera vez en MG en 1976⁶⁰ y se utiliza principalmente en el manejo agudo a corto plazo de una enfermedad grave, incluida la crisis, y en el preoperatorio de pacientes débiles para la timentomía.⁶¹ Produce una rápida mejoría en cuestión de días cuando se usa en situaciones clínicas similares a las mencionadas para IgIV.

Una revisión Cochrane⁶² identificó sólo un ensayo aleatorizado y controlado de plasmaféresis en MG. Al mes después del tratamiento, no hubo diferencia en un puntaje

muscular sumariado comparando pacientes tratados con plasmaféresis y prednisona versus prednisona sola. Curiosamente, las recaídas ocurrieron en el grupo de tratamiento combinado en el primer año.⁶³ Sin embargo, la experiencia de muchos estudios no aleatorizados sugiere que la plasmaféresis es beneficiosa en MG, especialmente en escenarios de crisis.^{64,65}

Un curso de plasmaféresis generalmente consiste en 4 a 6 intercambios en los que se eliminan aproximadamente 50 ml / kg de plasma (1 volumen de plasma) en cada tratamiento. Las decisiones sobre el número de intercambios y la cantidad total eliminada son en gran medida impulsadas por el estado del paciente, incluyendo la respuesta clínica y la tolerabilidad de los cambios hemodinámicos en el procedimiento. La mejora se observa a menudo en el plazo de 48 horas después del primer o segundo intercambio. Los tratamientos se pueden realizar diariamente o cada dos días en el ambiente agudo.

Las principales limitaciones del intercambio plasmático son: el acceso intravenoso, ya que a menudo se requieren catéteres de doble luz; complicaciones como neumotórax, hipotensión, sépsis y embolia pulmonar; y falta de disponibilidad en los entornos hospitalarios comunitarios.⁶⁶

F.IX. TACROLIMUS

Los informes de casos ^{67,68} y los ensayos clínicos^{69,70} han demostrado eficacia para el tacrolimus como monoterapia o cuando se añaden a los corticosteroides. Konishi y colaboradores⁷¹ encontraron que aproximadamente la mitad de 19 pacientes mejoraron en la fuerza o en los síntomas a las 16 semanas. Wakata y colaboradores⁷² observaron mejoría clínica en 9 de 13 pacientes con MG dentro de 2 a 16 semanas. Estos estudios han utilizado dosis de 3 a 5 mg al día. El tacrolimus tiene el mismo mecanismo de acción inmunosupresor que la ciclosporina, tiene un inicio similar de acción, pero parece ser menos nefrotóxico. La hiperglucemia es una complicación bien reconocida.

F.X. RITUXIMAB

El Rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno de membrana de superficie celular B CD20 que induce la depleción de linfocitos B, reduce marcadamente los autoanticuerpos y se asocia con una mejora clínica a las 4 semanas en pacientes refractarios.^{71,72} No se han visto complicaciones o efectos secundarios con el uso de este medicamento. Se necesita experiencia adicional y estudios formales con este agente intravenoso.

G. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El reporte de la realización de timectomía en pacientes con miastenia gravis no timomatoso fue hace 75 años.⁷ De los seis pacientes sometidos a cirugía, tres tuvieron una respuesta favorable. Estudios retrospectivos posteriores han mostrado beneficios de timectomía en pacientes con miastenia gravis no timomatosa, pero con tasas de mejoría o remisión clínicas muy diferentes.

Una recopilación de estudios retrospectivos que comparaban la cirugía con el tratamiento médico no mostró diferencias en las tasas de remisión⁷³. Dos estudios que mostraron mejoras clínicas después de la timectomía indicaron que el beneficio se produjo en los primeros años después del procedimiento, pero después de 5 años, las tasas de mejoría clínica fueron similares a los pacientes tratados médicamente.^{74,75} Los estudios observacionales no han demostrado beneficios de la timectomía, tal vez debido a la eficacia de los enfoques inmunoterapéuticos modernos⁷⁶.

A pesar de los llamados a un estudio controlado y aleatorio, faltan datos y persiste la incertidumbre con respecto al beneficio de la timectomía y las características clínicas de los pacientes a quienes se debe ofrecer el procedimiento.^{77,78}

Una revisión sistemática⁷⁹ de artículos que describen los resultados en 21 cohortes de pacientes con miastenia gravis señaló numerosos defectos metodológicos que impidieron conclusiones definitivas sobre los beneficios de la timectomía en pacientes con miastenia gravis no timomatosas.

Un estudio publicado en el 2016 por Wolfe en donde se estudiaron a 126 pacientes del 2006 al 2012 los cuales fueron aleatorizados en el grupo con tratamiento médico con inmunoterapia y el grupo a quien se realizó timectomía. El cual mostró el beneficio de la timectomía en pacientes con miastenia gravis durante un período de 3 años con respecto a los resultados clínicos, los requerimientos de prednisona y azatioprina, el número de síntomas y el nivel de angustia relacionado con agentes inmunosupresores, y la necesidad de hospitalización para controlar las exacerbaciones de la enfermedad.⁸⁰

G.I. INDICACIONES DE LA CIRUGIA

Las indicaciones para la cirugía en pacientes con miastenia gravis clásicamente han sido (1) todos los pacientes con timoma y (2) pacientes sin timoma cuya enfermedad es refractaria al tratamiento médico o que no pueden tolerar o no cumplen con el régimen médico. Sin embargo, se puede argumentar que cualquier paciente con miastenia gravis debe tener una timectomía, especialmente si el procedimiento se puede realizar mediante un abordaje mínimamente invasivo con una morbilidad mínima.

Para la enfermedad de Osserman clase 1 y 2, se recomienda la timectomía para aquellos pacientes relativamente sanos cuyos síntomas miasténicos interfieren con sus vidas lo suficiente para que puedan considerar someterse a cirugía torácica mayor.⁷⁷ Aunque es costosa e invasiva, la timectomía es el único tratamiento disponible que ofrece una posibilidad de una posible remisión sin drogas. Para la enfermedad de Osserman clase 3, hay amplio consenso entre los neurólogos que los pacientes que están entre las edades de la pubertad y unos 60 años deben tener timectomía quirúrgica.^{77,81}

Para la enfermedad de Osserman de clase 4 y crisis miasténica, la timectomía rara vez, o nunca, se realiza como un procedimiento de emergencia. El papel de la timectomía en los pacientes con síntomas puramente oculares (Osserman clase 1) es controvertido.⁸²⁻⁸⁶ Sin embargo, la diplopía y la ptosis pueden perjudicar seriamente a los pacientes con miastenia gravis. Además, hace que los pacientes con miastenia gravis dependan de la inmunosupresión. Existe la posibilidad de que su enfermedad progrese a etapas más avanzadas, perdiendo la oportunidad de someterse a una timectomía mientras está médicamente optimizada. Se tiende a operar a los pacientes quienes la miastenia gravis ocular interfieren con el estilo de vida o el trabajo y cuando la terapia inmunosupresora u otra terapia están contraindicadas o no es eficaz.

G.II. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

Existen varias técnicas quirúrgicas para la timectomía las cuales se han abandonado. Los abordajes estándar incluyen el transcervical, transesternal y la videotoracoscópica. Otros abordajes y combinación de los anteriores se han utilizado en la actualidad con resultados iniciales alentadores (subxifoideo, transdiafragmático, cirugía robótica).⁸⁷⁻⁹¹

El objetivo de la cirugía es remover completamente la glándula tímica para lograr la remisión completa de la enfermedad. La cirugía puede realizarse de varias formas como la resección únicamente de la glándula tímicas, la timectomía extendida en la que se reseca la glándula y la grasa mediastinal anterior, y la timectomía radical la que incluye la esqueletonización de los vasos mediastinales, a pesar de lo anterior el gold estándar es la timectomía total.

G.III. ABORDAJE TRANSCERVICAL

La resección transcervical básica involucra la extracción intracapsular del timo mediastinal por medio de una incisión cervical y está limitada a remover los lóbulos cervicales y mediastinales.⁹²

La exploración por medio del cuello es de sencilla visualización y en la que se puede remover completamente del cuerno superior y el tejido del timo. En ciertas situaciones la esternotomía parcial puede ser usada incrementando la exposición del mediastino anterosuperior.

El paciente debe de colocarse en posición de decúbito supino en la mesa quirúrgica con el cuello en extensión. Luego se realiza una incisión de 5 cm la cual se realiza a 1 cm por arriba de la escotadura esternal. Después de elevar los colgajos del platisma, el esterno hiodeo y los músculos esterno hiodeos son separados en la línea media y los polos superiores de la glándula tímicas. Estos últimos son disecados hasta identificar su final. Sutura de seda puede ser utilizada para ligar el polo superior y subsecuentemente cada sutura puede ser usada para manipular el timo durante la cirugía. El plano subesternal puede ser liberado por disección roma del tejido mediastinal anterior.

Luego se realiza disección roma de la glándula por delante de la vena braquiocefálica izquierda, el pericardio y las pleuras. Las ramas venosas del timo que provienen de la vena braquiocefálica izquierda se ligan. Una vez se ha disecado la vena braquiocefálica se coloca el retractor del manubrio (retractor de Cooper). Esto con la finalidad de disecar la glándula lateralmente hasta la reflecciones pleurales, la separación del timo del esternón y del pericardio posterior. Se debe de identificar el nervio frénico el cual está próximo a la disección de la glándula y es el límite de la disección. El lóbulo izquierdo normalmente pasa por la ventana aorto pulmonar, y la porción de la glándula debe de seguirse hasta lograr disecarla completamente. La colocación de una sonda en el espacio pleural abierto debe de ser realizado para lograr una expansión pulmonar completa.⁹³

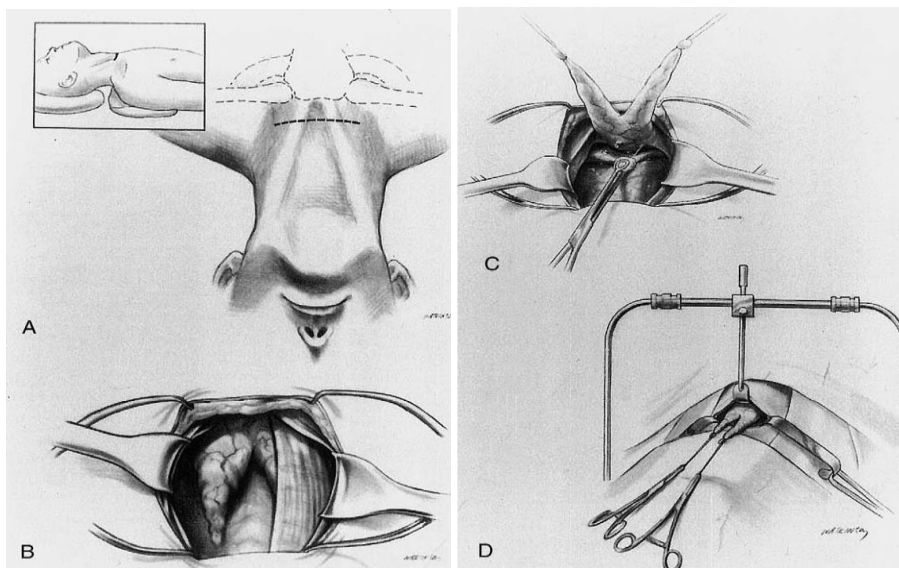


Figura 2

Técnica quirúrgica por cervicotomía.⁹⁴ A. Se observa la posición en extensión del cuello con la incisión en collar que se realiza a 2 cm de la escotadura esternal. B. Se observa la exposición lograda inicialmente en el cuello en donde se visualiza los polos superiores del timo. C. Se inicia la disección de los polos superiores del timo traccionando este para arriba. D. Se hace una tracción céfálica de los polos superiores y se coloca el retractor de Cooper para visualizar la porción retroesternal.

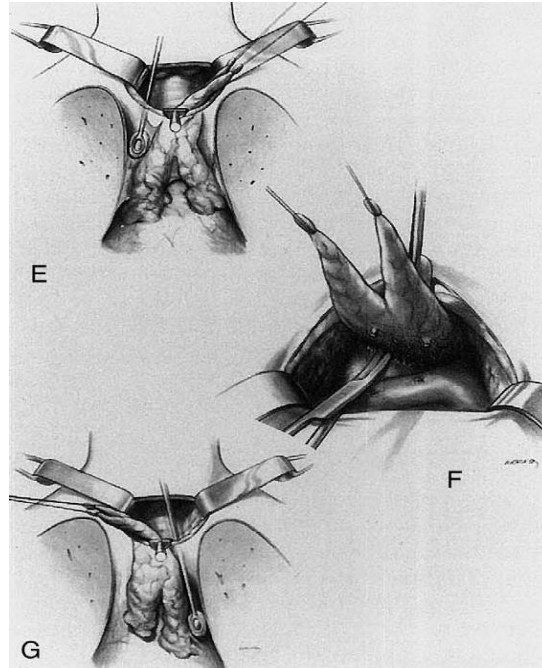


Figura 3

Técnica quirúrgica por cervicotomía.⁹⁴ E. Se realiza la disección del timo por su borde lateral derecho adyacente a la pleura. F. Luego de tracciona el timo y se realiza la disección en la cara posterior de este liberándolo de las estructuras vasculares y pericardio. G. Por último se hace la liberación del borde lateral izquierdo del timo adyacente a la pleura izquierda.

G.IV. ABORDAJE TRANSESTERNAL

La esternotomía mediana es un enfoque óptimo para la timectomía, proporcionando una buena exposición para la resección completa de tejido graso (un punto crucial para el tratamiento de la MG) incluso en presencia de invasión de las estructuras adyacentes, como el pulmón o grandes vasos.^{95,96}

La incisión estándar es desde la escotadura yugular hasta un punto justo debajo del proceso xifoides. La incisión generalmente se lleva a la fascia pectoral y línea alba con el bisturí. El ligamento interclavicular se puede dividir. La disección roma se utiliza para abrir el espacio retro esternal superior e inferiormente. El esternón se divide por la sierra de arriba hacia abajo o de abajo hacia arriba. El sangrado de la médula ósea puede ser controlado mediante el uso juicioso de cauterio y cera ósea sin incrementar las complicaciones infecciosas. En este enfoque se proporciona un control total de todo el compartimento mediastínico anterior. Simultáneamente, se permite la exploración de ambas cavidades pleurales. Esta incisión se puede extender fácilmente al cuello en caso de lesiones cervicotorácicas. Las ventajas del abordaje transesternal incluyen la velocidad de apertura y cierre, el ahorro de los músculos torácicos mayores y el dolor postoperatorio relativamente reducido. Las desventajas principales son la exposición limitada del compartimento posterolateral de las cavidades pleurales y del hilio pulmonar y el riesgo de infección esternal, que es difícil de manejar. La incidencia de mediastinitis después de la esternotomía se reporta alrededor del 1 al 2%. Además de las características anatómicas favorables del paciente, la hemostasia intraoperatoria, el cierre esternal adecuado y la extubación temprana son los factores más importantes que previenen la mediastinitis.⁹⁷ Las complicaciones tardías de la esternotomía mediana incluyen la

separación costocondral, las fracturas ocultas de las costillas, la osteomielitis crónica del esternón, Necrosis, dehiscencia del esternón y la erosión de la sutura en el esternon.⁹⁸

La timentomía extendida transesternal representa tradicionalmente la primera elección para la resección de tumores tímicos y para la exéresis completa del tejido graso mediastínico, lo que permite una buena exposición de ambos nervios frénicos, cuya lesión es un riesgo que debe considerarse especialmente en pacientes MG.⁹⁹

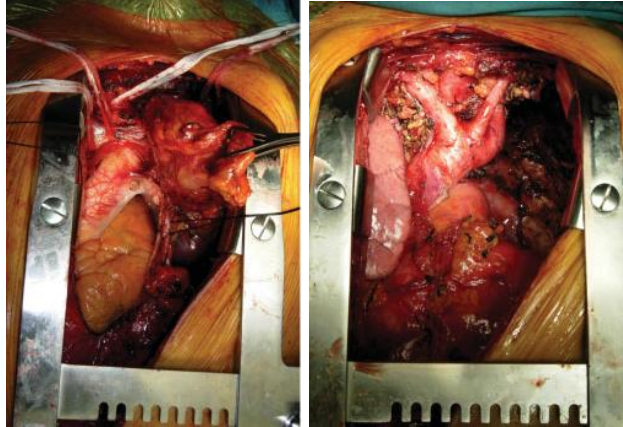


Figura 4

Estenotomía media en donde se observa en la grafica de la izquierda las estructuras mediastinales sin resección del timo y en la de la derecha las estructuras con la resección del timo ya realizado.⁹⁹

G.V. ABORDAJE TORACOSCOPICO

El paciente se coloca en posición de decúbito supino bajo anestesia general con ventilación selectiva de un pulmón. Se pueden realizar dos o tres incisiones para los trocares introducidos una en el espacio axilar anterior, cada uno a través de una incisión de 2 cm en la pared torácica, el otro en la línea inframamaria a nivel de la línea del tercio medio distal de la clavícula y el otro de ser necesario en la línea inframamaria en la línea medio clavicular. La disección se puede realizar utilizando ganchos o bien con bisturí armónico, electrocoagulación y/o sellador de vasos (ligasure). La pleura mediastinal es incidida bilateralmente justo por arriba de los nervios frénicos, y luego las venas tímicas se diseccionaron. La totalidad del timo y la grasa mediastínica se retiran del pericardio por encima del diafragma. Se pueden colocar drenajes torácicos uni o bilateralmente los cuales se retiran al día siguiente. Los pacientes son extubados normalmente inmediatamente después de la operación.¹⁰⁰

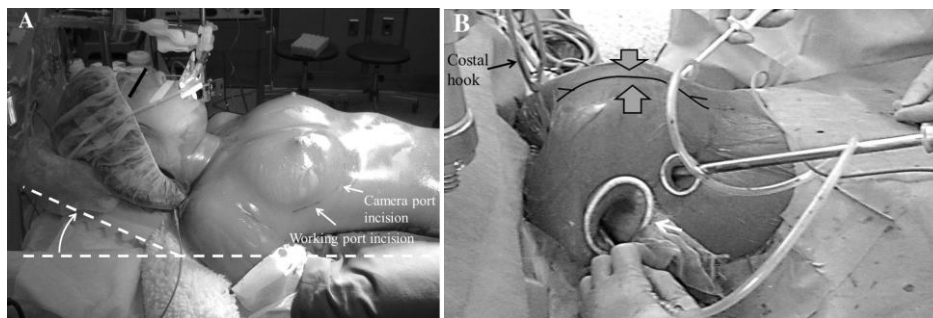


Figura 5

A: La imagen muestra la posición del paciente y el sitio donde se realizan las incisiones. B: Muestra en la imagen el sitio en donde se coloca el toracoscopio que se encuentra en la incisión derecha y la izquierda son para la introducción de los instrumentos de disección.

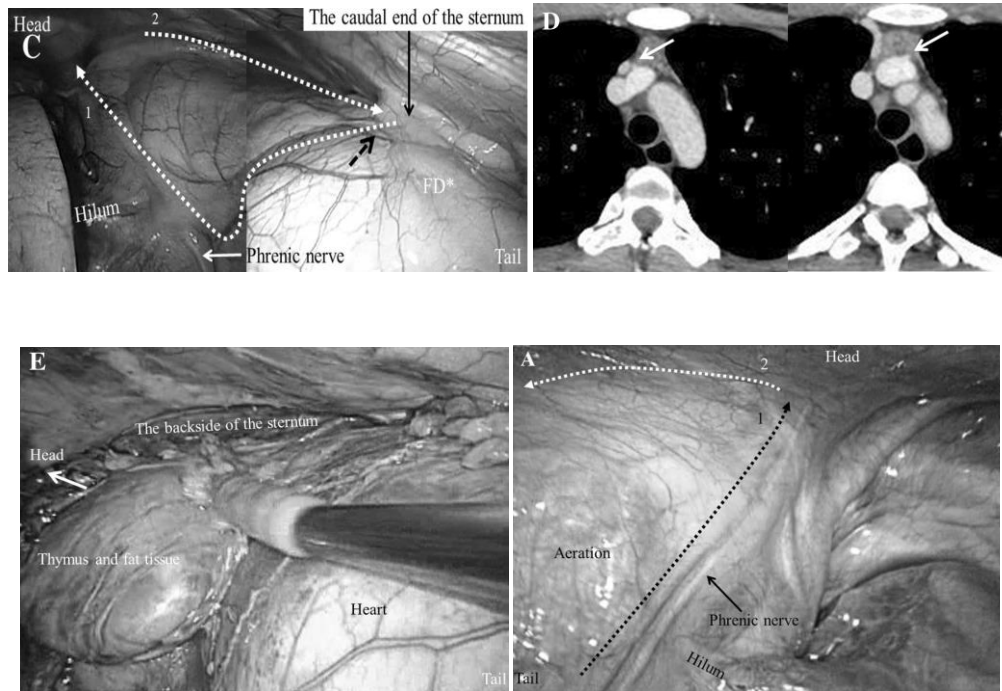


Figura 6

C. Muestra la imagen toracoscópica en donde se muestran los límites para la disección y resección del timo, cuando se realiza un abordaje toracoscópico derecho. D. Tomografía computarizada donde muestra la vasculatura necesaria para identificar en una resección de timo, la flecha izquierda muestra una vena torácica interna derecha, la flecha derecha muestra la vena tímicas saliendo de la vena braquiocefálica izquierda. E. Imagen que evidencia la disección que se hace y en donde se observa la parte posterior del esternón. A. Imagen que indica los límites anatómicos y la forma de visualizar las estructuras cuando se realiza una toracoscopia izquierda.

H. RESULTADO DE LA CIRUGIA

La timectomía se ha realizado rutinariamente en la MG durante unos 75 años y podría considerarse la primera inmunoterapia para la enfermedad.¹⁰¹ Sin embargo, el beneficio de la timectomía puede retrasarse durante meses o años después de la cirugía.

En pacientes refractarios seleccionados que han sido previamente sometidos a timectomía, la repetición de timectomía se mantiene como una opción de tratamiento. Miller y cols.¹⁰² describieron el resultado de 6 pacientes con enfermedad refractaria que se sometieron a una timectomía repetida usando un enfoque de timectomía extendida. Su procedimiento de timectomía anterior había sido menos invasivo. Cinco de los pacientes experimentaron una mejoría significativa de los síntomas, pero ninguno alcanzó la remisión completa. Todos los pacientes experimentaron una reducción sustancial en la dosis de prednisona y de inhibidores de la acetilcolinesterasa, así como en el número de intercambios de plasma. Se encontró tejido tímico residual en 5 de los 6 pacientes, a pesar de la exploración del tomograma computarizado preoperatorio que no demostró tejido residual en ninguno. Kornfield et al,¹⁰³ describieron a 5 pacientes refractarios sometidos a múltiples modalidades de imagen de tórax para evaluar el tejido tímico residual. Todos los estudios fueron negativos a excepción de la resonancia magnética en

un paciente, aunque se encontró que todos los pacientes tenían tejido tímico residual en la re exploración quirúrgica.

Zielinski et al ¹⁰⁴ realizaron una timectomía ampliada con vídeo asistida en 21 pacientes que no experimentaron ningún cambio o empeoramiento después de la timectomía inicial. El tiempo medio después de la timectomía inicial fue de 3,4 años (rango, 1-7). El tejido tímico retenido fue descubierto en 18 de 21 pacientes (81%). Los resultados del seguimiento estuvieron disponibles para 17 pacientes. La mejora clínica se observó en 11, con 2 entrando en la remisión completa. No hubo casos de deterioro clínico en ninguno de los 17 pacientes. Seis de los 12 pacientes con corticosteroides u otros inmunosupresores pudieron interrumpir el tratamiento. Parece de estos estudios que repetir timectomía tiene un beneficio potencial en pacientes cuidadosamente seleccionados a pesar de los estudios de imagen negativa para el tejido tímico retenido.

III. JUSTIFICACIÓN

Existe un grupo de pacientes MG de difícil control (miastenia refractaria al tratamiento), los cuales presentan falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional con dosis y duraciones adecuadas, reacciones adversas inaceptables a los tratamientos convencionales, requerimiento de cantidades excesivas de agentes potencialmente nocivos, presencia de comorbilidades que impiden el uso de tratamientos convencionales, necesidad de tratamientos de rescate repetidos con terapias a corto plazo tales como Inmunoglobulina G y plasmaféresis y / o crisis miasténicas frecuentes¹². Se desconoce la prevalencia exacta de la miastenia refractaria, pero se estima que ocurre en aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad generalizada¹³. En estos pacientes la timectomía puede ser una solución.

Por otro lado se conoce que la hiperplasia tímica está relacionada con el anti-AChR¹⁴. La mayoría de los pacientes con MG de inicio temprano (EOMG) con anticuerpos anti-AChR tienen hiperplasia tímica, caracterizada por la presencia de linfocitos Infiltrados y centros germinales¹⁵, que expresan AChR¹⁶. En estos pacientes la remisión completa se logra por timectomía en el 61% de los pacientes no timomatosos¹⁷. También se ha informado que la timectomía para EOMG no timomatoso con hiperplasia tímicas produjo mayores tasas de remisión que la de la EOMG con timos involucionados o normales,¹⁸ a diferencia de la MG de inicio tardío (LOMG) que generalmente carecen de hiperplasia tímica¹⁹ y el papel de la timectomía no está claro.

En el Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias en los últimos diez años se han intervenido quirúrgicamente a pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis sin tener datos claros de los resultados de la cirugía para el beneficio de la remisión de la enfermedad por lo considero de vital importancia realizar de primera índole un análisis retrospectivo de dichos casos para tener una línea de base e identificar las fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas en el protocolo de manejo de este tipo de pacientes.

IV. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

La Miastenias gravis es una enfermedad autoinmune de difícil manejo. Para su control se deben de utilizar agentes anticolinesterasa ya que en si la enfermedad afecta las transmisiones neuromusculares. En ocasiones es necesaria la utilización de corticosteroides a grandes dosis, inmunoglobulinas en esquemas repetitivos, inmunomoduladores y plasmaféresis. El tratamiento quirúrgico se ha visto que tiene un impacto importante en la reducción de la terapéutica médica y en algunos pacientes la remisión de la enfermedad. Por lo anterior consideramos importante el describir los resultados de la timectomía en los pacientes con Miastenias Gravis que se han tratado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, y así evidenciar las fortalezas y debilidades de dicha terapéutica para que se puedan realizar cambios y se puedan generar nuevas ideas para darle mayor oportunidad de remisión de la enfermedad a dichos pacientes

V. HIPOTESIS

Los pacientes que hemos operado de timectomía como tratamiento para la Miastenia Gravis demuestran una mejora en su condición clínica post intervención.

VI. OBJETIVOS

VI.a. OBJETIVO GENERAL

Describir los resultados de la timectomía en los pacientes con Miastenia Gravis.

VI.b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar las características demográficas y antecedentes médicos de los pacientes con Miastenia Gravis.

Definir el estado terapéutico antes de la intervención quirúrgica

Determinar en qué etapa clínica se hizo el diagnóstico de MG

Enunciar los abordajes quirúrgicos utilizados para la timectomía

Determinar si existe diferencia entre el abordaje quirúrgico utilizado y el tiempo operatorio.

Determinar si existe diferencia entre el abordaje quirúrgico utilizado y la estancia postoperatoria del paciente.

Enumerar las complicaciones quirúrgicas presentes

Identificar el estado post intervención y el cambio terapéutico.

Correlacionar la histopatología del timo resecado con los resultados de la cirugía

Identificar la proporción de recidivas o crisis miasténicas después de la cirugía.

Determinar las causas de las recidivas o de las crisis miasténicas postquirúrgicas.

Establecer el promedio de mejoría sintomática referido por los pacientes post intervención.

VII. MATERIAL Y METODOS

VII.a. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de tipo clínico realizado de forma retrospectiva, en el que se describe los resultados obtenidos en los pacientes operados por Miastenia Gravis en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" INER, de la ciudad de México.

VII.b. DESCRIPCIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO

Inicialmente se solicitó la base de datos en el departamento de estadística de los pacientes que fueron operados de timectomías en el periodo comprendido entre julio del 2007 a junio del 2017, identificando 42 pacientes a quienes se les realizó timectomía.

Posteriormente se verifico de estos pacientes cuantos fueron operados por Miastenia Gravis dando como resultado 34 pacientes. Se solicitaron dichos expedientes al archivo del Instituto y se revisaron en un período de 4 semanas, para la recolección información y la realización de la base de datos en el programa Microsoft Excel 2007. Para determinar la evolución clínica post intervención se busco la evaluación realizada por el neurólogo y/o el cambio de la medicación.

VII.c. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron a 6 pacientes quienes se les realizó timectomía por Timoma no relacionada con miastenia gravis y a 2 a pacientes quienes a pesar de tener en el dato del departamento de estadística de que se había operado por Miastenia Gravis, resulto que uno tenía un linfoma y el otro osteosarcoma.

VII.d. ANALISIS ESTADISTICO

Los datos fueron tomados de fuentes secundarias como lo son los expedientes médicos. Se organizaron en la hoja electrónica de Microsoft Excel 2007. Se traslado la información a la base de datos SPSS 22 en donde se analizó los estadísticos mediante estadística paramétrica (medidas de tendencia central y de dispersión) para las variables cuantitativas y estadística no paramétrica para las variables cualitativas (edad, género, enfermedades asociadas, abordaje quirúrgico, complicaciones quirúrgicas, etc). Se utilizó prueba de Chi cuadrado y correlación de Spearman para el análisis entre variables.

VII.e. ANALISIS DE VARIABLES A ESTUDIAR

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Medición
Edad Cronológica	Independiente e Cuantitativa Discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta momento actual	Diferencia en años entre el año de la cirugía y el año de nacimiento	Intervalo	< 20 años; 20 – 40 años; 40 – 60 años; > 60 años
Genero	Independiente e Cualitativa	Combinación de rasgos genéticos que determinan una diferencia entre hombre y mujer	Dato registrado en el expediente médico como sexo	Nominal	Hombre Mujer

Enfermedad asociadas	Dependiente Cualitativa	Enfermedad que se presenta en el mismo período de ocurrencia con otra	Grupos de enfermedad por sistema que acompaña a la miastenia gravis	Nominal	Metabólicas; Cardíacas; Inmunológica Digestiva Neurológica
Etapa clínica	Independiente Cualitativa	Etapa agrupada en el que se encuentra un paciente con MG en base a sus síntomas y signos.	Clasificación de MGFA encontrada en los pacientes en base a su Osseman (ver tabla 1)	Nominal	I IIa IIb IIIa IIIb IVa IVb V
Estado terapéutico	Independiente Cualitativa	Condición del paciente en un momento específico en concordancia a su tratamiento	Clasificación del estado terapéutico de MGFA (ver tabla 2)	Nominal	NT SPT CH PR IM PG(a) PG(c) IG(a) IG(c) OT
Abordaje Quirúrgico	Dependiente Cualitativo	Tipo de exposición que se utiliza para abordar el órgano que se interviene	Tipo de técnica utilizada para resecar el timo	Nominal	Cervical; Transternal Toroscopia Toracotomía Otra
Tiempo quirúrgico	Dependiente Cuantitativo Discreta	Tiempo que dura la intervención quirúrgica	Diferencia entre la hora de inicio y la finalización de la cirugía, registrada en la hoja de anestesia	Razón	Minutos
Estancia Post operatoria	Dependiente Cuantitativa Discreta	Período de que permanece un paciente en el hospital después de su cirugía.	Tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la fecha en que se dio la indicación de alta hospitalaria	Razón	días

Complicación Quirúrgica	Dependiente Cualitativa	Efecto adverso ocurrido durante la cirugía hasta 30 días después de la cirugía	Infecciones, dehiscencias, hemorragias, convulsiones, dificultad respiratoria, muerte ocurrida durante la cirugía o 30 días después de esta, estando relacionada directamente con la cirugía.	Nominal	Si No
Estado clínico	Dependiente Cualitativo	Estado clínico de los pacientes con MG en cualquier momento después del tratamiento de MG	Clasificación del Estado clínico post intervención (ver tabla 3)	Nominal	CSR PR MM MM-0 MM-1 MM-2 MM-3
Cambio de Estado post intervención	Dependiente Cualitativo	Diferencia que existe entre un tratamiento y otro posterior	Clasificación Estado terapéutico de la MGFA post intervención (ver tabla 3)	Nominal	Mejorado (I) No mejorado (U) Peor (W) Exacerbación (E) Muerte (D de MG)

VII.f. CONFLICTOS DE INTERES

El presente estudio no presenta conflictos de interés en cuanto a los resultados obtenidos.

VII.g. CONDICIONES ETICAS

La información obtenida se realiza mediante fuentes secundarias (expediente clínico). Los datos obtenidos de cada paciente son confidenciales y no serán revelados los nombres ni los expedientes de dicha investigación al público. Dicho estudio busca mejorar el tratamiento de los pacientes con miastenia gravis.

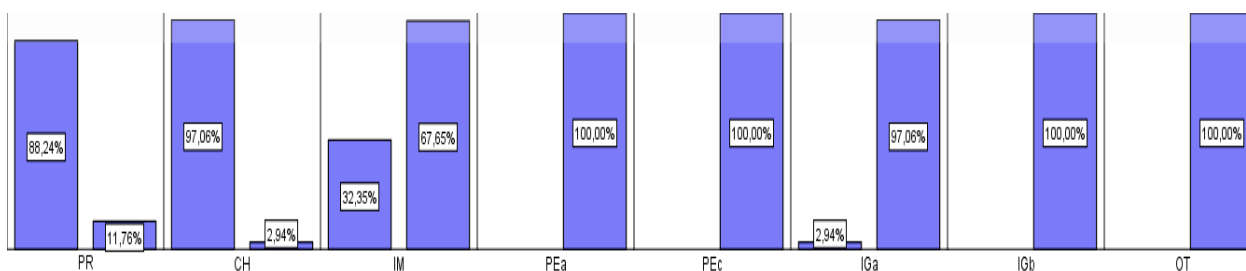
VIII. RESULTADOS

Tabla 6
Demografía de pacientes con MG

Características	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Intervalo de edad de los pacientes con MG				
< 20 AÑOS	1	2.9	2.9	2.9
20 - 40 AÑOS	22	64.7	64.7	67.6
40 - 60 AÑOS	8	23.5	23.5	91.2
> 60 AÑOS	3	8.8	8.8	100.0
Total	34	100.0	100.0	
Sexo				
FEMENINO	26	76.5	76.5	76.5
MASCULINO	8	23.5	23.5	100.0
Total	34	100.0	100.0	
Enfermedades Asociadas				
AUTOINMUNES	2	5.9	5.9	5.9
METABOLICAS	4	11.8	11.8	17.6
CARDIOVASCULARES	1	2.9	2.9	20.6
CONGENITAS	1	2.9	2.9	23.5
OTRAS	1	2.9	2.9	26.5
NINGUNA	25	73.5	73.5	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Fuente: Expedientes clínicos. INER.

Gráfico 1
Estado Terapéutico



Las barras izquierdas corresponden si y el derecho a no
PR: prednisona; CH: Inhibidores de la colinesterasa; IM: Inmunosupresores (no corticosteroides); PE(a): plasmaféresis aguda; PE(c): plasmaféresis crónica; IG(a): Inmunoglobulina aguda; IG(c): inmunoglobulina crónica; OT: otros tratamientos

Tabla 7

Etapa clínica según clasificación de MGFA en el momento del Diagnóstico.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	I	2	5.9	5.9	5.9
	IIA	3	8.8	8.8	14.7
	IIB	20	58.8	58.8	73.5
	IIIA	8	23.5	23.5	97.1
	IIIB	1	2.9	2.9	100.0
	Total	34	100.0	100.0	

Fuente: Expedientes clínicos. INER

Tabla 8

Abordaje quirúrgico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ESTERNOTOMIA	17	50.0	50.0	50.0
	TORACOSCOPIA	16	47.1	47.1	97.1
	OTRO	1	2.9	2.9	100.0
	Total	34	100.0	100.0	

Fuente: Expedientes clínicos, INER.

Tabla 9

Relación entre abordaje y tiempo quirúrgico

p = 0.018	N	Media (minutos)	Desviación estándar (minutos)	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ESTERNOTOMIA	17	167.5294	54.97172	13.33260	139.2656	195.7933	100.00	300.00
TORACOSCOPIA	16	116.8125	45.06176	11.26544	92.8008	140.8242	50.00	210.00
OTRO	1	95.0000	95.00	95.00
Total	34	141.5294	55.66144	9.54586	122.1082	160.9506	50.00	300.00

Fuente: Hojas de registro de cirugías y hojas de registro de anestesia. INER. 2017

Tabla 10

Relación abordaje quirúrgico y días de estancia hospitalaria postoperatoria

p = 0.053	N	Media (días)	Desviación estándar (días)	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ESTERNOTOMIA	17	4.2941	2.51905	.61096	2.9989	5.5893	2.00	13.00
TORACOSCOPIA	16	2.8750	1.45488	.36372	2.0998	3.6502	1.00	6.00
OTRO	1	7.0000	7.00	7.00
Total	34	3.7059	2.20920	.37887	2.9351	4.4767	1.00	13.00

Fuente: Hojas de registro de cirugía y expediente clínico. INER. 2017

Tabla 11

Complicaciones perioperatorias y postoperatorias

Perioperatorias	#
Fractura de clavícula	1
Hemorragia (vena braquiocefálica)	1
Postoperatorias	
Parálisis Diafragmática	2
Dehiscencia de herida operatoria	1
Neumonía	1
Total	6

Fuente: Expediente clínico. INER

Tabla 12

Cambio del Estado Terapéutico final

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
I	22	64.7	64.7	64.7
U	5	14.7	14.7	79.4
W	1	2.9	2.9	82.4
E	5	14.7	14.7	97.1
D de MG	1	2.9	2.9	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Fuente: Expediente clínico. INER. I: mejorado; U: no mejorado; W: peor; E: exacerbación; D de MG: muerto de MG

Tabla 13

Relación estado terapéutico pos intervención y edad

p = 0.284

Cambio del Estado Terapéutico final	Edad				Total
	< 20 AÑOS	20 - 40 AÑOS	40 - 60 AÑOS	> 60 AÑOS	
I	1	15	5	1	22
U	0	4	1	0	5
W	0	1	0	0	1
E	0	2	2	1	5
D de MG	0	0	0	1	1
Total	1	22	8	3	34

Fuente: Expedientes clínicos. INER. 2017

Tabla 14

Relación del estado terapéutico post intervención y sexo

p = 0.075

Cambio del Estado Terapéutico final	Sexo		Total
	FEMENINO	MASCULINO	
I	19	3	22
U	2	3	5
W	1	0	1
E	4	1	5
D de MG	0	1	1
Total	26	8	34

Fuente: Expedientes clínicos. INER. 2017.

Tabla 15

Estado Clínico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
CSR	2	5.9	5.9	5.9
PR	17	50.0	50.0	55.9
MM	15	44.1	44.1	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Fuente: Expediente clínico. INER. CSR: remisión completa; PR: remisión farmacológica; MM: manifestaciones mínimas.

Tabla 16
Relación entre el estado terapéutico post intervención y el diagnóstico clínico

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	Estado Terapéutico final $p = 0.034$				
	I	U	W	E	D de MG
	N=22	N=5	N=1	N=5	N=1
MIASTENIAS GRAVIS	21	4	0	3	1
TIMOMA	1	1	1	2	0

Fuente: Expediente clínico. INER.

Tabla 17
Relación entre el estado terapéutico post intervención y la histología de MG

HISTOLOGIA DE MG	Estado Terapéutico $p = 0.323$				
	I	U	W	E	D de MG
	n=21	N=4	n=0	n=3	n=1
HIPERPLASIA TIMICA	7	0	0	2	1
TIMO ATROFICO	11	4	0	1	0
TIMOLIPOMA	3	0	0	0	0

Fuente: Expediente clínico. INER.

Tabla 18
Relación entre histología del timo en MG y el estado clínico

P = 0.129	HISTOLOGIA	Estado Clínico		
		CSR	PR	MM
		Recuento	Recuento	Recuento
	HIPERPLASIA TIMICA	2	2	6
	TIMO ATROFICO	0	10	6
	TIMOLIPOMA	0	2	1

Fuente: Expediente clínico. INER. 2017

Tabla 19

Recidivas post timectomía

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	9	26.5	26.5	26.5
	NO	25	73.5	73.5	100.0
	Total	34	100.0	100.0	

Fuente: Expediente clínico. INER

Tabla 20

Causa de recidiva

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CAMBIO DE MEDICAMENTOS	1	2.9	11.1	11.1
	INFECCIONES	6	17.6	66.7	77.8
	CAMBIO CLIMATICO	1	2.9	11.1	88.9
	OTRO	1	2.9	11.1	100.0
	Total	9	26.5	100.0	
Perdidos	Sistema	25	73.5		
Total		34	100.0		

Fuente: Expediente clínico. INER 2017

Tabla 21

Satisfacción pos timectomía

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Grado de satisfacción del paciente post intervención	34	6.00	10.00	9.2647	.96323

Fuente: hoja de recolección de datos. INER 2017

IX. DISCUSIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS

Se han hecho muchos intentos para encontrar marcadores clínicos o biomarcadores que puedan predecir en qué pacientes se beneficiarán más de una timectomía. En este momento no existe un acuerdo universal con respecto a las ventajas relativas de la timectomía en relación con la edad, el sexo o la duración de la enfermedad.⁸⁵

En nuestro estudio observamos que el 64.7 % de los pacientes se encuentran entre la edad de adultos jóvenes 20 a 40 años. Sabemos que la edad en el momento de la cirugía ha demostrado ser un factor potencial que predice el resultado clínico. Varios autores han demostrado que los pacientes jóvenes tienen un mejor resultado clínico en comparación con los pacientes ancianos.^{85, 105-109} El beneficio de la timectomía disminuye a medida que el paciente adulto envejece y aumenta el riesgo de cirugía. La edad en la que los riesgos superan a los beneficios potenciales debe individualizarse para cada paciente. Estudios demuestran que los pacientes MG de inicio temprano (Edad de inicio <40 años) tuvieron mejores pronósticos^{110, 111}. Sin embargo, Bachmann, Papatestas y Cosi encontraron que la edad no fue un factor pronóstico¹¹²⁻¹¹⁴. Análisis de subgrupos de acuerdo con la edad de inicio no mostró ninguna diferencia. Hence, observo que los pacientes en el grupo de timectomizado fueron más jóvenes que los no timectomizados,¹¹⁵⁻¹¹⁷ teniendo tasas de remisión más alta en los pacientes jóvenes, otros sugieren que la marcada involución del tejido tímico en los pacientes a los 60 años indica que la timectomía no será beneficiosa en este grupo de edad.¹¹⁸ Sin embargo, otros informes concluyeron que la edad no debería ser una limitación para la operación y no se correlaciona con el resultado clínico y la remisión de la enfermedad.¹¹⁹⁻¹²² La miastenia gravis es rara en la infancia, las indicaciones para la timectomía en los niños no tienen directrices claras y siguen siendo un área de estudio intenso.¹²³⁻¹²⁷ En nuestro estudio se evidencia que el 63% de los pacientes que tuvieron una mejoría post timectomía tenían una edad < de 60 años, sin embargo estos resultados no muestran significancia estadística debido a que la población no es homogénea en relación a la edad.

Debido a que la MG de inicio temprano del tipo ocular se resuelve espontáneamente en el 11-28% de los casos, el tratamiento de elección suele ser conservador¹²⁸. Aunque se han informado resultados contradictorios en cuanto a la efectividad de la timectomía en pacientes MG de inicio temprano con el tipo ocular^{89, 129-131}, se ha recomendado la timectomía en casos con resistencia a la terapia inmunosupresora, incluyendo esteroides y altos niveles séricos de Anticuerpos anti-AChR¹¹⁶. En nuestro estudio observamos que el 97% de nuestros pacientes era tratado con agentes anticolinesterasa y en la que se asociaba prednisona y inmunosupresores (micofenolato o azatioprina) en un 88 % y 32 % de los paciente, lo que sugiere que la característica de la enfermedad es de difícil manejo. Es bien sabido que los pacientes con MG de inicio precoz del tipo sistémico a menudo tienen hiperplasia tímicas. Se ha reportado mejor pronóstico con un intervalo más corto entre el inicio de la MG y la timectomía, por lo que se recomienda la timectomía^{89, 132, 136, 137}. MG de aparición tardía ha estado aumentando recientemente, la elección del tratamiento se está convirtiendo en un tema importante^{136,137}. Un estudio que incluyó un examen anatomopatológico con autopsia informó que los pacientes mayores de 60 años de edad muestran poca hiperplasia tímicas, y que podrían no responder a la timectomía¹³⁸. En nuestro estudio la única persona fallecida se encontraba en el rango de edad mayor a los 60 años. Por lo tanto aunque nuestros datos no son estadísticamente significativos, apoyamos la idea de que en los pacientes MG de 60 años, las indicaciones quirúrgicas deben ser prudentemente consideradas. Debido a que se requiere un tiempo relativamente largo hasta que MG mejore por el trauma quirúrgico y la esperanza de vida, los cuales deben ser considerados para la determinación de la indicación quirúrgica en estos pacientes. Algunos informes recomiendan timectomía sólo para casos refractarios

en pacientes con 60 años de edad¹³⁹. En la práctica, la timectomía en pacientes ancianos podría estar indicada en aquellos con anomalía tímicas que sugiere hiperplasia en el timo en estudios de imagen, progresión rápida de los síntomas de MG o resistencia al tratamiento médico. Para los pacientes ancianos MG con tipo ocular o con negatividad para el anticuerpo anti-AChR, el tratamiento médico es el enfoque estándar¹⁴⁰. Generalmente, los pacientes que se someten a una timectomía temprana en su enfermedad una vez que los síntomas aparecen tienden a tener mayores tasas de remisión. La corta duración de la enfermedad antes de la cirugía también se ha promocionado como un predictor positivo para el cual los pacientes se beneficiarían de la intervención quirúrgica.^{100, 128} Se cree que la cirugía después de un año después del inicio de los síntomas es un predictor de mala respuesta a la timectomía, esto también sigue siendo controvertido.

En cuanto al rol del género vemos que las mujeres constituyen el 66 % de nuestra población. El rol del sexo en el resultado después de la timectomía para la miastenia gravis no está claro. En algunos estudios, se observa que los pacientes varones tienen más probabilidades de alcanzar la remisión de la enfermedad en comparación con los pacientes femeninos.¹⁰¹ Contrario a lo que se creía que ser una mujer era una indicación de buen pronóstico, 4 estudios cohortes utilizando multivariable Cox analizaron en revisiones sistemáticas observando que el género no fue un factor pronóstico para MG⁹³⁻⁹⁶. Mientras que otros han encontrado el resultado opuesto.¹¹³ En este punto, la timectomía se ofrece a ambos géneros sin preferencia. Si bien nuestro estudio las mujeres tiene 47 % de mejoría clínica y un 12 % de exacerbaciones versus 9 % y 3% subsecuente en el hombre, los datos no revelan una significancia estadística. La mortalidad en nuestro estudio ocurrió en el 3 % de los pacientes y únicamente en el género masculino.

Se observó un gran aumento en la magnitud de la asociación de timectomía mejorada en el subgrupo MG con enfermedad más grave (Osseman Clase 2b, 3 ó 4). Los pacientes MG graves tienen peores resultados en comparación con los pacientes con MG leve. Sin embargo, los pacientes con MG severa sometidos a timectomía tuvieron tasas relativas de mejores resultados cuando se compararon con pacientes MG severos que no se sometían a timectomía. En nuestro estudio 85.3 % de los pacientes presentaban MG severa (clasificación de MGFA arriba de IIb). Al evaluar los resultados de nuestro estudio tenemos que el 64.7% tuvo mejorías en sus síntomas y el 55.9 % logro remisión completa o farmacológica posterior a la cirugía, lo que apoya la teoría del beneficio de la timectomía en pacientes con enfermedad severa. Los estudios descritos por Mantegazza et al.¹²⁹, Papatestas, et al.,⁸³ Rodríguez et al.,⁷⁵ Perlo et al.,¹³⁰ y Zeldowicz y Saxton¹³¹ permitieron calcular las tasas relativas dentro del subgrupo de enfermedad grave. Las tasas de resultado relativas en los pacientes MG severos sometidos a timectomía aumentaron en una mediana del 54% (p, 0,01) de la tasa relativa de toda la cohorte. Por ejemplo, en la cohorte descrita por Perlo et al.,¹³⁰ pacientes MG severos sometidos a timectomía eran aproximadamente 3,7 veces más propensos a alcanzar la remisión que los pacientes MG severos que no se sometían a timectomía, un 50% más que la tasa de remisión relativa de 2,4 de la totalidad Timectomía descrita por Perlo et al.¹³⁰

Las tasas de resultado relativo calculadas dentro del subgrupo leve^{75, 83, 130, 131}, no fueron significativamente diferentes de las tasas basales. La asociación entre la timectomía y los resultados favorables fue 11% más fuerte en el subgrupo de pacientes con MG generalizado (es decir, después de excluir a los pacientes oculares del análisis, p, 0,10).⁷⁵

130, 134-135

En cuanto a la clasificación histológica y el gradiente de neoplasia tímicas, incluye la identificación de timomas invasivos y no invasivos, otras neoplasias del timo y sus relaciones con los resultados de la MG. Existe una alta incidencia de remisión completa en pacientes con hiperplasia tímicas comparado con los otros diagnósticos histológicos. Algunos pacientes con timoma tienen mejoría después de la timectomía, la respuesta es típicamente menos favorable en aquellos pacientes con MG no timomatoso.¹³⁶

El timo lipoma es un tumor benigno poco frecuente del mediastino anterior que representa el 2-9% de todas las neoplasias tímicas. La incidencia de MG asociada con timo lipomas es de entre el 2,8 y el 50%^{137,138}. Doce de 267 (4,4%) pacientes miasténicos, sometidos a timectomía extendida son diagnosticados con timo lipoma. Por lo general el 75% de los pacientes con MG timolipomatosa tenían altos niveles de AchRAb en suero. La duración de los síntomas miasténicos antes de la cirugía es más larga en el grupo de timolipoma miasténico en comparación con los grupos timomatoso y no timomatoso. La TC preoperatoria del tórax en ocasiones revela un timo nodular, en estas circunstancias se sugiere que el paciente se someta a cirugía para el manejo directo de MG con timoma. Si la TC preoperatoria es negativa, el paciente debe recibir un tratamiento inicial no quirúrgico (es decir farmacológico). El aumento de la edad de los pacientes en el grupo de timo lipoma en relación con los pacientes en el grupo no timomatoso también puede explicar la mayor duración de los síntomas antes de la cirugía. Se ha documentado que la timectomía es beneficiosa para los pacientes con MG, especialmente en pacientes más jóvenes y aquellos con una corta duración de los síntomas antes de la cirugía^{139,140}. Una de las hipótesis propuestas con respecto a la patogénesis del timo lipoma es la regresión grasa de un timo hiperplásico o incluso el desarrollo como parte del envejecimiento^{137,141}. Curiosamente, 10 de los 12 (83,3%) pacientes habían recibido tratamiento preoperatorio con esteroides para controlar los síntomas miasténicos, mientras que con MG timomatoso, sólo 28 de los 104 (26,9%) pacientes recibieron esteroides preoperatorios. Se desconoce si el uso de esteroides afecta el proceso de envejecimiento. Se necesitan más estudios para aclarar si los esteroides aceleran el efecto de la degeneración grasa en los timomas y estimulan la transformación en timolipomas. De acuerdo con nuestras observaciones, el diagnóstico de timolipoma debe tenerse en cuenta al tratar a los pacientes de edad avanzada con MG y aquellos que tienen una historia de tratamiento con esteroides.

La asociación entre timolipoma y MG ha sido bien documentada^{137,138, 142}. Sin embargo, hay información limitada disponible sobre la tasa de remisión de MG timolipomatosa en comparación con otros tipos de MG. Los neurólogos responsables de la atención inicial de los pacientes con MG pueden ser menos propensos a iniciar una referencia quirúrgica para los pacientes que son CT-negativos. Del mismo modo, los pacientes ancianos pueden ser menos propensos a ser recomendado para el tratamiento quirúrgico.

En cuanto a los resultados quirúrgicos después de la timectomía, el grupo timomatoso tenía una remisión significativamente menor en comparación con los grupos timolipomatosos y no timomatosos. Aunque el uso de títulos de AchRAb preoperatorios, el sello inmunológico de MG, para predecir el pronóstico de los pacientes individuales no ha sido bien documentado.¹⁴³ En cuanto al estado terapéutico post intervención de nuestro estudio el 38 % de mejoras se obtuvo en los pacientes con timo atrófico, con una remisión del 34 %; los pacientes con hiperplasia tímicas tuvieron 24 % de mejoras y 14% de remisión, siendo también los pacientes que tuvieron más exacerbaciones de MG (7%) y una mortalidad del 3%; los pacientes con timo lipomas presentaron los porcentajes más bajos de mejoras y remisiones teniendo 10 % y 7 % subsecuentemente.

Los pacientes con timomas presentaron el 20 % de mejoras con el 40 % de exacerbaciones. Estos pacientes tuvieron un 60 % de remisión farmacológica.

Existen biomarcadores de suero y tejido que pueden predecir qué pacientes pueden beneficiarse de una timectomía, sin embargo aún se encuentra en proceso de investigación. Las características clínicas y las tasas de remisión de pacientes con miastenia gravis timomatosa con y sin anticuerpos elevados de receptores de acetilcolina (anti-AChR) son similares. Algunos informes que incluyen sólo un pequeño número de pacientes han encontrado que aquellos con varios anticuerpos anti-musculo (anti-MuSK) tienden a tener tasas similares de remisión después de timectomía en comparación con aquellos pacientes que son seronegativos anticuerpos anti-músculo. Las características patológicas de anti-MuSK son que el timoma generalmente no está asociado a la MG y que la tasa de hiperplasia tímicas es baja¹⁴⁴. En anti-MuSK MG, debido a la tasa de remisión de MG se informa que es baja con timectomía, por lo que el tratamiento médico es generalmente la primera opción^{144,145}.

En pacientes con negatividad tanto para el anticuerpo anti-AChR como para el anticuerpo anti-MuSK (MG doblemente seronegativos), se supone que autoanticuerpos desconocidos, están implicados en la patogénesis de la MG. Un estudio reciente mostró que una alta proporción de paciente seronegativos para MG (SNMG) tenían anticuerpos anti-AChR por debajo del límite de detección¹⁴⁵. Varios estudios han informado de que algunos pacientes MG doblemente negativos tienen hiperplasia tímicas tras el examen patológico, y sus síntomas podrían mejorarse mediante la timectomía. Similar a MG anti-AChR-positivo, la MG generalizada doblemente seronegativa es una indicación de timectomía^{146,147}. En los pacientes de tipo doble-negativos MG de tipo ocular, no hay indicación agresiva para la cirugía, como ocurre con el tipo ocular con anticuerpos anti-AChR. Se cree que MuSK forma un dímero con proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (Lrp4), participa en la transducción de la señal de la unión neuromuscular al inducir la agrupación de AChR. Recientemente, estudios en Japón han identificado auto anticuerpos contra Lrp4¹⁴⁸ en pacientes SNMG lo que aclara su patogénesis. Nuestro estudio no pudo documentarse la presencia de anticuerpos por ser un estudio retrospectivo pero se deberá realizar estudios prospectivos para el análisis de dicha teoría.

Se ha identificado que los procesos infecciosos, el embarazo y enfermedades autoinmunes ocasionan recidivas en algunos pacientes con MG. Wang demostró que las enfermedades autoinmunes asociadas son factores de riesgo que pueden ocasionar recaída en el tratamiento de la MG siendo un predictora significativo.¹⁴⁹

Nuestro estudio tuvo muy bajo porcentaje de enfermedades asociadas, sin embargo se identifico que la causa más importante de recidivas se debe a procesos infecciosos severos.

Un parámetro reciente basado en la evidencia de la Academia Americana de Neurología analizó estudios retrospectivos, controlados, no aleatorios de timectomía en MG. Un total de 28 estudios publicados entre 1953 y 1998 fueron identificados.¹⁵⁰ El efecto de la cirugía fue ampliamente favorable en la mayoría de las series. Sin embargo, el beneficio de la cirugía fue generalmente pequeño. Por ejemplo, la tasa relativa media que favoreció la cirugía sobre el tratamiento no quirúrgico de lograr la remisión fue de 2,1 (una ganancia modesta al considerar que la tasa de remisión mediana en los grupos no timectomizados fue del 10%). Otras tasas medias relativas fueron 1,6 para el estado asintomático, 1,7 para la mejora, y 1,1 para la supervivencia. El análisis de subgrupos de pacientes indicó que sólo aquellos pacientes con MG con debilidad moderada o mayor (Osserman 2b) mostraron una mejoría significativa después de la timectomía en comparación con los sujetos control. Es importante destacar que los beneficios modestos atribuidos a la timectomía se confundieron por las diferencias basales entre los grupos quirúrgicos y no quirúrgicos, así como resecciones tímicas limitadas realizadas en un porcentaje

significativo de los pacientes. Ningún estudio incluyó evaluaciones ciegas. Como resultado, los autores expresaron incertidumbre en cuanto a si las afirmaciones de los resultados mejorados de la MG fueron el resultado de la timectomía o se relacionaron con las diferencias en las características basales entre los grupos quirúrgicos y los no quirúrgicos. Los autores concluyeron que la timectomía puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes sin timoma.¹⁵⁰ Para abordar esta incertidumbre, se está organizando un ensayo prospectivo, prospectivo, unicentrico y aleatorizado controlando la terapia médica en una MG no timomatosa.¹⁵¹ Debido a que permiten una mayor eliminación de tejido tímico, La timectomía transesternal se aproxima a la norma en muchos centros MG, aunque se utilizan abordajes video-asistidos transcervicales y infraaxilares. Existen algunas pruebas que apoyan la opinión de que cuanto mayor es la resección, mejores son los resultados a largo plazo.¹⁵² Usando un enfoque de timectomía "máxima" que incluye incisiones transcervical y transesternal, los análisis de la tabla de vida demostraron una tasa de remisión del 81% a 7,5 años.¹⁵³ Los índices de remisión comparados de los abordajes transcervicales han sido del 30% al 45% a los 7 años ¹⁵⁴ y aproximadamente al 50% a los 6 años, ya sea mediante un procedimiento transesternal prolongado o un videotoracoscópico. Cabe señalar que las tasas de remisión en las series quirúrgicas a menudo tienen tasas de remisión inesperadamente altas. Las definiciones de la remisión, así como su duración, varían entre los estudios, y la determinación retrospectiva de estos resultados es ciertamente abierta al sesgo.^{150,152} Los procedimientos transcervicales y video-asistidos por toracoscopia ofrecen ventajas desde el punto de vista de la recuperación cosmética y postoperatoria. Se ha observado que los abordajes toracoscópicos reducen la duración de la estancia hospitalaria y los costos de atención al paciente en comparación con la cirugía torácica abierta¹⁵⁵. En el presente estudio tuvimos similar número de timectomías transesternales (17 pacientes) que las videotoracoscópicas (16 pacientes), además de 1 abordaje por mediastinostomía. Existiendo únicamente diferencia significativa en el tiempo quirúrgico entre dichas técnicas, siendo más rápida la técnica videotoracoscópica en comparación con el abordaje transesternal (117+/-45 vrs 168 +/- 55 minutos). La estancia hospitalaria fue de 4.29 +/- 2.52 días para la técnica transesternal y 2.87 +/- 1.45 días para la videotoracoscopia. No existió diferencia en cuanto al tipo de abordaje y los resultados post quirúrgicos de la MG. Observándose una incidencia de 18 % de complicaciones distribuidas en 6 % transoperatorias y el resto postoperatorias.

Por último se observó que tuvimos un 25 % de recidivas de las cuales el 3 % se identificó tejido tímico residual los cuales serán sometidos a tratamiento de resección quirúrgica. Pompeo et al 43 informaron sobre su experiencia con timectomía toracoscópica en 8 pacientes con MG refractaria. Los criterios de inclusión fueron falta de mejoría clínica significativa 3 años después de la timectomía, deterioro durante al menos 24 meses después de la mejoría inicial no controlada adecuadamente con tratamiento médico máximo, necesidad de tratamiento repetido con intercambio plasmático o evidencia de tejido tímico residual o transformación timomatosa por Tomografía computarizada o resonancia magnética. El tiempo medio transcurrido desde la cirugía inicial fue de 129 ± 71 meses. Se encontró tejido tímico macroscópico (5 pacientes) o microscópico (3 pacientes) en todos los casos. Dos pacientes experimentaron crisis miasténica postoperatoria. Después de una duración media de seguimiento de 28 meses, ningún paciente estaba en remisión completa, pero se observó una mejoría clínica significativa en 6 de los 8 pacientes, con las puntuaciones de Osserman disminuyendo de 3,37 a 2,12. La dosis media de prednisona disminuyó de 43 ± 12 mg / d a 20 ± 15 mg / d. No hubo una disminución análoga en las dosis de piridostigmina o azatioprina, ni hubo diferencias significativas en el número de intercambios de plasma al año después de la timectomía de repetición. Los autores observaron que los 6 pacientes que mejoraron regresaron a las

actividades normales de la vida diaria. Al interrogar a los pacientes sobre el alivio de los síntomas luego de ser operados estableciendo una escala del 1 al 10 en donde 1 es lo peor y 10 se obtuvo un promedio de 9.26.

X. CONCLUSIONES

Por lo anterior concluimos que la timectomía muestra adecuados resultados en el manejo de la miastenia gravis por las siguientes consideraciones:

- 1.-Los pacientes operados presentan mejoras en cuanto a los síntomas, con disminución o suspensión de los medicamentos para control de esta enfermedad.
- 2.-Los pacientes con enfermedad severa (clasificación superior a IIa según MGFA) en quienes la terapéutica con medicamentos ha sido difícil, los beneficios son mayores ya que presentan alto porcentaje de remisiones.
- 3.-En general la timectomía favorece al control y la remisión de la enfermedad
- 4.-Las exacerbaciones de la enfermedad post timectomía son escasas y se ven más asociadas a problemas infecciosos.
- 5.- Los pacientes luego de ser operados logran tener un excelente alivio de los síntomas.

XI. RECOMENDACIONES

Se recomienda la realización de timectomía a los pacientes con diagnóstico de miastenia gravis. Aunque se tienen las siguientes consideraciones.

El estudio presenta limitantes en base a que es un estudio retrospectivo y la población en muchos aspectos no es homogénea, por lo que considero es necesario realizar un estudio prospectivo en donde se evalué si los resultados de la cirugía en la población Mexicana son transpolables a lo que dice la literatura médica.

Por otro lado es recomendable seleccionar cuidadosamente a los pacientes a quienes se les realicé timectomía que sean mayores a los 60 años por el riesgo de exacerbaciones, recidivas y/o complicaciones.

Los pacientes quienes tienen diagnóstico de timomas asociados con miastenia gravis son pacientes que presentan alto porcentaje de exacerbaciones por lo que se recomienda que el seguimiento es estos pacientes sea riguroso.

No existe una ventaja significativa en los resultados de la enfermedad en relación al abordaje quirúrgico seleccionado, inferimos que únicamente a lo que se refiere a estética y costos hospitalarios cuando se utiliza videotoracoscopia por utilizarse dos incisiones y por tener menor tiempo quirúrgico que la técnica transesternal.

XII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2010;34:171–183.
- 2.- Vincent A, Drachman DB. Myasthenia gravis. In: Pourmand R, Harati Y, eds. *Advances in Neurology: Neuromuscular Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:159-188.
- 3.- Herrman NC, Mulder DG, and Fonkalsrud EW: Thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Surg* 1963; 158: pp. 85
- 4.- Sauerbruch EF. Mitteilungen aus dem Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. 1913;25:746.
- 5.- Schumacher E, Roth J. Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie. *Mitt Grenzgeb Med Chir*. 1912;25:746–65.
- 6.-Blalock A, et al. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg*. 1939;110(4):544–61.
- 7.-Blalock A, Harvey A, Ford FR: The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland: preliminary report. *JAMA* 1941, 117(8):1529–1533.
8. Diaz A, Black E, Dunning J: Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014, 18(3):381–389.
9. Sonett JR, Jaretzki A III: Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008, 1132(1):315–328.
- 10.-Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*. 1990;40:1828-1829.
- 11.-Gronseth GS, Barohn RJ. Thymectomy for non-thymomatous autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology*. 2000;55:7-15.
- 12.-Mack MJ, Landreneau RJ, Yim AP, et al: Results of video-assisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: pp. 1352.
- 13.- Aziken N, Evasovich M, Andrade RS, et al. Laparoscopic transdiaphragmatic thymectomy without chest incisions. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016; (51): 385-387.
- 14.- Hsu CP. Subxiphoid approach for thoracoscopic thymectomy. *Surg Endosc*. 2002; (16): 1105.
- 15.- Hsu CP, Chuang CY, Hsu NY, Shia SE. Subxiphoid approach for video-assisted thoracoscopic extended thymectomy in treating myasthenia gravis. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg*. 2002; (1): 4–8.
- 16.- Ismail M, Swierzy M, Rückert RI, et al. Robotic thymectomy for myasthenia gravis. *Thorac Surg Clin*. 2014; 24 (2): 189.195.
- 17.- Vincent A, Palace J, and Hilton-Jones D: Myasthenia gravis. *Lancet* 2001; 357: pp. 2122.
- 18.- Hong YH, Kwon SB, Kim BJ, Kim BJ, Kim SH, Kim JK, et al. Prognosis of ocular myasthenia in Korea: a retrospective multicenter analysis of 202 patients. *J Neurol Sci*. 2008;273:10–4.
- 19.- Allen JA, Scala S, Jones HR. Ocular myasthenia gravis in senior population: diagnosis, therapy, and prognosis. *Muscle Nerve*. 2010;41:379–84.
- 20.- Drachman DB: Myasthenia gravis (first of two parts). *N Engl J Med* 1978; 298: pp. 136.
- 21.- Drachman DB: Myasthenia gravis (second of two parts). *N Engl J Med* 1978; 298: pp. 186

- 22.- Evoli A. Myasthenia gravis: new developments in research and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2017; (30)oo: 1-7.
- 23.- Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014; 48-49: 143- 8. [CrossRef]
- 24.- Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006; 16: 459-67.
- 25.- Merig glioli MN. Myas tenia Gravis:Immunopathogenesis, diagnosis, and management. *Continuum* 2009; 15: 35-62.
- 26.- Barohn RJ. Myasthenia gravis Recommendations for clinical research standards. *Neurology.* 2000; 55: 16-23.
- 27.- Task Force of the Medical Scientific advisory board of the Myasthenia gravis foundation of American. Myasthenia gravis: recommendation for clinical research standards. *Neurology.* 2000; 55: 16-23.
- 28.- Wolfe GI, Barohn RJ, Galetta SL. Drugs for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. In: Zimmerman T, Kooner K, Sharir M, et al., eds. *Textbook of Ocular Pharmacology.* Philadelphia: Lippincott-Raven Press; 1997:837-848.
- 29.- Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1994;330:1797-1810.
- 30.- Sanders DB, Scoppetta C. The treatment of patients with myasthenia gravis. *Neurol Clin.* 1994;12:343-368.
- 31.- Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci.* 1987;505:568-583.
- 32.- Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol.* 1984;15:291-298.
- 33.- Richman DP, Agius MA. Treatment principles in the management of autoimmune myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci.* 2003;998:457-472.
34. Warmolts J, Engel A. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1972;286:17-20.
- 35.- Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse:a double blind study. *Acta Neurol Scand.* 1998;97:370-373.
- 36.- Arsura E, Brunner NG, Namba T, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 1985;42:1149-1153.
- 37.- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1496-1503.
- 38.- Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, et al. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol.* 1988;235:449-453.
- 39.- Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, et al. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 1984;15:602-605.
- 40.- Massey JM. Treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology.* 1997;48(Suppl 5):S46-S51.
- 41.- Mertens HG, Hertel G, Reuther P, et al. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann NY Acad Sci.* 1981;337:691-698.
42. Tindall RSA, Rollins JA, Phillips JT, et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebocontrolled trial of cyclosporine in myasthenia gravis.*N Engl J Med.* 1987;316:719-724.
43. Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci.* 1993;681:539-551.
- 44.- Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, et al. Reliability testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Score. *Ann NY Acad Sci.* 1998;841:769-772.

- 45.- Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, et al. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology*. 2000;55:448-450.
- 46.- Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology*. 2001; 56: 94-96.
- 47.- Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label study. *Neurology*. 2001;56:97-99.
- 48.- Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology*. 2003;61:1438-1440.
- 49.- Perez MC, Buot WL, Mercado-Danguilan C, et al. Stable remissions in myasthenia gravis. *Neurology*. 1981;31:32-37.
- 50.- Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur J Pediatr*. 1992;151:215-217.
- 51.- Gustavo de Feo L, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2002;26:31-36.
- 52.- Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol*. 2003;53:29-34.
- 53.- Arsura EL. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;53:S170-S179.
- 54.- Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2:CD002277.
- 55.- Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 1997;41:789-796.
- 56.- Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, et al. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs*. 2001;25:967-973.
- 57.- Huang CS, Hsu HS, Kao KP, et al. Intravenous immunoglobulin in the preparation of thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*. 2003;108:136-138.
- 58.- Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular disease: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve*. 1999;22:1479-1497.
- 59.- Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology*. 1999;52:629-632.
- 60.- Pinching A, Peters DK, Newsom-Davis J. Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet*. 1976;2:1373-1376.
- 61.- Behan PO, Shakir RA, Simpson JA, et al. Plasma-exchange combined with immunosuppressive therapy in myasthenia gravis. *Lancet*. 1979;2:438-440.
- 62.- Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD002275.
- 63.- Gajdos P, Simon N, de Rohan-Chalot P, et al. Long term effects of plasma exchange in myasthenia gravis: results of a randomized study. *Presse Med*. 1983;12:939-942.
- 64.- NIH Consensus Conference. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological diseases. *JAMA*. 1986;256:1333-1337.
- 65.- Batocchi AP, Evoli A, Schino CD, et al. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis. *Ther Apher*. 2000;4:275-279.
- 66.- Seybold ME. Plasmapheresis in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*. 1987;505:584-587.
- 67.- Evoli A, Di Schino C, Marsili F, et al. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve*. 2002;25:111-114.
- 68.- Yoshikawa H, Mabuchi K, Yasukawa Y, et al. Low-dose tacrolimus for intractable myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*. 2002;9:627-628.

- 69.- Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, et al. Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2003;28:570-574.
- 70.- Wakata N, Saito T, Tanaka S, et al. Tacrolimus hydrate (FK506): therapeutic effects and selection of responders in the treatment of myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;106:5-8.
- 71.- Zaja F, Russo D, Fuga G, et al. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant. *Neurology*. 2000;55:1062-1063.
- 72.- Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, et al. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr*. 2003;143:674-677.
- 73.- McQuillen MP, Leone MG. A treatment carol: thymectomy revisited. *Neurology* 1977; 27: 1103-6.
- 74.- Oosterhuis HJ. Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann N Y Aca Sci*. 1981; 377: 678-90.
- 75.- Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM Jr, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol*. 1983; 13: 504-10.
- 76.- Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37: 141-9.
- 77.- Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990; 40: 1828-9.
- 78.- Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD008111.
- 79.- Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 7-15.
- 80.- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016; 375: 511-522.
- 81.- Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al: Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: pp. 327
- 82.- Schumm F, Wietholter H, Fateh-Moghadam A, and Dichgans J: Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: pp. 332
- 83.- Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, et al: Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987; 206 (1): 79-88
- 84.- Nakamura H, Taniguchi Y, Suzuki Y, et al: Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: pp. 371
- 85.- Huang CS, Hsu HS, Huang BS, et al: Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: pp. 108
- 86.- Roberts PF, Venuta F, Rendina E, et al: Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: pp. 562
- 87.- Uchiyama A, Shimizu S, Murai H, et al: Infrasternal mediastinoscopic thymectomy in myasthenia gravis: Surgical results in 23 patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: pp. 1902
- 88.- Rea F, Marulli G, Bortolotti L, et al: Experience with the "da Vinci" robotic system for thymectomy in patients with myasthenia gravis: Report of 33 cases. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: pp. 455
- 89.- Granetzny A, Hatem A, Shalaby A, and Boseila A: Manubriotomy versus median sternotomy in thymectomy for myasthenia gravis: Evaluation of the pulmonary status. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: pp. 361
- 90.- Hsu CP, Chuang CY, Hsu NY, and Chen CY: Comparison between the right side and subxiphoid bilateral approaches in performing video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis. *Surg Endosc* 2004; 18: pp. 821

- 91.- Ashton RC, McGinnis KM, Connery CP, et al: Totally endoscopic robotic thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: pp. 569
- 92.- Calhoun RF, Ritter JH, Guthrie TJ, et al: Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1999; 230: pp. 555
- 93.- Sunil Singhal and Larry R. Kaiser. *Surgery for Myasthenia Gravis*. Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery chapter 128, 1549-1561
- 94.- Suen HC, Cooper JD. Transcervical Approach to the thymus in YIM APC, Hazelrigg SR, Izzatmb, et al: *Minimal Access Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 2000.
- 95.- Bacha EA, Chapelier AR, Macchiarini P, Fadel E, Darteville PG. Surgery for invasive primary mediastinal tumors. *Ann Thorac Surg* 1998;66(1):234–239.
- 96.- Chen KN, Xu SF, Gu ZD, et al. Surgical treatment of complex malignant anterior mediastinal tumors invading the superior vena cava. *World J Surg* 2006;30(2):162–170.
- 97.- DemmyTL, Park SB, Liebler GA, et al. Recent experience with major sternal wound complications. *Ann Thorac Surg* 1990;49(3): 458–462.
- 98.-Weber LD, Peters RW. Delayed chest wall complications of median sternotomy. *South Med J* 1986;79(6):723–727.
- 99.- Maurizi G, DÁndrilli A, Sommella L, et al. Transsternal Thymectomy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 63: 178-186.
- 100.- Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Genkins G. Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1, 355 Patients. *Neurology* 1965; 16: 431-9
- 101.- Silvestri NJ, Wolfe GI. Myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2012;32:215–226.
- 102.- Miller RG, Filler-Katz A, Kiprov D, et al.. Repeat thymectomy in chronic myasthenia gravis. *Neurology*. 1991;41:923–924.
- 103.- Kornfield P, Merav A, Fox S, et al.. How reliable are imaging procedures in detecting residual thymus after previous thymectomy. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;681:575–576.
- 104.-Zielinski M, Kuzdzal J, Staniec B, et al.. Extended rethymectomy in the treatment of refractory myasthenia gravis: original video-assisted technique of resternotomy and results of the treatment in 21 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3:376–380.
- 105.- Ozdemir N, Kara M, Dikmen E, et al: Predictors of clinical outcome following extended thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: pp. 233
- 106.-Budde JM, Morris CD, Gal AA, et al: Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: pp. 197
- 107.-Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al: Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: A 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: pp. 853
- 108.- Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, et al: Thymectomy for myasthenia gravis: A 27-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: pp. 621
- 109.- Abt PL, Patel HJ, Marsh A, and Schwartz SI: Analysis of thymectomy for myasthenia gravis in older patients: A 20-year single institution experience. *J Am Coll Surg* 2001; 192: pp. 459
- 110.- Beghi E, Antozzi C, Batocchi AP, *et al*. Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci*, 1991,106(2):213-220
- 111.- Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, *et al*. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. *Ann N Y Acad Sci*, 2003,998:413-423
- 112.- Cosi V, Romani A, Lombardi M, *et al*. Prognosis of myasthenia gravis: a retrospective study of 380 patients. *J Neurol*, 1997,244(9):548-555
- 113.- Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, *et al*. Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. *Surgery*, 2009,145(4):392-398
- 114.- Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, *et al*. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg*, 1987, 206(1):79-88

- 115.- Tsinzerling N, Lefvert AK, Matell G, *et al.* Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007,78(10):1109-1112
- 116.- Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998,65(4):492-496
- 117.- Donaldson DH, Ansher M, Horan S, *et al.* The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology*,1990,40(5):786-790
- 118.-Perlo VP, Arnason B, and Castleman B: The thymus gland in elderly patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1975; 25: pp. 294
- 119.-Nieto IP, Robledo JP, Pajuelo MC, *et al*: Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: Review of 61 cases. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: pp. 1568
- 120.- Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, *et al*: Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg* 1997; 226: pp. 324
- 121.- Tsuchida M, Yamato Y, Souma T, *et al*: Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: pp. 1563
- 122.- Monden Y, Nakahara K, Fujii Y, *et al*: Myasthenia gravis in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: pp. 433
- 123.- Fonkalsrud EW, Herrmann C, and Mulder DG: Thymectomy for myasthenia gravis in children. *J Pediatr Surg* 1970; 5: pp. 157
- 124.- Kogut KA, Bufo AJ, Rothenberg SS, and Lobe TE: Thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis in children. *J Pediatr Surg* 2000; 35: pp. 1576
- 125.- Kolski H, Vajsar J, and Kim PC: Thoracoscopic thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *J Pediatr Surg* 2000; 35: pp. 768
- 126.- Wagner AJ, Cortes RA, Strober J, *et al*: Long-term follow-up after thymectomy for myasthenia gravis: Thoracoscopic vs open. *J Pediatr Surg* 2006; 41: pp. 50
- 127.- Youssef S: Thymectomy for myasthenia gravis in children. *J Pediatr Surg* 1983; 18: pp. 537
- 128.- Skelly CL, Jackson CC, Wu Y, *et al*: Thoracoscopic thymectomy in children with myasthenia gravis. *Am Surg* 2003; 69: pp. 1087
- 129.- Beghi E, Antozzi C, Batocchi AP, *et al*: Prognosis of myasthenia gravis: A multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci* 1991; 106: pp. 213
- 130.- Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet*. 2001; 357 (9274): 2122–2128.
- 131.- Sommer N, *et al.* Ocular myasthenia gravis: response to longterm immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(2):156–62.
- 132.- Okumura M, *et al.* Biological implications of thymectomy for myasthenia gravis. *Surg Today*. 2010;40(2):102–7.
- 133.- Monden Y, *et al.* Effects of preoperative duration of symptoms on patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 1984;38(3):287–91.
- 134.- Nieto IP, *et al.* Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(6):1568–71.
- 135.- Uchino M, *et al.* Clinical analysis of 114 patients with myasthenia gravis (MG). Investigation of the actual condition of increasing aged patients with MG and efficacy of extended thymectomy. *Neurol Therap*. 2000;17:355–9.

- 120.- Motomura M. Standard treatment for late-onset myasthenia gravis in Japan. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011;51(8):576–82.
- 121.- Perlo VP, Arnason B, Castleman B. The thymus gland in elderly patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 1975;25(3):294–5.
- 122.- Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*.1990; 40 (12): 1828–9.
123. Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: is it different? *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1132: 238–43.
- 124.- Matsuzaki Y, et al. Influence of age on extended thymectomy as a treatment for myasthenia gravis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;4(4):192–5.
- 125.- Monden Y, et al. Myasthenia gravis in elderly patients. *Ann Thorac Surg*. 1985; 39 (5): 433–6.
- 126.- Tsuchida M, et al. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(6):1563–7.
- 127.- Frist WH, Thirumalai S, Doehring CB, et al: Thymectomy for the myasthenia gravis patient: Factors influencing outcome. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: pp. 334
- 128.- Donaldson DH, Ansher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:786–790
- 129.- Perlo VP, Poskanzer D, Castleman B, et al. The role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1971;183:308–315.
- 130.- Zeldowicz LR, Saxton GD. Myasthenia gravis: comparative evaluation of medical and surgical treatment. *Can Med Assoc J* 1969;101:88–93.
- 131.- Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol* 1990;237:339–344.
- 132.- Beekman R, Kuks JBM, Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997;244:112–118.
- 133.- Oosterhuis HJ. Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:678–690.
- 134.- Henson RA, Stern GM, Thompson VC. Thymectomy for myasthenia gravis. *Brain*. 1965; 88:11–28.
- 135.- Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, et al. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*. 2013; 260: 1798-1801.
- 136.- Rieker RJ, Schirmacher P, Schnabel PA, Moser K, Hoffmann H, Dienemann H et al. Thymolipoma. A report of nine cases, with emphasis on its association with myasthenia gravis. *Surg Today* 2010;40:132–6.
- 137.- Damadoglu E, Salturk C, Takir HB, Ertugrul M, Yilmaz A, Atasalihi A. Mediastinal thymolipoma: an analysis of 10 cases. *Respirology* 2007;12: 924–7.
- 138.- Huang CS, Hsu HS, Huang BS, Lee HC, Kao KP, Hsu WH et al. Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112:108–14.
- 139.- Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:853–9.
- 140.- Toyama T, Mizuno T, Masaoka A, Shibata K, Yamakawa Y, Niwa H et al. Pathogenesis of thymolipoma: report of three cases. *Surg Today* 1995;25: 86–8.
- 141.- Pan CH, Chiang CY, Chen SS. Thymolipoma in patients with myasthenia gravis: report of two cases and review. *Acta Neurol Scand* 1988;78:16–21.
- 142.-Masuda T, Motomura M, Utsugisawa K, Nagane Y, Nakata R, Tokuda M et al. Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:935–40.

- 143.- Hoch W, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* 2001;7(3):365–8.
- 144.- Leite MI, et al. Myasthenia gravis thymus: complement vulnerability of epithelial and myoid cells, complement attack on them, and correlations with autoantibody status. *Am J Pathol.* 2007;171(3):893–905.
- 145.- Leite MI, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in ‘seronegative’ myasthenia gravis. *Brain.* 2008;131(Pt 7):1940–52.
- 146.- Leite MI, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibodypositive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol.* 2005;57(3):444–8.
- 147.- Hayashi A, et al. Heterogeneity of immunopathological features of AChR/MuSK autoantibody-negative myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2007; 189 (1–2):163–8.
- 148.- Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2011; 69(2):418–22.
- 149.- Wang L, Zhang Y, He M. Clinical predictor for the prognosis of myasthenia gravis. *BMC Neurology.* 2017; 17: 77
- 150.- Gronseth GS, Barohn RJ. Thymectomy for non-thymomatous autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology.* 2000;55:7-15.
- 151.- Wolfe GI, Kaminski HJ, Jaretzki A III, et al. Development of a thymectomy trial in nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving immunosuppressive therapy. *Ann NY Acad Sci.* 2003;998:473-480.
- 152.-Jaretzki A III. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of the controversies regarding technique and results. *Neurology.* 1997;48(Suppl 5):S52-S63.
- 153.- Jaretzki A III, Wolff M. Maximal thymectomy for myasthenia gravis: surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:711-716.
- 154.-Jaretzki A III, Aarli JA, Kaminski HJ, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: evaluation requires controlled prospective studies. *Ann Thorac Surg.*
- 155.- Hazelrigg SR, Nunchuck SK, Landrenau RJ, et al. Cost analysis for thoracoscopy: thoracoscopic wedge resection. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:633-635.