



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA DR. SILVESTRE FRENK FREUND

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MIASTENIA GRAVIS SOMETIDOS A TIMECTOMÍA**

### **TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

#### **Presenta**

DRA. ARISDELSI ROSALES VARELA

Residente de Neurología Pediátrica en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI

Correo electrónico: aris\_rv@hotmail.com

#### **Director de tesis**

DRA. ARACELI REYES CUAYAHUITL

Neuróloga pediatra. Neurofisiología clínica

Adscrito al servicio de Neurología Pediátrica del CMN Siglo XXI

#### **Asesor metodológico**

DRA. JULIA ROCÍO HERRERA MÁRQUEZ

División de Investigación

Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI

#### **Colaboradores**

DR. JESUS DARÍO RAYO MARES

Jefe del servicio de Neurología Pediátrica

Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI

DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES

Jefa de servicio de patología

Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. JULIO DE 2019



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA DR. SILVESTRE FRENK FREUND  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
R-2018-3603-065

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS AL ALUMNO

ARISDELSI ROSALES VARELA

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON MIASTENIA GRAVIS SOMETIDOS A TIMECTOMÍA”**

DIRECTOR DE TESIS

  
\_\_\_\_\_  
DRA. ARACELI REYES CUAYAHUITL

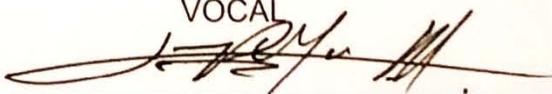
JURADO  
PRESIDENTE

  
\_\_\_\_\_  
DR. JESUS DARÍO RAYO MARES

SECRETARIO

  
\_\_\_\_\_  
DRA. JULIA ROCÍO HERRERA MÁRQUEZ

VOCAL

  
\_\_\_\_\_  
DR. JUAN PABLO MUÑOZ MONTUFAR

CIUDAD DE MEXICO, JULIO DE 2019



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación en Salud **3603** con número de registro **17 CI 09 015 042** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121**.  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Jueves, 15 de noviembre de 2018.**

**DRA. ARACELI REYES CUAYAHUITL**  
**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MIASTENIA GRAVIS SOMETIDOS A TIMECTOMÍA**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Nº. de Registro  
16-2018-3603-085

ATENTAMENTE

**DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

**IMSS**  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## **Dedicatoria:**

A mis padres que me dieron todas las herramientas necesarias para llegar hasta donde estoy ahora y por ser la mayor influencia en mi vida.

A todos mis maestros que han contribuido en mi formación, ya que “Si he llegado a ver más lejos que otros es porque me subí a hombros de gigantes”. I. Newton

Dra. Aracely Reyes Cuayahuitl, por ser un ejemplo a seguir en todos los aspectos, por ser parte fundamental para el logro de este trabajo de investigación y en mi formación como neuróloga pediatra y por su gran apoyo que siempre ha ido más allá de lo académico.

Dr. Jesús Darío Rayo Mares por su extraordinaria calidad humana y por ser también un ejemplo a seguir como médico y ser humano, porque como un gran maestro ha dejado en mi una huella para la eternidad y que nunca podré decir cuando se detiene su influencia.

Dr. Luis Antonio Arenas Aguayo por ser parte fundamental en mi aprendizaje en el camino de la neurología, por todos los conocimientos compartidos.

Dr. Juan Pablo Muñoz Montufar por su gran calidad humana y enseñanzas.

A todos mis compañeros y amigos que han estado conmigo en este largo camino de la residencia medica, por todos los momentos que compartimos, siempre llevaré una parte de ustedes en mi.

## ÍNDICE

Resumen.....	5
Antecedentes.....	6
Planteamiento del problema.....	24
Justificación.....	25
Pregunta de investigación.....	25
Objetivos.....	26
Pacientes y métodos.....	27
Variables.....	28
Descripción general del estudio.....	30
Análisis estadístico.....	31
Aspectos éticos.....	32
Resultados.....	33
Discusión.....	38
Conclusiones.....	43
Bibliografía.....	44
Anexo 1.....	46
Anexo 2.....	47

## RESUMEN

**Antecedentes:** La miastenia gravis es un padecimiento autoinmune donde anticuerpos atacan al receptor de acetilcolina de la unión neuromuscular y causan reducción de los receptores de acetilcolina postsinápticos funcionales con la resultante debilidad. Los pacientes se presentan con ptosis, diplopía, debilidad, alteraciones para la alimentación o el habla, síntomas bulbares o generalizados. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, anticuerpos, pruebas farmacológicas y/o estudios de electrodiagnóstico. El tratamiento se basa en el uso de piridostigmina, esteroides, inmunomoduladores, plasmaféresis, inmunoglobulina y la realización de timectomía, cuyo objetivo es eliminar el sitio de sensibilización para el autoantígeno.

**Objetivo general:** Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con miastenia gravis sometidos a timectomía.

**Material y métodos:** Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo. Población de estudio: Niños con miastenia gravis atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con expediente completo.

**Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de miastenia gravis sometidos a timectomía que cumplieron con los criterios de selección. La distribución por sexo fue 75% femenino y 25% masculino. La timectomía se realizó en el 55% durante la adolescencia. De acuerdo a la clasificación clínica de Osserman para Miastenia Gravis se encontró que el 60% pertenecieron al grado IIB. Se realizaron anticuerpos anti receptor de acetilcolina al 100% de los pacientes siendo positivos el 80%, la prueba de estimulación repetitiva se realizó en 55% de los pacientes resultando positiva en el 100% de ellos. Se encontró hiperplasia medular en 45% de los pacientes, en 30% hiperplasia linfóide y en 25% atrofia. Los principales síntomas fueron oculares en 85% bulbares en 60% y en 55% debilidad axial.

**Conclusiones:** El hallazgo histopatológico más frecuente en los pacientes pediátricos timectomizados fue la hiperplasia medular, la mayoría de los pacientes sometidos a timectomía se encontraron en un estadio de Osserman IIB, los síntomas presentados con mayor frecuencia fueron oculares, bulbares y debilidad axial, el tiempo promedio entre el diagnóstico de miastenia gravis y la realización de timectomía fue de 10 meses, el tratamiento farmacológico más empleado en los pacientes con miastenia gravis sometidos a timectomía fue piridostigmina y prednisona.

## **ANTECEDENTES**

La miastenia gravis (MG) es una afección de la transmisión neuromuscular que resulta de la unión de anticuerpos a componentes de la unión neuromuscular, principalmente al receptor de acetilcolina (AChR). Se caracteriza por fatiga del músculo esquelético y debilidad fluctuantes. La incidencia varía de 0.3 a 2.8 por 100,000 habitantes y se estima que afecta a más de 700,000 personas en el mundo.(1) Fue descrita por primera vez en 1672 por Thomas Willis, médico y fisiólogo inglés como una enfermedad crónica caracterizada por debilidad fluctuante agravada por el ejercicio y que mejora con el reposo.(3)

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Los pacientes pediátricos representan el 10-15% de todos los pacientes con miastenia gravis autoinmune. En poblaciones Asiáticas parece haber mayor prevalencia de miastenia gravis juvenil (JMG) comparada con poblaciones Caucásicas, donde la JMG representa hasta 50% de todos los casos de miastenia gravis. La incidencia de JMG es de aproximadamente 1-5 casos por millón de personas año. (1)

## **FISIOPATOLOGIA**

En la transmisión sináptica normal en la unión neuromuscular el axón se despolariza y esta despolarización viaja a la terminal del axón, donde canales de calcio voltaje dependientes se abren, llevando a que las vesículas de acetilcolina se fusionen con la membrana y se libera acetilcolina a la hendidura sináptica. La acetilcolina atraviesa la hendidura sináptica hacia los sitios de receptor de acetilcolina donde su unión causa que se abran los canales de sodio, despolarizando la placa motora terminal de la fibra muscular, la acetilcolinesterasa degrada la acetilcolina y los canales de sodio se cierran, permitiendo la repolarización de la fibra muscular. En la miastenia gravis juvenil, la cual es una enfermedad autoinmune que se presenta con fatiga antes de los 19 años, los anticuerpos contra objetivos como el receptor de acetilcolina y la cinasa específica del músculo (MuSK) producen disminución en la actividad de receptores de acetilcolina mediante lisis mediada por complemento de la membrana postsináptica, aumento de la velocidad de degradación del receptor e inhibición directa de su actividad. El receptor de lipoproteína asociado a la proteína-4 de membrana (LRP-4) es otro blanco de autoanticuerpos implicado en el desarrollo de miastenia gravis en pacientes que no tienen anticuerpos detectables contra el receptor de acetilcolina o MuSk. LRP-4 es una proteína necesaria para la activación de MuSK, hasta 18.4% de los pacientes que no tienen anticuerpos

contra el receptor de acetilcolina o MuSK tienen anticuerpos contra LRP-4. (2)

En la fisiopatología, se destaca el papel del timo como órgano central que contiene todos los elementos necesarios para iniciar y montar una respuesta inmune contra antígenos propios, particularmente, el receptor de acetilcolina en la placa motora. Debido a esto, la timectomía extendida aparece como una alternativa terapéutica que logra la remisión completa de la enfermedad hasta en 75% de los pacientes y la mejoría hasta de 99%. El receptor de la acetilcolina en el músculo es una glucoproteína con un peso molecular aproximado de 250.000 Da, que atraviesa la membrana celular y está constituido por cinco subunidades: dos alfa, una beta, una gamma y, finalmente, una delta, en embriones o músculo denervado, o una épsilon, en músculo adulto inervado; las subunidades alfa contienen cada una un sitio de unión para la acetilcolina, la cual, luego de unirse, activa un canal iónico. Los AChR se cambian y renuevan constantemente, lo cual explica la mejoría en la miastenia gravis luego de que el ataque autoinmune ha cesado, la mayoría de los anticuerpos son del tipo IgG1 e IgG3, los cuales activan el complemento, los anticuerpos dirigidos al AChR finalmente van a reducir el número de AChR disponibles mediante: la aceleración de la endocitosis y su degradación; el bloqueo funcional de los sitios de unión de acetilcolina en las subunidades alfa; y el daño de los receptores mediado por la activación del complemento.(19)

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La miastenia que afecta a los niños se puede clasificar en una de tres formas: miastenia transitoria neonatal (TNM), síndromes miasténicos congénitos (CMS) y miastenia gravis juvenil (JMG). La miastenia gravis juvenil es una enfermedad autoinmune que tiene tendencia a afectar los músculos extraoculares, pero puede afectar todos los músculos esqueléticos llevando a debilidad y fatiga generalizada. (2)

El signo característico de la miastenia gravis es la debilidad fluctuante del músculo esquelético, se sabe que ataca preferentemente a los músculos extraoculares, los casos en los que solo se afectan los músculos extraoculares se denomina miastenia gravis ocular, si cualquier otro músculo se afecta, se cataloga como miastenia gravis generalizada, la mayoría de pacientes con miastenia gravis tendrán involucro de músculos extraoculares en algún punto durante el curso de su enfermedad. La forma generalizada de JMG puede poner en peligro la vida, ya que cualquier músculo esquelético puede involucrarse, incluyendo los músculos respiratorios,

si esto ocurre, los pacientes pueden desarrollar falla respiratoria y requerir intubación. Los síntomas pueden incluir anomalías en los movimientos oculares, ptosis, debilidad facial o de extremidades, dificultad para respirar, para deglutir o sensación de ahogo, el habla puede estar afectada, llevando a cambios en la voz. La severidad de la enfermedad puede ser clasificada de acuerdo al sistema de clasificación de la fundación de miastenia gravis de América o de acuerdo a la clasificación de Osserman. (2)

### **Clasificación de severidad de Osserman:**

I: Miastenia ocular

IIA: Miastenia generalizada leve con lenta progresión: no crisis

IIB: Miastenia generalizada moderadamente severa: compromiso esquelético y bulbar severo pero no crisis

III: Miastenia fulminante aguda, rápida progresión de síntomas severos, con crisis respiratorias

IV: Miastenia severa tardía, igual que III pero progresión de más de 2 años desde clase I a II

### **Clasificación de la Fundación de miastenia gravis de América:**

Clase I Miastenia ocular

Clase II Debilidad leve de músculos no oculares

Clase III Debilidad moderada de músculos no oculares

Clase IV Debilidad grave de músculos no oculares

Clase V Requiere intubación, con o sin ventilación mecánica

Clases II – IV se dividen en subgrupos: A) predomina debilidad de músculos de tronco y extremidades y B) predomina debilidad bulbar.

La gravedad en la debilidad de los músculos oculares no afecta la clasificación o estadio.

Grob y colaboradores estudiaron un total de 1976 pacientes con miastenia gravis entre 1940 y el 2000, en la ciudad de Nueva York, 246 con miastenia gravis ocular y 1730 con miastenia gravis generalizada, cuyo diagnóstico se hizo con base en la mejoría en la debilidad después del inicio de anticolinesterasicos. Analizaron el curso clínico influido por la edad, género, timectomía y la presencia de anticuerpos a receptores de acetilcolina. El curso clínico fue

influido significativamente por la edad y género, encontraron que el nivel más severo de debilidad y alta mortalidad ocurrió durante los primeros 1 a 2 años de la enfermedad, después de la cual muchos pacientes experimentaron mejoría. Para su estudio Grob D, agrupó las características clínicas por localizaciones, lo cual fue interpretado y agrupado por Mazia y colaboradores de la siguiente manera (3):

<b>Cuadro 8-1. Características clínicas de la MG autoinmune*</b>	
<b>Síntomas y signos</b>	
<b>Oculares</b>	Ptosis: asimétrica; fatiga con la mirada hacia arriba Diplopía: involucra con mayor frecuencia el músculo oculomotor recto medial
<b>Bulbares</b>	Disartria/voz nasal: debilidad de la lengua y el paladar blando Disfagia: excesiva tos asociada con la deglución; neumonías recurrentes Disfonía Debilidad masticatoria: cierre de la boca más afectado que su apertura Tos débil
<b>Faciales</b>	Cierre de la hendidura palpebral: imposibilidad de mantener los párpados cerrados contra la resistencia ejercida por los dedos índice y pulgar del examinador Facies enojada o triste por debilidad de los músculos de la mímica Incapacidad para soplar o inflar las mejillas
<b>Apendiculares</b>	Debilidad proximal, simétrica Miembros superiores más afectados que miembros inferiores Debilidad distal, que compromete sobre todo los músculos extensores de los dedos Debilidad focal menos frecuente
<b>Axiales</b>	Debilidad de músculos flexores del cuello Debilidad de músculos extensores del cuello ("signo de la cabeza caída") Dificultad para incorporarse en la camilla
<b>Respiratorios</b>	Disnea del ejercicio Ortopnea Taquipnea Cefalea matinal, somnolencia diurna (síntomas de hipercapnia) Insuficiencia respiratoria Asistencia ventilatoria 11% Muerte a pesar de asistencia ventilatoria 8%

\*Tomado de Mazia, C. en Miastenia gravis y problemas relacionados. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Inter-Médica; 2017.

## DIAGNOSTICO

### -Técnicas de examinación clínica

El diagnóstico puede sospecharse clínicamente y los exámenes complementarios pueden incluir pruebas serológicas, farmacológicas y de electrofisiología. (2)

Una de las pruebas más sencillas de realizar en pacientes con sospecha de JMG es la fatiga al sostener la mirada hacia arriba, primero se examina la altura de la hendidura palpebral y la motilidad extraocular, luego se le pide al paciente que mire un objetivo sobre su cabeza sin

mover la cabeza de la posición primaria, se mantiene el objetivo por un período de tiempo mientras que se observan los párpados y la alineación ocular, los pacientes con JMG pueden mostrar cambio en la altura palpebral y en la alineación ocular, después se puede retirar el objetivo y se repite la medición de la altura de la hendidura palpebral y el examen de la motilidad ocular, los cambios en estas mediciones sugieren la presencia de miastenia gravis. El signo de Cogan es otra característica que se puede ver en estos pacientes, este signo puede ser provocado al pedir al paciente que mire hacia abajo por un periodo de tiempo y luego pedirle que mire hacia arriba rápidamente, el párpado se sobre eleva brevemente, seguido de fatiga y regreso a la ptosis, al pedirle al paciente que mire hacia abajo se produce reposo relativo del elevador del párpado, que es “sobrestimulado” cuando mira hacia arriba.

Otra prueba que se puede utilizar es la prueba del hielo, en esta, luego de medir la hendidura palpebral inicial se coloca un guante lleno de hielo sobre los párpados del paciente, el hielo se deja por uno o dos minutos mientras el paciente descansa, una vez que se retira el hielo la hendidura palpebral se mide nuevamente, una mejoría de la ptosis de 2mm o más es un resultado positivo, se ha demostrado que esta prueba tiene una sensibilidad de aproximadamente 80% para detectar miastenia gravis. (2)

Una alternativa a la prueba del hielo es la prueba de reposo, en la que se pide al paciente que descansa por 30 minutos después de que se examina, después del periodo de reposo, se repite la exploración y se comparan las mediciones, la prueba del hielo tiene mayor sensibilidad que la del reposo para la detección de miastenia gravis. (2)

### **-Pruebas serológicas**

Los tres anticuerpos AChR principales que se evalúan son anticuerpos de unión, de bloqueo y moduladores, su presencia es importante ya que puede dar el diagnóstico definitivo de miastenia gravis en casos inciertos. La prueba de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina es positiva en 72%-86% de los pacientes con JMG generalizada y en 41% de los pacientes con síntomas oculares, de los que son negativos al inicio, 41% se hace positivo en los siguientes 2 años, la remisión se ha asociado a una conversión de anticuerpos AChR positivos a negativos. (2)

Los anticuerpos anti-MuSk se encuentran positivos en hasta 40% de los pacientes con miastenia gravis que tienen anticuerpos AChR negativos, los niños que tienen anticuerpos anti-MuSk tienden a tener síntomas más severos, agudos, generalizados, con dificultad

respiratoria, similar a lo reportado en adultos con anticuerpos anti-MuSk. Los pacientes que tienen ambos anticuerpos negativos se conocen como “doble seronegativo”, dichos pacientes pueden tener anticuerpos contra el receptor de la lipoproteína relacionada con la proteína-4 de membrana (LRP-4) los cuales se han asociado con síntomas moderados. (2)

### **-Pruebas farmacológicas**

La prueba farmacológica clásica para miastenia gravis es la de edrofonio (Tensilon), un antiacetilcolinesterasico de acción corta, esta prueba se realiza con monitorización cardiaca y equipo de RCP que incluya atropina por el riesgo de bradicardia y asistolia, durante la prueba se presta atención a los síntomas de miastenia (debilidad muscular, ptosis), el efecto de inhibición del bloqueo neuromuscular comienza entre 0,8 y 2 minutos luego de su administración por vía IV y persiste sólo durante unos 10 minutos, hasta el momento, se utiliza como prueba de diagnóstico rápida con relativa alta sensibilidad (84% para MG generalizada y 60% para MG ocular). (4)

Puede haber falsos negativos y falsos positivos ya que otras enfermedades responden a esta prueba, o el paciente puede no responder a la prueba. La neostigmina es un fármaco alternativo al edrofonio que se puede usar en niños pequeños, otra alternativa es simplemente tratar al paciente con un curso de piridostigmina y observar la mejoría en los síntomas con el tiempo. (2)

El **cloruro de edrofonio** tiene una vida media corta y, dado su efecto transitorio, su utilidad terapéutica es limitada.

### **-Pruebas electrofisiológicas**

Existen dos métodos de electrofisiología que se usan para el diagnóstico de miastenia gravis, la estimulación repetitiva, en la cual se envían trenes de estímulo al músculo objetivo y se realiza un análisis cuantitativo de las respuestas motoras, una respuesta decremental del 10% de la primera a la cuarta respuesta se considera positiva, la prueba es más sensible en pacientes con JMG generalizada en comparación con aquellos que tienen JMG ocular.

La estimulación repetitiva consiste en estimular un nervio periférico con un estímulo supramáximo (aproximadamente un 50% mayor que la intensidad de la estimulación máxima necesaria para activar todas las fibras nerviosas) y registrar la respuesta del potencial de acción motor compuesto (CMAP) con un electrodo activo de superficie (E1) ubicado sobre el vientre del músculo y un electrodo de referencia (E2) colocado sobre su tendón, la amplitud

del pico negativo y el área de respuesta del CMAP es una medida de la cantidad de fibras musculares activadas por el estímulo nervioso y, por lo tanto, un indicador de la efectividad sináptica, el decremento se define como el cambio porcentual que surge de comparar la amplitud o área del pico negativo entre el quinto potencial (o el cuarto, o el más bajo) con el primer potencial, requiere un estímulo de baja intensidad y es una excelente opción para un músculo proximal, si se realiza en los músculos faciales (nasal u orbicular de los ojos) tiende a ser incómodo; sin embargo, la ventaja de estos músculos es que ofrecen un mayor rendimiento diagnóstico para enfermedades bulbares y, quizás, oculares. En general, la especificidad de la prueba de estimulación repetitiva es muy alta (aproximadamente 95%) tanto para la MG ocular como para la generalizada, mientras que su sensibilidad, cuando se examinan músculos afectados clínicamente, es inferior al 30% en el primer caso y se aproxima a 80% en el segundo. (4)

Actualmente el estándar de oro para enfermedades de la unión neuromuscular es la electromiografía de fibra única que se realiza en el músculo orbicular, la cual es particularmente útil en casos de sospecha de miastenia gravis con serología negativa ya que tiene alta sensibilidad, sin embargo es difícil de realizar en niños pequeños ya que es molesta y por la duración del estudio. (2) Es una técnica de registro muy selectiva, en la que se usa un electrodo de aguja concéntrica para identificar y registrar los potenciales de acción extracelulares de fibras musculares individuales, la selectividad de la técnica es consecuencia de la pequeña superficie de registro (25 micras de diámetro) que se expone en un puerto del lado del electrodo de registro, a 3 mm de la punta, las señales se registran con un filtro de “paso alto” (baja frecuencia) de 500 Hz, que incrementa la selectividad del registro. La electromiografía de fibra única puede demostrar la existencia de una transmisión neuromuscular anormal (expresada como un jitter aumentado) en músculos que son clínicamente normales y no presentan decremento con la estimulación nerviosa repetitiva, por esta razón, es mayor su sensibilidad diagnóstica para detectar trastornos de la transmisión neuromuscular. El jitter varía entre las distintas placas terminales tanto de un mismo músculo como de músculos diferentes, a fin de obtener una muestra adecuada de la distribución del jitter dentro de un músculo, se deben medir al menos 20 pares de potenciales. La electromiografía de fibra única es la prueba más sensible para medir la transmisión neuromuscular; arroja resultados anormales hasta en el 95% de los pacientes miasténicos. (4)

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la miastenia gravis juvenil puede incluir inhibidores de acetilcolinesterasa, agentes inmunosupresores, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa y timentomía. (2)

La piridostigmina es el fármaco más utilizado en el manejo de la miastenia gravis, en niños y adultos, si los síntomas persisten, se puede combinar con otros agentes como inmunosupresores de los cuales el más utilizado es la prednisona, en los que no responden a esteroides y anticolinesterásicos se puede usar azatioprina como agente ahorrador de esteroides. Se pueden considerar otros inmunomoduladores como rituximab en la miastenia gravis refractaria, así como micofenolato y tacrolimus; otras modalidades terapéuticas incluyen inmunoglobulina intravenosa como tratamiento a corto plazo y en exacerbaciones, también se puede emplear la plasmaféresis en exacerbaciones o crisis. (2)

### -Tratamiento sintomático

La ACh es catalizada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE), esta enzima cataliza el sustrato (ACh) en colina y ácido acético, cada molécula de AChE degrada 10-25 mil moléculas de ACh por segundo y contiene seis sitios activos. (4)

Los inhibidores de la AChE son un grupo de compuestos que inhiben la acción de la AChE mediante la unión no covalente al sitio activo de la enzima, esta unión reversible aumenta la disponibilidad temporal de ACh en la sinapsis, lo que mejora la transmisión neuromuscular.

Dependiendo de su modo de acción, estos fármacos se dividen dos grupos: reversibles y no reversibles, los inhibidores de la AChE no reversibles son compuestos organofosforados que, al unirse al sitio esteárico de la AChE, fosforilan la enzima y forman un compuesto estable que la inactiva de forma irreversible, de modo que se requiere la síntesis de nueva enzima para recuperar la acción anticolinesterásica. Los inhibidores de la AChE reversibles que se utilizan para el tratamiento de la MG pertenecen al grupo de los carbamatos derivados del ácido carbámico y comprenden el cloruro de edrofonio, el bromuro o el metilsulfato de neostigmina y el bromuro de piridostigmina, se unen de manera reversible al sitio aniónico de la enzima, lo que inhibe la degradación de ACh y prolonga la interacción de ésta con los receptores. (4)

La **neostigmina** puede ser administrada por vía IV o IM como metilsulfato o por vía oral como bromuro, es un compuesto de amonio cuaternario, que se une de forma reversible al sitio aniónico de la AChE tiene una vida media de 77 minutos, el comienzo de su acción se produce al minuto de la inyección IM y el pico ocurre a los 10 minutos, cuando se administra por vía oral, su biodisponibilidad es del 1-2%, mientras que la del bromuro de piridostigmina es del 10-

20%. Las mayores biodisponibilidad y vida media del bromuro de piridostigmina cuando se administra por vía oral (10- 20%), hacen que este fármaco se prefiera a la neostigmina para el tratamiento sintomático de la MG. (4)

El **bromuro de piridostigmina** se absorbe en el tracto digestivo, alcanza la concentración plasmática máxima al cabo de 1-2 horas y, si se ingiere con comida, su vida media se puede prolongar hasta 3-4 horas, cuando se administra por vía oral, su vida media de eliminación es relativamente corta (1,7 horas), el bromuro de piridostigmina se recomienda como monoterapia inicial para los pacientes con síntomas leves o moderados y como tratamiento por largo plazo para los pacientes con síntomas leves, si los objetivos del tratamiento no son alcanzados, se recomienda el agregado de medicación inmunomoduladora, es preferible dividir la dosis total en 5 tomas diarias, comenzando a las 7 am y finalizando a las 11 pm, y agregar, si fuese necesaria, una dosis adicional a las 3 am. En algunos países, se comercializa una formulación de bromuro de piridostigmina de liberación sostenida, se trata de tabletas de 180 mg que se absorben con lentitud en el tracto digestivo, liberan 1/3 de su contenido inmediatamente después de su ingestión y comienzan a hacer efecto a los 30-60 minutos. el promedio de duración del efecto puede variar en cada paciente y oscila entre 8-12 horas. (4)

#### **-Tratamientos inmunomoduladores**

La **prednisona** sigue siendo la primera opción inmunosupresora en el manejo de la enfermedad, los esteroides inhiben el factor nuclear  $\kappa B$ , reducen las citoquinas y suprimen la respuesta inmune, la prednisona puede reducir los anticuerpos dirigidos contra los receptores de la acetilcolina (AChR) y esto podría correlacionarse con la mejoría clínica. (4)

El tratamiento con dosis altas consiste en dar 1-1,5 mg/kg/día (60-100 mg) de prednisona durante 2-4 semanas; luego, se pasa de forma abrupta o gradual a un esquema de administración día promedio, la mejoría de la MG comienza 2-3 semanas después y, en algunos casos, tras 2-3 meses, el beneficio máximo se observa alrededor de 6 meses después del inicio, habitualmente sólo se agregan otros inmunosupresores si el paciente no responde por completo a los corticosteroides o sufre una recaída mientras es tratado con estos fármacos. La **ciclosporina** es un inhibidor de la calcineurina que reduce los niveles de interleuquina 2 e interferón gamma, constituye una buena opción terapéutica de segunda línea para la MG, inhibe los linfocitos T colaboradores (que estimulan a los citotóxicos) y permite la expresión de los linfocitos T reguladores, lo cual impide la producción y la secreción de interleuquina 2 por parte de los primeros. (4)

La **azatioprina** es un antimetabolito análogo de las purinas, que bloquea la síntesis de ADN y ARN e inhibe la proliferación de los linfocitos T, su empleo se ha incrementado en los últimos años debido a los efectos secundarios de los corticosteroides, también se usa como inmunosupresor de segunda línea para disminuir la dosis de esteroides, por ejemplo, en pacientes tratados con prednisona, que tienen recidivas de la enfermedad o toman dosis altas, la azatioprina se administra con el fin de reducir o eliminar la dosis de corticosteroide. (4)

El **micofenolato de mofetilo** bloquea la inosina monofosfato deshidrogenasa, lo que a su vez bloquea la síntesis de purinas e inhibe selectivamente la proliferación de linfocitos B y T, los principales efectos secundarios son diarrea, vómitos, riesgo elevado de infección y leucopenia.

El **tacrolimus** ha demostrado beneficio en pacientes con miastenia gravis refractaria a los inmunosupresores convencionales, actúa suprimiendo la producción de Interleuquina-2 relacionada con la activación de los linfocitos T, inhibiendo la diferenciación y proliferación de las células T citotóxicas. (4)

El **metotrexato**, un antifolato que inhibe la proliferación de linfocitos, es un inmunosupresor ahorrador de esteroides de tercera línea, potencialmente efectivo. (4)

La **ciclofosfamida**, un agente alquilante de la mostaza nitrogenada que bloquea la proliferación celular, se reserva principalmente para los pacientes con MG severa y refractaria a otros tratamientos. (4)

### **-Plasmaféresis**

Permite eliminar de la circulación del paciente miasténico los anticuerpos dirigidos contra los AChR, lo que supone una mejoría en un plazo de algunos días, a diferencia de los corticoesteroides y los inmunosupresores, cuyos resultados se empiezan a notar en semanas y meses, respectivamente. La plasmaféresis o recambio plasmático elimina de forma directa factores humorales, como autoanticuerpos, inmunocomplejos, moléculas del sistema del complemento, citoquinas y otros mediadores no específicos de inflamación, el recambio de plasma se lleva a cabo en centros especializados y consiste en extraer 3-6 litros de plasma durante varias horas y reponerlos, preferentemente, con solución de albúmina o, en algunos casos, plasma fresco congelado. Se utiliza para tratar las crisis miasténicas, mejorar el estado clínico antes de una cirugía como la timectomía, revertir los síntomas de la MG, aún cuando no haya crisis y como terapia de mantenimiento crónica. (4)

## **-Inmunoglobulina intravenosa**

Las inmunoglobulinas son un producto obtenido luego de reunir gammaglobulinas de varios miles de donantes de sangre, su mecanismo de acción inmunomodulador es complejo, en los individuos con trastornos neuromusculares, el mecanismo de acción postulado incluye la interferencia con las moléculas coestimuladoras, que participan en la presentación de antígenos y la modulación de la producción de autoanticuerpos, citoquinas, moléculas de adhesión y receptores del fragmento Fc de los macrófagos. Las inmunoglobulinas también interrumpen la activación del sistema del complemento y la formación del complejo de ataque a membrana, los fragmentos Fc de IgG son importantes para la actividad in vivo de las inmunoglobulinas suministradas por vía IV, dado que inician la cascada antiinflamatoria a través de los receptores de lectinas SIGN-R1 o DC-SIGN, esto aumenta la expresión de los receptores Fc inhibitorios, y específicamente de la isoforma IIb de los receptores Fc gamma, en la superficie de las células inflamatorias, lo cual atenúa la inflamación iniciada por los autoanticuerpos. La dosis inicial de inmunoglobulinas suele ser de 2 g/kg, se puede administrar durante 2-5 días. (4)

## **MIASTENIA GRAVIS Y TIMO**

El timo desempeña un importante papel en el desarrollo de la inmunidad mediada por células. La eliminación de este órgano meses antes del nacimiento puede evitar el desarrollo de toda inmunidad celular, lo cual provoca un serio deterioro de las defensas inmunológicas que dependen de los linfocitos T derivados del timo. Las personas que tienen una falta genética de linfocitos o cuyos linfocitos han sido destruidos por radiaciones o sustancias químicas, no pueden desarrollar inmunidad adquirida y después del nacimiento son atacadas por infecciones bacterianas y mueren. El número de corpúsculos tímicos humanos aumenta desde la etapa fetal hasta la pubertad, etapa en la cual alcanzan su máximo desarrollo. Los linfocitos T de la sustancia cortical migran al flujo sanguíneo, sin entrar en la sustancia medular y penetran en los órganos periféricos de la linfocitopoyesis donde se diferencian en subclases, todas las estructuras linfoides son histológicamente maduras al año de vida. El número absoluto de linfocitos en sangre periférica llega a su máximo durante el 1er año de vida. La mayor parte del preprocesamiento de los linfocitos T en el timo se produce poco después del nacimiento y durante unos meses después. Mas allá de este periodo la disminución de la glándula tímica reduce el sistema inmunitario de las células T. El timo es altamente activo durante el periodo prenatal, trabaja al máximo a los 6 meses de edad y continúa su crecimiento

durante la niñez alcanzando su máximo tamaño durante la pubertad. Después de esta etapa la glándula comienza una involución gradual fisiológica, llamada “involución natural” con el consiguiente descenso en la producción de linfocitos y es representada por pequeños vestigios en el adulto. Sin embargo, el tejido linfoide que persiste mantiene algo de función. Al nacer, el timo pesa de 10 a 35g, y su tamaño sigue aumentando hasta la pubertad momento en el que alcanza su peso máximo de 20 a 50g. Por lo general, la hipoplasia de la glándula timo provoca una serie de trastornos inmunológicos que están relacionados con la disminución del número y de la competencia de los linfocitos T. A partir de la pubertad, cuando ocurre la maduración sexual y se presenta un incremento importante en la producción de esteroides gonadales, el timo comienza a involucionar y, desde ese momento en adelante, su peso va disminuyendo paulatinamente hasta pesar poco más de 5 a 15 g en ancianos. (20)

Debido al importante papel de los linfocitos en la patogenia de la miastenia gravis, se propuso que el origen de esta respuesta autoinmune se origina en el timo. Esta hipótesis fue inicialmente postulada por el neurólogo alemán Hermann Oppenheim, en 1901. El vínculo entre la miastenia gravis y los tumores mediastinales, especialmente timomas, fue propuesto por primera vez por el patólogo alemán Carl Weigert, en 1901. El timo es un órgano linfoide central, en el que las células madre de la médula ósea se diferencian en linfocitos T maduros. Durante el desarrollo de los linfocitos, cualquier exposición a un antígeno resulta en muerte clonal o anergia que garantiza un estado de tolerancia ante este antígeno. La falta o pérdida de tolerancia a un autoantígeno resulta en autoinmunidad. Al parecer, durante su desarrollo en el timo, se produce una falla que hace intolerantes a los linfocitos al AChR. Se ha llegado a concluir, entonces, que el timo en casos de miastenia gravis contiene todos los elementos necesarios y suficientes para montar una respuesta inmune dirigida contra el AChR y que, a la vez, es fuente de células inmunes activadas contra este mismo objetivo que emigran y se siembran en tejidos periféricos. (18)

## **TIMECTOMÍA**

La timectomía en el tratamiento de los pacientes con miastenia gravis es una práctica ya establecida. El primer registro de una cirugía sobre el timo para afectar el curso de la miastenia gravis, se remonta a 1911, cuando fue realizada por el cirujano alemán Ernst Ferdinand Sauerbruch. Se trataba de una paciente de 20 años, con clínica de hipertiroidismo y miastenia

gravis; se realizó una timectomía cuya pieza quirúrgica reveló hiperplasia del timo y la paciente mostró evidente mejoría de la miastenia gravis. Harvey, en 1942, demostró mediante estudios neurofisiológicos el beneficio ofrecido por la timectomía. El desarrollo de la cirugía del timo para el tratamiento de la miastenia gravis fue seguido por el cirujano británico Geoffrey Keynes, especialista en tiroides, cuyo éxito inicial con la cirugía del timo lo llevó a completar 281 timectomías para 1956, de lo cual concluyó que la timectomía ofrece mayor beneficio en los pacientes más jóvenes y sin timomas. Diferentes estudios han demostrado la utilidad de la timectomía en el tratamiento de la miastenia gravis y han mostrado tasas de remisión y tasas de paliación variables, que oscilan entre 17% y 75%, y 52% y 99%, respectivamente. (18)

Aproximadamente 10-15% de los adultos con miastenia gravis tienen timoma, y 30% de los pacientes con timoma desarrollan miastenia gravis, en los niños con miastenia gravis rara vez se ha encontrado que tengan timomas, sin embargo la timectomía en pacientes con JMG seropositiva ha demostrado estar asociada a mayores tasas de remisión.(5) Por lo tanto la timectomía podría tener un papel para niños que no responden a tratamiento médico o no pueden ser sometidos a la inmunosupresión estándar, aunque los efectos de la timectomía a largo plazo no se han establecido. (6) La timectomía podría proteger a los pacientes con la forma ocular de JMG de evolucionar a la forma generalizada y también podrían mejorar los síntomas oculares. (7) Un estudio aleatorizado de timectomía para adultos en manejo con prednisona para miastenia gravis demostró reducción de la dosis requerida de prednisona y mejoría en los síntomas en aquellos que fueron sometidos a timectomía. (8)

La timectomía esta indicada en MG no timomatosa como opción para evitar o minimizar las dosis o duración de la inmunoterapia, o si hay falla a la respuesta al tratamiento inicial con inmunoterapia o existen efectos secundarios intolerables del tratamiento. Debido al retraso en el inicio de su efecto, la timectomía es un procedimiento electivo, se debe realizar cuando el paciente está estable y se considera seguro someterlo al procedimiento, el valor de la timectomía en el tratamiento de pacientes prepuberales con MG es poco claro, pero debe considerarse en niños con MG generalizada con anticuerpos AChR positivos si la respuesta a piridostigmina e inmunosupresores no es satisfactoria o para evitar complicaciones potenciales del tratamiento inmunosupresor. Para niños diagnosticados con MG generalizada seronegativa, se debe considerar la posibilidad de un síndrome miasteniforme congénito u otra condición neuromuscular y antes de la timectomía es de valor la evaluación en un centro

especializado en enfermedades neuromusculares, con raras excepciones, todos los pacientes con MG con timoma deben ser intervenidos para resección del tumor. En pacientes con MG generalizada sin anticuerpos AChR detectables puede considerarse la timectomía si hay falla a la respuesta al tratamiento con inmunosupresores o para evitar/minimizar efectos adversos intolerables de los inmunosupresores, no existe evidencia para apoyar la indicación de timectomía en pacientes MuSK, LRP4 o anticuerpos agrin.(9)

Castro y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con miastenia gravis en las clínicas neuromusculares pediátricas en la Universidad de Texas del sureste entre 1990 y 2010, usaron la clasificación de Osserman y la escala de respuesta al tratamiento de Millichap y Doge para comparar la severidad de la miastenia de cada paciente y su respuesta a los fármacos antes de la cirugía como basal y a la última consulta después de la timectomía, incluyeron 58 pacientes, 58.6% fueron mujeres, la edad de inicio fue de 11 meses a 17 años, 65% presentaron miastenia generalizada, 84% tuvieron anticuerpos anti AChR positivos, de los 32 que fueron sometidos a timectomía, 59% tuvieron mejoría a nivel B de la escala de Millichap y Doge y 75% tuvieron disminución en la clasificación de Osserman por lo menos de 1. De 8 individuos que no presentaron mejoría después de la timectomía, 50% fue sometido a nueva timectomía, inicialmente tuvieron un procedimiento toracoscópico o fluoroscópico menos invasivo, la hiperplasia tímica se encontró en 21% de los pacientes y el timoma en 2 pacientes. Hubo mejoría después de la timectomía en 2/3 de los pacientes con miastenia gravis generalizada con anticuerpos anti AChR positivos y se encontró patología tímica en menos de 1/3 de los pacientes a quienes se realizó timectomía. (10)

Heng y colaboradores evaluaron el desenlace de niños con MGJ (Miastenia gravis juvenil) generalizada a quienes se realizó timectomía entre 1996 y 2010 en dos centros de referencia de neurología pediátrica de tercer nivel en Reino Unido. Incluyeron 20 pacientes (15 mujeres y 5 hombres) de edades de 13 meses a 15.5 años (mediana de 10.4) al inicio de la enfermedad, antes de la timectomía la severidad de la enfermedad se clasificó como IIB en 3, III en 11 y IV en 6 pacientes de acuerdo a la clasificación de Osserman, todos tuvieron anticuerpos anti AChR positivos, todos los pacientes recibieron piridostigmina y 14 recibieron tratamiento adicional con esteroides, la timectomía transesternal se realizó a la edad de 2.7-16.6 años (mediana de 11.1 años), al último seguimiento (10 meses a 10.9 años), mediana de 2.7 años, después de la timectomía) la mayoría de los niños demostraron mejoría sustancial, aunque

algunos requirieron tratamiento adicional con tratamiento inmunomodulador, alrededor de 1/3 logró remisión completa, la morbilidad posoperatoria fue baja, no se observó beneficio en un paciente con timoma. Concluyeron que la timectomía debe considerarse como una opción de tratamiento temprano en MGJ generalizada con anticuerpos AChR positivos.(11)

Tracy y colaboradores evaluaron la respuesta a timectomía en niños con miastenia gravis juvenil usando escalas de severidad y respuesta al tratamiento y mediciones objetivas en días hospital, cuidados intensivos y de intubación, pre y posttimectomía como marcadores de morbilidad. Se revisaron los registros de 50 pacientes tratados por miastenia gravis en el Children's Memorial Hospital de Chicago, la timectomía se realizó en 13 pacientes, con promedio de edad de 10 años, los días de intubación, cuidado intensivo, y hospitalización fueron significativamente menores posttimectomía comparado con pretimectomía, las categorías de Osserman posttimectomía fueron leve (IIA) en uno, moderada (IIB) en 4, y severa (III) en 1, en la escala de respuesta al tratamiento, 4 pacientes estaban en grado A (remisión completa, sin fármaco); 3 en grado B (mejoría, disminución de dosis de fármaco); y 3 grado D (sin cambio). La timectomía fue un tratamiento efectivo en 62% de los niños con miastenia gravis y la remisión fue completa en 31%. (12)

Christison-Lagay y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de revisar la presentación preoperatoria, experiencia quirúrgica y seguimiento neuromuscular a largo plazo en pacientes a quienes se realizó timectomía laparoscópica en una institución. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes que fueron sometidos a timectomía laparoscópica por miastenia gravis en un centro de referencia de tercer nivel entre 2000 y 2010 y se comparó con una cohorte histórica de timectomías transesternales realizadas entre 1990 y 1995, se registraron datos de edad al diagnóstico, fármacos y hospitalizaciones prequirúrgicas, imagen de tórax preoperatoria, presencia de anticuerpos antiacetilcolinesterasa, estadio de Osserman, tiempo hasta la intervención quirúrgica, duración de seguimiento, escala de remisión de DeFillipi y datos operatorios y posoperatorios (duración de la cirugía), pérdida de sangre, necesidad de sonda pleural, duración de la intubación, duración de estancia hospitalaria, patología y complicaciones. Incluyeron 15 pacientes con promedio de edad de 11.3 años al diagnóstico y duración promedio de tratamiento de 12.5 meses antes de la intervención quirúrgica, de esos pacientes, la mayoría se presentó con estadio IIB de Osserman, dos pacientes se presentaron con estadio IIA de Osserman, no se reportaron complicaciones ni

conversiones a cirugía abierta, el promedio de estancia fue de 2.6 días, el promedio de seguimiento fue de 37.5 meses, disponible en 13 de los 15 pacientes, nueve de 13 (69%) mejoraron (Clase 2 o 3 de DeFillipi) al mes de seguimiento, sin embargo el patrón de remisión creció y disminuyó, con solo 50% que reportaron mejoría al año, 86% a los 2 años y 75% a los 3 años. Solo en un paciente se retiraron todos los medicamentos, ningún paciente requirió hospitalización posoperatoria por crisis respiratoria. (13)

Özkan y colaboradores realizaron un estudio para evaluar el estado clínico y resultados quirúrgicos de pacientes pediátricos sometidos a timectomía toracoscópica videoasistida (VATS) en el Departamento de Cirugía Torácica de la escuela de medicina de la Universidad de Estambul en Turquía, de junio de 2002 a abril de 2013, incluyeron 40 pacientes, analizaron edad, sexo, duración de la enfermedad, IMC, fármacos prescritos, duración de la cirugía, complicaciones, duración de sonda pleural, duración de estancia hospitalaria posttimectomía y grado de dolor usando escala visual análoga. La edad promedio fue  $14.8 \pm 2$  años (rango 8-18 años) y 27 (68%) fueron mujeres, la electromiografía y anticuerpos anti AChR fueron positivos en 30 (75%) y 27 (67%) de los pacientes, respectivamente, el grado de MG cuantitativo fue de  $11.5 \pm 5.3$ , la dosis promedio de piridostigmina preoperatoria fue de  $209 \pm 112$  mg, once (27.5%) estaban en tratamiento con esteroides y 22 (55%) recibieron inmunoglobulina intravenosa preoperatoria, no hubo conversiones a técnica abierta o fallecimientos, la duración promedio de la cirugía fue de  $48.9 \pm 31.3$  minutos, todos los pacientes fueron extubados en quirófano y solo uno (2.5%) requirió ventilación mecánica por 18h posoperatorias, tres (7.5%) de los pacientes experimentaron complicaciones. La duración promedio de la sonda pleural y estancia posoperatoria fue de  $20 \pm 12.1$  h y  $1.8 \pm 1$  día respectivamente, el grado promedio de dolor usando la escala visual análoga fue de  $2.3 \pm 1.2$ . Concluyeron que la timectomía VAST derecha es un procedimiento seguro en pacientes pediátricos con MG. (14)

Chahed y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de archivos clínicos de pacientes con JMG, que estuvieron hospitalizados por timectomía en el departamento de cirugía pediátrica del hospital de la universidad de Monastir en Túnez, a todos los niños les realizaron auto anticuerpos anti AChR, Rx de tórax, TAC de tórax y resonancia magnética. La timectomía estaba indicada en la presencia de anomalías en la TAC o RM y se realizó por toracotomía o por toracoscopia. La timectomía en JMG con anomalías por imagen se asoció con mejoría

clínica, se observó remisión completa después de la timectomía en un caso, mejoría clínica con disminución de la dosis de fármaco en 3 casos, la cirugía fue bien tolerada por todos los pacientes.(15)

Nam y colaboradores realizaron un estudio para evaluar las características clínicas de la crisis miasténica después de la timectomía (MCAT) e identificar los factores predictores para la presencia de MCAT, de 66 pacientes con miastenia gravis, MCAT ocurrió en 20 pacientes (30.3%), el intervalo de tiempo promedio desde la timectomía a MCAT fue de 3.4 meses, MCAT ocurrió en 9 (45%) de los pacientes que sobrevivieron a la primera MCAT y en 7 (50%) de 14 pacientes con historia de crisis miasténica antes de la timectomía (MCBT). La historia de MCBT y factores clínicos que reflejaban severidad clínica perioperatoria a la timectomía incluyendo grado preoperatorio de Osserman, síntomas bulbales, uso de inmunosupresores, función pulmonar y retraso en el destete de ventilador postoperatorio, correlacionaron de manera significativa con la presencia de MCAT. Los pacientes con MG con historia de MCBT son más susceptibles a MCAT, principalmente en los primeros 6 meses de la timectomía. (16)

### **CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS POSTIMECTOMÍA**

Una gran proporción de pacientes con miastenia gravis presenta anormalidades en el timo; en general, 70% tiene hiperplasia folicular, 15% tiene timomas y el resto tiene timos histológicamente normales. En pacientes jóvenes se observa más frecuentemente hiperplasia, con una razón mujer-hombre de 3 a 1; ésta afecta principalmente la médula del timo, donde se observan centros germinales ubicados en los espacios perivasculares que son similares a los encontrados en los ganglios linfáticos, lo cual indica que en estos timos miasténicos ocurre activación y proliferación de linfocitos B. En pacientes con hiperplasia del timo se han encontrado títulos de anticuerpos contra AChR mayores a los de quienes no tienen hiperplasia. Al comparar los linfocitos B del timo y los de sangre periférica en un mismo paciente, los primeros producen mayor cantidad de anticuerpos que los últimos. Igualmente, en los timos hiperplásicos, se ha encontrado una expresión exagerada de CD23 en los centros germinales, lo cual promueve la diferenciación y la supervivencia de los linfocitos B mediante el aumento de la expresión de bcl-2, que es una proteína que previene la apoptosis. El timo también parece tener un papel en la miastenia gravis seronegativa. De estos pacientes, los que presentan anticuerpos MuSK tienen timos histológicamente normales para la edad, mientras que los que no tienen anticuerpos MuSK presentan infiltrados similares a los de la timitis. (18)

Rodriguez R y colaboradores realizaron un estudio descriptivo en el Hospital Provincial Manuel Ascunce Domenech, de Camagüey, en Cuba con el objetivo de caracterizar a pacientes con miastenia gravis durante 1994 hasta 2001, el universo ascendió a 50 pacientes a partir de los 14 años de edad; predominó la miastenia tipo II b (28 %) seguido por la tipo II a y IV (26 %); predominaron las mujeres con el 64 %. El lupus eritematoso sistémico fue la enfermedad asociada más frecuente (6 %); dentro de las manifestaciones clínicas la ptosis palpebral bilateral se presentó en el 88 % de los pacientes seguida por la debilidad de la cintura escapular sólo con el 32 %. La hiperplasia tímica fue el diagnóstico más frecuente, tanto desde el punto de vista tomográfico como histológico; los anticuerpos antimúsculo estriados, cardíaco y liso tuvieron frecuencias con discretas diferencias (46 %, 44 %, 42 %, respectivamente) mientras que, los HLA DRW3 y B25 ocuparon el primer lugar con el 22 %. La biopsia tímica sólo se realizó a los 21 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente para practicar timectomía, en el estudio histológico el principal hallazgo también resultó ser la hiperplasia tímica con el 66,6 %, seguida por el timoma con el 23,8 %, e histología normal sólo en el 9,5 %. (19)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La miastenia gravis (MG) es una afección de la transmisión neuromuscular que resulta de la unión de anticuerpos a componentes de la unión neuromuscular, principalmente al receptor de acetilcolina (AChR). Se caracteriza por fatiga del músculo esquelético y debilidad fluctuantes cuyo tratamiento se basa en agentes anticolinesterásicos con buena respuesta, sin embargo el 15% de los pacientes con miastenia cursan con alteraciones a nivel del timo, por lo que la timectomía es una indicación terapéutica en este grupo de pacientes.

El Hospital de Pediatría Dr Silvestre Frenk Freund es una unidad de referencia de pacientes pediátricos con diagnóstico de miastenia gravis y donde la timectomía es uno de los tratamientos realizados de cuyos resultados histopatológicos así como las características clínicas no se tiene descripción.

Existen pocos estudios acerca de las características clínicas de niños con miastenia gravis sometidos a timectomía población mexicana y en otras partes del mundo.

## JUSTIFICACIÓN

Existen estudios previos que han documentado mejoría clínica de los pacientes con miastenia gravis posterior a la realización de timectomía así como mejoría en la respuesta al tratamiento farmacológico, sin embargo la mayoría de los estudios reportados en la literatura son en la población adulta. La determinación de realizar dicho procedimiento en etapas tempranas de la enfermedad podría modificar la evolución de la enfermedad al evitar o disminuir el uso de tratamientos inmunosupresores y por ende la frecuencia de aparición de sus efectos adversos, así como disminuir el número o la gravedad de los síntomas y de hospitalizaciones cuyo resultado final sería la mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

En el servicio de Neurología de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, no contamos aún con la descripción de los hallazgos histopatológicos en este grupo de pacientes, por lo que es importante describir dichos hallazgos y sus características clínicas a fin de establecer lineamientos para la realización de timectomía y establecer recomendaciones con mayor sustento acerca de su uso en nuestra población.

### Pregunta de investigación

1. ¿Cuáles son las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con miastenia gravis sometidos a timectomía?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

1. Describir las características clínicas e histopatológicas de los pacientes pediátricos con miastenia gravis sometidos a timectomía

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Describir los hallazgos histopatológicos en pacientes pediátricos con miastenia gravis sometidos a timectomía
2. Determinar el estadio de Osserman de los pacientes pediátricos con miastenia gravis sometidos a timectomía
3. Describir los estudios diagnósticos de los pacientes pediátricos con miastenia gravis sometidos a timectomía
4. Determinar el tiempo de evolución de los pacientes pediátricos con miastenia gravis sometidos a timectomía
5. Describir el tratamiento farmacológico de los pacientes pediátricos con miastenia gravis sometidos a timectomía

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

**Lugar de realización del estudio:** Servicio de Neurología de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Diseño del estudio:** Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

**Población de estudio:** Niños con Miastenia Gravis generalizada atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, sometidos a timectomía.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes de edad entre 2 y 16 años 11 meses
2. Pacientes con diagnóstico de miastenia gravis generalizada
3. Pacientes sometidos a timectomía como parte de su tratamiento
4. Pacientes sometidos a timectomía que cuenten con estudio histopatológico

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Pacientes cuyo expediente este incompleto

#### **TAMAÑO DE MUESTRA**

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección.

#### **TIPO DE MUESTREO**

Se incluyeron todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de miastenia gravis generalizada sometidos a timectomía y que contaron con resultado de estudio histopatológico en el periodo de tiempo estipulado, la probabilidad que tenía la población de estudio de ser seleccionada no fue conocida por lo que el muestreo se determinó como no probabilístico, por conveniencia.

## VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Lapso de tiempo transcurrido en años y meses desde el nacimiento hasta el momento de la recolección de datos.	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Distinción fenotípica de acuerdo a la presencia de caracteres sexuales secundarios (genitales externos) entre femenino y masculino	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Tiempo de evolución	Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad hasta un momento dado.	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la realización de timectomía	Cuantitativa continua	Meses
Gravedad de la enfermedad	Parámetro para la práctica clínica y la investigación científica sobre la enfermedad	De acuerdo a la clasificación de Osseman	Cualitativa ordinal	I. Miastenia gravis ocular IIA. Miastenia gravis generalizada leve IIB. Miastenia gravis generalizada moderada III. Miastenia gravis aguda fulminante IV. Miastenia gravis aguda tardía
Manifestaciones clínicas	Es un contexto o marco significativo, definido por la relación entre los signos y síntomas que se presentan en	Signos y síntomas del paciente atribuibles a Miastenia Gravis (Grob D.)(3)	Cualitativa nominal	Oculares Bulbares Faciales Apendiculares (de extremidades) Axiales Respiratorios

	una determinada enfermedad			
Tratamiento farmacológico	Conjunto de medios farmacológicos, cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas	Medicamentos empleados para el tratamiento de Miastenia Gravis	Cualitativa nominal	Anticolinérgicos Inmunosupresores Plasmaféresis Inmunoglobulina IV
Estudios diagnósticos	Procedimientos que generan datos para analizarlos e interpretarlos, lo que permite evaluar una cierta condición.	Exámenes complementarios empleados para apoyar el diagnóstico de Miastenia Gravis	Cualitativa nominal	Prueba de estimulación repetitiva Estimulación de fibra única Anticuerpos anti AChR
Reporte histopatológico	Estudio de las células y el tejido enfermos bajo un microscopio.	Reporte oficial de características de tejido tímico por servicio de patología	Cualitativa nominal	Hiperplasia Atrofia Timoma Tejido normal

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Miastenia gravis generalizada atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de acuerdo al registro de la base de datos del servicio de Neurología de dicha unidad desde enero de 2008 a mayo de 2019 con la finalidad de identificar a los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión.
2. A partir de los expedientes se obtuvieron las variables de estudio en una base de datos. Se recolectaron los siguientes: identificación del paciente con nombre, número de afiliación, fecha de nacimiento y se otorgó un folio a cada paciente. Además de la edad y sexo, se registró la edad al diagnóstico, estudios diagnósticos, edad a la realización de timentomía, reporte histopatológico, tiempo de evolución de la enfermedad, síntomas y tratamiento.
3. Para los datos de síntomas y tratamiento se consideraron los descritos en su última consulta posterior a la realización de timentomía
4. Al concluir la recolección de datos, se procedió a realizar el análisis correspondiente y reporte final.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico fue de tipo descriptivo; se calcularon frecuencias y porcentajes para variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se calcularon medianas, medias, rangos y/o desviaciones estándar de acuerdo a la distribución de las variables.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

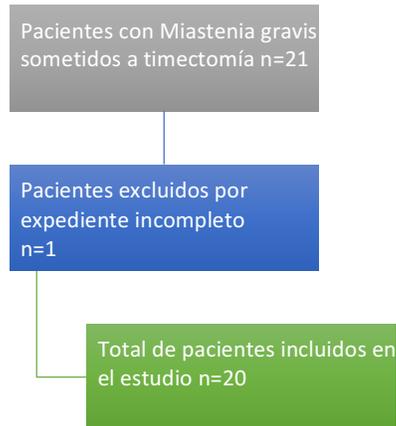
De acuerdo a la Ley General de Salud en su Reglamento de Investigación en Salud en el artículo 17, este estudio se considera sin riesgo ya que se llevó a cabo revisión de expedientes para obtener los datos, lo que no representó ningún riesgo para el paciente ya que no modificó alguna variable fisiológica del individuo expuesto. La información obtenida de cada paciente se mantuvo de manera confidencial, manteniendo el anonimato. Los datos solamente se utilizaron para los fines de este proyecto.

Antes del inicio del estudio, el protocolo fue autorizado por el Comité Local de Investigación en Salud y por el Comité de Bioética del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS con número de registro R-2018-3603-065.

## RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de miastenia gravis sometidos a timectomía que cumplieron con los criterios de selección.

**Fig. 1.** Proceso de selección de pacientes incluidos en el estudio



Las características generales de los 20 pacientes incluidos en el estudio se describen en el Cuadro I.

La distribución por sexo fue el 75% (n 15) femenino y el 25% (n 5) masculino, la distribución por edad al momento del diagnóstico fue el 50% (n 10) adolescentes, 20% (n 4) lactante y preescolar y 10% (n 2) en edad escolar. La timectomía se realizó en la mayoría (55%, n 11) durante la adolescencia.

De acuerdo a la clasificación clínica de Osserman para Miastenia Gravis se encontró que el 60% (n 12) pertenecieron al grado IIB, el 30% (n 6) grado IIA y 10% (n 2) grado III, no se encontró ninguno con grado I y grado IV, figura 2.

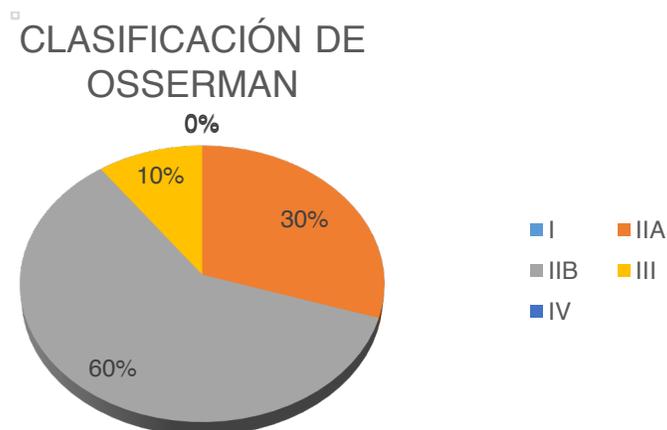
El diagnóstico de Miastenia Gravis es clínico sin embargo hay estudios paraclínicos que lo corroboran, dentro de ellos se realizaron anticuerpos anti receptor de acetilcolina al 100% de los pacientes siendo positivos en el 80% (n 16). En el área neurofisiológica, la prueba de

estimulación repetitiva (prueba de Jolly) se realizó solo en el 55% (n 11) de los pacientes resultando positiva en el 100% de ellos.

**CUADRO I.** Características generales de los sujetos de estudio.

<b>Característica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
-Masculino	5	25
-Femenino	15	75
<b>Edad al diagnóstico</b>		
-Lactante	4	20
-Preescolar	4	20
-Escolar	2	10
-Adolescente	10	50
<b>Edad al momento de la timectomía</b>		
-Lactante	0	0
-Preescolar	6	30
-Escolar	3	15
-Adolescente	11	55
<b>Clasificación clínica de Osseman</b>		
-Grado I	0	0%
-Grado IIA	6	30%
-Grado IIB	12	60%
-Grado III	2	10%
-Grado IV	0	0%
<b>Anticuerpos anti- AChR</b>		
Positivos	16	80%
Negativos	4	20%
<b>Prueba de estimulación repetitiva</b>		
Realizada	11	55%
No realizada	9	45%
Positiva	11	100%
Negativa	0	0%

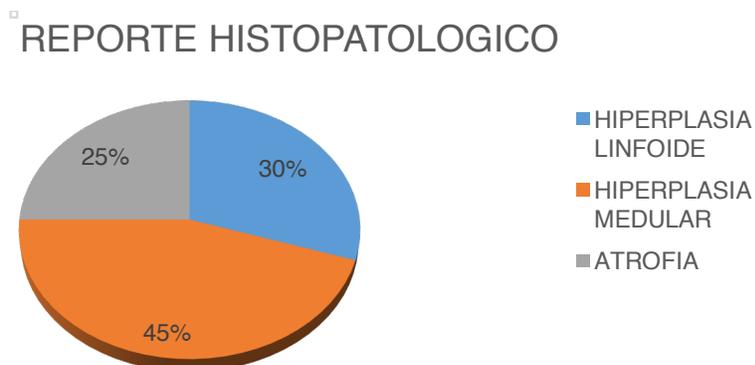
**Figura 2. Distribución de acuerdo a la clasificación clínica de Osserman para miastenia gravis.**



### **Características histopatológicas de los pacientes pediátricos con Miastenia Gravis**

El reporte histopatológico de los pacientes se distribuyó de la siguiente manera, se encontró hiperplasia medular en el 45% (n 9) de los pacientes, el 30% (n 6) presentó hiperplasia linfoide y el 25% (n 5) atrofia. Sin presencia de timoma en ninguno de ellos, representados en la figura 3.

**Figura 3. Distribución de los hallazgos histopatológicos**



## Síntomas y tratamiento pre-postimectomía

En el cuadro II se describen los principales síntomas referidos por los pacientes antes de la realización de timectomía, de los cuales el más frecuente fueron síntomas oculares en 85% (n 17) de los pacientes, seguido de síntomas bulbares en 60% (n 12), el 55% (n 11) debilidad axial, con el mismo porcentaje (25%, n5) síntomas respiratorios y crisis miasténica.

Posterior a la timectomía los síntomas se distribuyeron en bulbares 50% (n 10), debilidad axial 55% (n 11), oculares 45% (n 9), debilidad de extremidades 20% (n 4), crisis miasténica 15% (n 3). Los síntomas que disminuyeron posterior a la timectomía fueron los oculares, bulbares y de crisis miasténica.

**CUADRO II.** Síntomas pre y post timectomía.

Síntomas	n	%
<b>Síntomas pretimectomía</b>		
-Oculares	17	85
-Bulbares	12	60
-Faciales	3	15
-Debilidad de extremidades	8	40
-Debilidad axial	11	55
-Respiratorios	5	25
-Crisis miasténica	5	25
<b>Síntomas postimectomía</b>		
-Oculares	9	45
-Bulbares	10	50
-Faciales	2	10
-Debilidad de extremidades	4	20
-Debilidad axial	11	55
-Respiratorios	2	10
-Crisis miasténica	3	15

Respecto del tratamiento previo a la realización de timectomía el 95% (n 19) de los pacientes se encontraban en manejo con piridostigmina, el 85% (n 17) prednisona, 55% (n 11) recibieron

inmunoglobulina, 35% (n 7) aziatoprina y 10% (n 2) micofenolato, un paciente había recibido ciclofosfamida y verapamil.

Posterior a la timentomía, el tratamiento continuó sin cambios, a excepción de la administración de inmunoglobulina solo en el 20% (n 4) de los pacientes, el 5% (n 1) de los pacientes recibió politerapia durante su evolución, incluyendo levocarnitina, metotrexate, factor de transferencia, tacrolimus, plasmaferesis y rituximab, cuadro III.

**CUADRO III.** Tratamiento pre y post timentomía.

<b>Tratamiento</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tratamiento pretimentomía</b>		
-Piridostigmina	19	95
-Prednisona	17	85
-Inmunoglobulina	11	55
-Azatioprina	7	35
-Micofenolato	2	10
-Verapamil	1	5
-Ciclofosfamida	1	5
-Levocarnitina/Metotrexate/Factor de transferencia/Tacrolimus/Metilprednisolona /Plasmaféresis/Rituximab	0	0
<b>Tratamiento postimentomía</b>		
-Piridostigmina	19	95
-Prednisona	17	85
-Inmunoglobulina	4	20
-Azatioprina	6	30
-Micofenolato	3	15
-Verapamil	1	5
-Ciclofosfamida	2	10
- Levocarnitina/Metotrexate/Factor de transferencia/Tacrolimus/Metilprednisolona /Plasmaféresis/Rituximab	1	5

Es importante mencionar que las variables postimentomía se tomaron del expediente y que el tiempo transcurrido después de la timentomía estuvo en un rango entre 1 mes a 8 meses.

## DISCUSIÓN

La miastenia gravis es una enfermedad de carácter autoinmune cuyos síntomas principales son la fatiga y debilidad presentándose en el transcurso del día de manera fluctuante, secundarios a un bloqueo post sináptico de la transmisión neuromuscular, por anticuerpos principalmente contra receptores de acetilcolina (17).

El presente estudio tuvo la finalidad de describir los hallazgos clínicos e histopatológicos de los pacientes con esta enfermedad, encontrando que la distribución por edad fue mayor en la adolescencia, aunque también hubo pacientes lactantes, el sexo fue de mayor proporción en mujeres, estos resultados tienen similitud con la literatura, ya que, si bien la miastenia gravis es una patología que afecta a los individuos de cualquier edad tiene cierta predilección por mujeres principalmente entre 20 y 30 años, algunas de las referencias al respecto son Castro y cols. y Heng y cols. cuyo número de pacientes fue similar al nuestro y cuya distribución también fue equiparable, siendo el sexo fue el femenino el de mayor frecuencia y el inicio de los síntomas en la edad de lactante, dicho grupo de pacientes también se encontró en nuestro estudio.

De acuerdo a las características clínicas de la miastenia gravis autoinmune, agrupadas por Grob D, se pudo observar que en nuestros sujetos de estudio, pacientes pediátricos con miastenia gravis sometidos a timectomía predominaron los síntomas oculares, bulbares y la debilidad axial y de extremidades, los mismos que, a excepción de la debilidad axial, disminuyeron después de la realización de la timectomía, como es reportado en la literatura, sin embargo el tiempo en el que se puede observar esta disminución de síntomas es alrededor de un año, nuestros pacientes comenzaron a tener cambios desde el primer mes

posquirúrgico, sin poder documentarlo de manera estadística ya que el rango de evaluación clínica fue bastante amplio, entre un mes a 8 años.

La clasificación clínica más aceptada es la de Osserman, nuestros pacientes, previo a la timectomía se encontraron la mayoría en el grado IIB, a diferencia de Heng cuyos resultados expresan una mayor proporción en el grado III, esto puede estar en relación al tipo de unidad médica de la que se tomen los datos, la nuestra es un hospital de referencia cuyos centros de segundo nivel contribuyen a un diagnóstico y tratamiento oportuno lo que evita que los pacientes lleguen a un grado mayor de afectación.

Por otro lado, es imprescindible comentar que los estudios paraclínicos son de ayuda para corroborar el diagnóstico, entre ellos los anticuerpos anti receptor de acetilcolina, de acuerdo a lo reportado por Peragallo y colaboradores y otros autores, los anticuerpos AChR resultan positivos en 72-82% de los pacientes con Miastenia Gravis Generalizada, lo que es equiparable a nuestro estudio donde se encontró una frecuencia de anticuerpos AChR positivos en 80% de nuestra población.

Respecto a las pruebas neurofisiológicas, la prueba de estimulación repetitiva solo se realizó en 55% de nuestros sujetos de estudio siendo positiva en el 100% de ellos, lo cual es similar a lo reportado en la literatura mundial y a lo reportado por Mazia y colaboradores; aunque su sensibilidad es alrededor del 75% sigue siendo una herramienta útil para el apoyo diagnóstico. El tratamiento más utilizado fue la piridostigmina en el 95% de nuestra población, ya que continua siendo el fármaco de primera elección para este tipo de pacientes utilizado con la finalidad de inhibir de manera reversible a la colinesterasa, por lo que, este dato es esperado y comparado con lo reportado en los diferentes estudios, algunos de nuestros pacientes (70%)

recibieron tratamiento adicional con esteroides por persistencia de sintomatología principalmente, ninguno de nuestros pacientes recibió tratamiento con plasmaferesis, posiblemente por la dificultad para su realización y por que hay otros tratamientos que han demostrado la misma efectividad, posterior a la realización de timectomía la frecuencia de uso de piridostigmina y prednisona no se modificó, se requiere de otros estudios que evalúen si las dosis de dichos medicamentos disminuyeron posterior a la realización de timectomía, sin embargo la frecuencia de empleo de inmunoglobulina y azatioprina disminuyeron posterior a la intervención, esto probablemente en relación a la menor frecuencia de crisis miasténicas y de la severidad y/o frecuencia de aparición de los síntomas. La tercera parte de nuestra población de estudio recibió tratamiento con azatioprina siendo este el inmunosupresor de primera elección según las guías de práctica clínica y de la literatura universal, una vez que con el tratamiento de primera línea los síntomas persistan.

Algunos escritos incluido el estudio Heng reportan que la timectomía se realizó con una **mediana** de edad de 11.1 años, la mayoría de los niños en su estudio mostraron mejoría sustancial y un tercio logró remisión completa al último seguimiento, resultados semejante en nuestros pacientes en quienes se realizó con una mediana de edad de 11.5 años, aunque solo el 20% se encontró asintomático en la última valoración, Tarcy y colaboradores estudiaron registros de 50 pacientes pediátricos con miastenia gravis timectomizados y encontraron que la timectomía fue un tratamiento efectivo en 62% de los niños y la remisión fue completa en 31%, lo que podía acercarse más a nuestros resultados.

Respecto a la edad de realización de la timectomía no existen estudios que determinen la edad a la que ésta debe realizarse, sin embargo dado que el timo es altamente activo durante el periodo prenatal y trabaja al máximo a los 6 meses de edad continuando su crecimiento durante la niñez y al ser la etapa preescolar y escolar un periodo en el que la actividad

inmunológica juega un papel fundamental en respuesta a la alta frecuencia de infecciones, resulta lógico suponer que la edad de realización de la timectomía debería hacerse una vez concluida esta etapa de la vida, tal como se observó en nuestra población, donde en la mayoría de los pacientes se realizó en la adolescencia cuando el timo alcanza su máximo tamaño e inicia su involución gradual.

En la edad pediátrica es raro encontrar timomas asociados a miastenia gravis, sin embargo los pacientes con miastenia gravis seropositivos se han asociado a mayores tasas de remisión una vez realizada la timectomía, ante ello y con los hallazgos en cuanto a la positividad de anticuerpos antireceptor de acetilcolina en poblaciones en edad pediátrica, la timectomía desempeña un papel importante, es necesario mencionar que el documentar los hallazgos histopatológicos aporta o corrobora la información ya descrita en la literatura, por ejemplo Castro y colaboradores encontraron hiperplasia tímica en menos de un cuarto de su población, sin especificar el tipo de hiperplasia, mientras que Rodríguez y colaboradores encontraron hiperplasia tímica en 66% de su población, en nuestro estudio encontramos hiperplasia linfocítica en un tercio de la población e hiperplasia medular en la mitad, sin encontrar presencia de timoma en ningún paciente, tal como se esperaba, como se explicó anteriormente, la finalidad de la timectomía es evitar o minimizar la dosis o duración de inmunoterapia así como mejoría de los síntomas como sucedió en esta tesis donde se describe una mejoría de los síntomas hasta en la mitad de los pacientes sobre todo en los síntomas oculares, seguidos de los respiratorios, todos los síntomas tuvieron disminución en su frecuencia de aparición a excepción de la debilidad axial que siguió presentándose en igual porcentaje de pacientes previo y posterior a la realización de timectomía.

Se ha planteado que los pacientes con timectomía tienen mejoría clínica, sin embargo no exime a los pacientes de presentar crisis miasténica, la mayoría de los escritos hablan de

persistencia de la misma hasta en un tercio de los pacientes, a diferencia de lo encontrado en nuestro estudio cuya persistencia solo fue en un 10%, no obstante, no podemos establecer una significancia estadística ya que no fue un objetivo del estudio pero que podría proponerse en estudios posteriores, planteando valoraciones subsecuentes con instrumentos de medición como la escala cuantitativa de severidad de la enfermedad con periodos establecidos antes y posterior a la intervención quirúrgica. La mayor limitación de nuestro estudio es precisamente la falta de un instrumento de medición que nos permita corroborar la mejoría clínica de los sujetos, si bien, el objetivo principal no se centro en esta variable, puede darnos información útil principalmente en este grupo de edad.

Por otro lado, se requiere de estudios con un tamaño de muestra mayor para poder extrapolar nuestros resultados a la población mexicana así como con cuantificación de las dosis de tratamiento farmacológico para poder observar si dichas dosis disminuyen posterior a la realización del procedimiento, sugiriendo de esta manera un estudio centrado en la variable de tratamiento.

## CONCLUSIONES

- El hallazgo histopatológico más frecuente en los pacientes pediátricos timentomizados fue la hiperplasia medular encontrada en casi la mitad de los pacientes, seguida de la hiperplasia linfoide y atrofia.
- La mayoría de los pacientes sometidos a timentomía se encontraron en un estadio de Osserman IIB
- Los estudios diagnósticos que se realizaron a los pacientes sometidos a timentomía fueron anticuerpos anti receptor de acetilcolina en el 100% siendo positiva en el 80% y prueba de estimulación repetitiva en 55% siendo positiva en 100% de ellos
- Los síntomas presentados con mayor frecuencia en pacientes con miastenia gravis sometidos a timentomía fueron oculares, bulbares y debilidad axial
- El tiempo promedio entre el diagnóstico de miastenia gravis y la realización de timentomía fue de 10 meses
- El tratamiento farmacológico más empleado en los pacientes con miastenia gravis sometidos a timentomía fue piridostigmina y prednisona

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Sanders D, Wolfe G, Benatar M, Evoli A, Gilhus N, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology*. 2016;87:419-425.
- 2) Peragallo J. Pediatric Myasthenia Gravis. *Semin Pediatr Neurol*. 2017; 04 (3).
- 3) Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008; 37:141–149.
- 4) Mazia, Claudio. Miastenia gravis y problemas relacionados. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Inter-Médica; 2017.
- 5) Sanders DB, Wolfe GI, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology*. 2016;87:419-25.
- 6) Gadiant P, Bolton J, Puri V. Juvenile myasthenia gravis: three case reports and a literature review. *J Child Neurol*. 2009;24:584-90.
- 7) Pineles SL, Avery RA, Moss HE, Finkel R, Blinman T, Kaiser L, et al. Visual and systemic outcomes in pediatric ocular myasthenia gravis. *Am J Ophthalmol* 2010;150:453-9.
- 8) Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo H-C, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375:511-22.
- 9) Gonzalez R, Riquelme A, Fuenteblas M, Canales Z, Fuentes A, Saldías R, et al. Miastenia gravis: resultados inmediatos y alejados de la timectomía. *Rev Med Chile*. 2018; 146: 460-469.
- 10) Castro D, Derisavifard S, Anderson M, Greene M, Iannaccone S. Juvenile myasthenia gravis: A twenty-year experience. *J Clin Neuromusc Dis*. 2013;14:95-102.
- 11) Heng HS, Lim M, Absoud M, Austin C, Clarke D, Wraige E, et al. Outcome of children with acetylcholine receptor (AChR) antibody positive juvenile myasthenia gravis following thymectomy. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:25- 30.

- 12) Tracy MM, McRae W, Millichap JG. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. *J Child Neurol.* 2009; 24:454 – 459.
- 13) Christison-Lagay E, Dharia B, Vajsar J, Kim P. Efficacy and safety of thoracoscopic thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Surg Int.* 2013;29: 583–586.
- 14) Özkan B, Demir A, Kapdagli M, Sungur Z, Duman S, Cimenoglu B et al. Results of videothoracoscopic thymectomy in children: an analysis of 40 patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2015;21:292–5.
- 15) Chahed J, Mekki M, Kechiche N, Hidouri S, Ksia A, Sahnoun L, et al.; Thymectomy in Children with Juvenile Myasthenia Gravis: Is It Recommended?. *BJMMR.* 2016;11(8): 1-9.
- 16) Nam TS, Lee SH, Kim BC, Choi KH, Kim JT, Kim MK, et al. Clinical characteristics and predictive factors of myasthenic crisis after thymectomy. *J Clin Neurosci.* 2011;18: 1185–1188.
- 17) Castro-Suarez S, Caparó-Zamalloa C, Meza-Vega M. Actualización en miasthenes gravis. *Rev Neuropsiquiatr.* 2017; 80: 247-260.
- 18) Tapias L. Miastenia gravis y el timo: pasado, presente y futuro. *Rev Colomb Cir.* 2009;24:269-82.
- 19) Rodriguez R, Dorta E, Villalonga Y, Herrera O. Miastenia grave. A propósito de 50 pacientes. *AMC.* 2004;8(1)
- 20) Piña C, Pérez R, Reyes H, Gil M. Glándula timo: aspectos morfofuncionales y clínicos. Revisión bibliográfica. *Med Sur.* 2004; 2(3).

## ANEXO 1

### CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE OSSERMAN

GRADO I	Solo afección ocular
GRADO IIA	Varios grupos musculares afectados. No músculos respiratorios
GRADO IIB	Similar al IIA pero más acentuada y con mayor afección
GRADO III	Debilidad grave y de rápida instauración con afección de musculatura respiratoria
GRADO IV	Sintomatología grave que aparece al menos 2 años después de los grupos I y II

ANEXO 2  
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

-FOLIO:

-NOMBRE:

-NÚMERO DE AFILIACIÓN:

-SEXO:

-EDAD AL DIAGNÓSTICO:

-EDAD ACTUAL:

-ESTADIO DE OSSERMAN: I \_\_\_\_ IIA \_\_\_\_ IIB \_\_\_\_ III \_\_\_\_ IV \_\_\_\_

-SÍNTOMAS: Oculares \_\_\_\_ Bulbares \_\_\_\_ Faciales \_\_\_\_ De extremidades \_\_\_\_  
Axiales \_\_\_\_ Respiratorios \_\_\_\_

-TRATAMIENTO

-PIRIDOSTIGMINA \_\_\_\_

-PREDNISONA \_\_\_\_

-OTROS INMUNOSUPRESORES \_\_\_\_\_

-INMUNOGLOBULINA IV \_\_\_\_

-PLASMAFERESIS \_\_\_\_

-ESTUDIOS DIAGNOSTICOS

-ANTICUERPOS AChR: POSITIVOS \_\_\_\_ NEGATIVOS \_\_\_\_ NO REALIZADO \_\_\_\_

-PRUEBA DE ESTIMULACIÓN REPETITIVA: POSITIVOS \_\_\_\_ NEGATIVOS \_\_\_\_ NO REALIZADO \_\_\_\_

-ESTIMULACIÓN DE FIBRA ÚNICA: POSITIVOS \_\_\_\_ NEGATIVOS \_\_\_\_ NO REALIZADO \_\_\_\_

-FECHA DE TIMECTOMÍA:

-REPORTE HISTOPATOLOGICO:

Hiperplasia \_\_\_\_ Atrofia \_\_\_\_ Timoma \_\_\_\_ Tejido normal \_\_\_\_