

11210

7
Dej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

COMPARACION DE LA TORACOSCOPIA CON LA
ESTERNOTOMIA MEDIA PARA LA TIMECTOMIA
EN MIASTENIA GRAVIS JUVENIL

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DR. JOSE MARTIN TOLOSA KUK



273607

TUTOR: DR. RICARDO VILLALPANDO CANCHOLA
CO-TUTORES: DR. FRANCISCO AGUILAR REBOLLEDO

DR. JORGE LUIS GIRON CARRILLO
I. M. S. S. C. M. N.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
ABR. 5 1999
DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

MEXICO, D. F.

MARZO 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA**

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA PEDIATRICA

**COMPARACION DE LA TORACOSCOPIA
CON LA ESTERNOTOMIA MEDIA PARA LA
TIMECTOMIA EN MIASTENIA GRAVIS
JUVENIL**

- * DR. JOSE MARTIN TOLOSA KUK**
- ** DR. RICARDO VILLALPANDO CANCHOLA**
- *** DR. FRANCISCO AGUILAR REBOLLEDO**
- *** DR. JORGE LUIS GIRON CARRILLO**

** TESISISTA*

*** ASESOR*

**** COLABORADORES*

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA PEDIATRICA. HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI. IMSS. AV. CUAUHEMOC 330, COLONIA DOCTORES, DELEGACION CUAUHEMOC, C.P. 06720, MEXICO, D.F., MEXICO. TEL. 6-27-69-00, EXT. 3123 Y 3149.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCION	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
OBJETIVOS	17
HIPOTESIS	18
MATERIAL Y METODOS	19
RESULTADOS	26
TABLAS Y GRAFICAS	28
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	37
ANEXO	38
FIGURAS	39
BIBLIOGRAFIA	42

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por su infinito amor y darme todo lo que tengo, todo lo que soy y lo que veo, por perdonarme mis malos actos y por permitirme ver los amaneceres y disfrutar de la belleza del universo que ha creado.

A LA VIRGEN DE GUADALUPE

Por su cariño de madre e intercesión en mis grandes problemas y ayudarme a mantenerme con la fe en los principios que rigen mi vida.

A MIS PADRES HERNANDO Y MARIA DEL SOCORRO

Por su gran amor y cariño al traerme al mundo y guiar mis primeros pasos y continuar con sus acertados consejos hasta la actualidad permitiendo ser lo que soy.

A MI ESPOSA LOURDES DEL SOCORRO

Por su gran amor y apoyo correspondidos como compañera de mi vida estando a mi lado uniendo todas nuestras esperanzas, nuestros ideales, tristezas y éxitos.

A MIS HIJOS IRVING MARTIN Y JOSE IVAN

Por su cariño y ternura que me conmueven y me alientan a seguir adelante a pesar de todo y de todos.

A MIS HERMANOS ARACELLY DEL CARMEN, CARLOS ALBERTO Y HERNAN

Por su cariño y apoyo durante los momentos difíciles y partícipes de mis alegrías.

A MIS ABUELITOS AGUSTIN, SANTOS EVIGIDIA, JOSE CORNELIO Y AURORA

Por su cariño y ayuda durante los años de mi vida.

A MIS TIOS RENAN Y CONCEPCION

Por su invaluable e incondicional cariño y apoyo en mis más grandes dificultades

A MI SUEGRITA APOLONIA

Por su valor y cariño al apoyarme en mis esperanzas.

**A MIS ASESORES, DR. RICARDO VILLALPANDO, DR. FRANCISCO AGUILAR Y DR-
JORGE LUIS GIRON**

Por su ayuda y guía en la elaboración de la presente Tesis

**A MIS MAESTROS ANTERIORES Y ACTUALES, ESPECIALMENTE AL DR. ANTONIO
RAMIREZ VELASCO, AL DR. MARIO FRANCO GUTIERREZ, AL DR. JOSE LUIS
VAZQUEZ LANGLE Y AL DR. HERMILO DE LA CRUZ YAÑEZ**

Por creer en mí a pesar de las trampas que tiene la vida y de los falsos prejuicios que crea el ambiente hospitalario sobre los que iniciamos el camino hacia el paciente, y por brindarme la forma de levantarse y de aprender siempre.

A TODOS LOS PACIENTES

Por compartir conmigo sus esperanzas de curación y quedar en mí su esencia espiritual y sentimental como seres humanos que sufren, que sienten, viven, se deprimen o se alegran y cognoscitiva como conocimientos y experiencias sin igual.

**A TODOS MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS, COLEGAS, RESIDENTES Y EX-
RESIDENTES**

Por compartir conmigo sus problemas, logros, esperanzas y ánimos en los momentos difíciles y también los de éxito.

**AL PERSONAL QUE LABORA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CMN S XXI,
SECRETARIAS, ENFERMERAS Y ASISTENTES MEDICAS**

Por su apoyo emocional y también material brindandonos la fortaleza que necesitamos para nuestros pasos dentro de nuestro desempeño hospitalario.

RESUMEN

TITULO: COMPARACION DE LA TORACOSCOPIA CON LA ESTERNOTOMIA MEDIA PARA LA TIMECTOMIA EN MIASTENIA GRAVIS JUVENIL.

AUTORES: Tolosa-Kuk M, Villalpando-Canchola R, Aguilar-Rebolledo F, Girón-Carrillo J.

INTRODUCCION: La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que afecta la unión neuromuscular, caracterizada por debilidad y fatiga progresiva de los músculos voluntarios con el ejercicio, y en la edad pediátrica se presenta el llamado tipo juvenil. Su tratamiento consiste en drogas anticolinesterasa administradas a largo plazo para el control de la enfermedad, así como inmunosupresión y plasmaféresis en las crisis miasténicas. La timectomía se realiza en los casos en que no hay una respuesta satisfactoria al manejo médico de control y los abordajes más aceptados para el timo han sido la vía cervical y la esternotomía media pero últimamente por toracoscopia que en la población pediátrica es aún más reciente.

OBJETIVO: Comparar dos vías de abordaje quirúrgico, que son la toracoscopia y la esternotomía media, en los pacientes operados de timectomía como tratamiento de la miastenia gravis juvenil.

MATERIAL Y METODOS: Se incluyó en el estudio a 9 niños del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI operados de timectomía por diagnóstico de miastenia gravis juvenil generalizada u ocular que no respondieron satisfactoriamente al manejo médico de control. Se efectuó una recolección de los datos a partir de los expedientes clínicos de los pacientes y se formaron dos grupos: 1) los operados por Toracoscopia, y 2) los operados por esternotomía media. Los datos recolectados incluyeron a las características trans y postoperatorias en cuanto al tiempo quirúrgico, la estancia hospitalaria postoperatoria, las complicaciones inmediatas y mediatas, el tiempo y el número de analgésicos y el tiempo del drenaje torácico.

Los datos obtenidos se analizaron con apoyo de estadística descriptiva y se compararon ambos abordajes mediante la prueba de la U de Mann Whitney y la de Fisher según el tipo de las variables con una $P < 0.05$.

CONCLUSIONES: El abordaje toracoscópico comparado con la esternotomía media para realizar la timectomía en los pacientes con miastenia gravis juvenil presentó una reducción del tiempo de estancia hospitalaria postoperatoria y el de analgesia con una diferencia estadísticamente significativa. Aunque las complicaciones postoperatorias y el tiempo del drenaje torácico son menores en la Toracoscopia que en la esternotomía, no presentaron un nivel de significancia estadística en el presente estudio.

ABSTRACT

TITLE: COMPARATION OF THORACOSCOPY AND MEDIAL STERNOTOMY FOR THIMECTOMY IN JUVENIL MYASTHENIA GRAVIS .

AUTORS: Tolosa-Kuk M, Villalpando-Canchola R, Aguilar-Rebolledo F, Girón-Carrillo J.

INTRODUCTION: Myasthenia gravis is an autoimmune disease that affects neuromuscular junction, characterized for weakness and progressive fatiguability of voluntary muscles with exercise, and in pediatric age appear the named juvenil type. Its treatment consists in anticholinesterasic drugs long term administered for disease control, as well immunosupresion and plasmapheresis in myasthenic crisis. Thimectomy is performed in cases in there is not satisfactory response to medical control management and the more accepted approach for thymus have been cervical way and medial sternotomy, but recently by thoracoscopy that in paediatric population is still more accurately.

OBJECTIVE: To compare two surgical approach, either thoracoscopy and medial sternotomy, in surgically interviewed patients with thimectomy as juvenil myasthenia gravis treatment.

MATERIAL AND METHODS: In the study nine children was included from Pediatrics Hospital of National Medical Center XXI Century in México City interviewed of thimectomy with juvenil ocular or generalized myasthenia gravis diagnosis that not responds satisfactorily to medical control treatment. Data recolection was made from patient's clinical dossiers and two groups was formed: 1) Thoracoscopy approach, and 2) medial sternotomy approach. Included and recolected data was trans and postoperatively characteristics about surgical time, postoperatively intrahospitalary stancy, mediately and inmediately complications, number time analgesics and thoracic drainage time.

Data was analized with descriptive statistics and either surgical approach sternotomy and Thoracoscopy was compared through Mann Whitney U test and Fisher test in agreement with variables type and $P < 0.05$.

CONCLUSIONS:

Thoracoscopic approach compared with medial sternotomy for to achieve thimectomy in juvenil myasthenia gravis patients presented a reduction of postsurgical intrahospitalary stancy time and analgesic period with a statistical significative difference. Although postoperatively complications and thoracic drainage time was less in Thoracoscopy than in medial sternotomy, it did 'nt present statistical significance in our study.

INTRODUCCION

MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que afecta la transmisión neuromuscular a nivel de los receptores postsinápticos nicotínicos de acetilcolina y está caracterizada por debilidad y fatiga progresiva de los músculos voluntarios con el ejercicio¹⁻¹⁰. Fue descrita primero por Thomas Willis en 1672; en niños por primera vez por Wilks en 1877 y se denominó como tal por Erb en 1879^{5, 11-13}. Jolly en 1895 realizó la estimulación repetitiva del nervio periférico resultando en reducción gradual del potencial de acción y fatiga muscular^{5, 12}. En 1934 Mary Walker demostró el resultado del envenenamiento con curare y el efecto benéfico de la prostigmina en la miastenia gravis, ambos agentes actuando sobre la placa neuromuscular³. En 1942 Strickroot y col. describieron a un recién nacido con miastenia gravis, hijo de una madre miasténica^{6, 14} y en 1948 Bowman reportó 3 casos más¹⁵. Simpson en 1960 propuso un desorden autoinmune involucrando al receptor nicotínico postsináptico de acetilcolina. En 1962 se aisló la bungarotoxina del veneno de la cobra y se observó su efecto bloqueador sobre el receptor colinérgico⁵. En 1964 Elmqvist demostró una reducción en la amplitud de los potenciales entre neurotransmisores^{3, 5}. En 1973 Patrick y Lindstrom detectaron los anticuerpos contra receptores de acetilcolina en pacientes con miastenia gravis y reprodujeron la enfermedad en conejos^{3, 13}.

CLASIFICACION: En la edad pediátrica la miastenia gravis se divide en:

- a) Juvenil: Similar en forma clínica y autoinmune a la que inicia en la edad adulta^{6, 7, 10, 16}, de inicio temprano antes de los 2 años y tardío después^{11, 17, 18}.
- b) Neonatal: Puede ser transitoria que es adquirida en hijos de madres con miastenia gravis. El tipo permanente o congénito es genético, en hijos de madres no miasténicas^{6, 7, 10, 14, 15, 19-23}.
- c) Familiar: Aparece después del periodo neonatal con familiares consanguíneos que padecen la enfermedad e incidencia de 3 a 4%, visto en gemelos^{24, 25}.

EPIDEMIOLOGIA: Incidencia de 1:75,000³, con prevalencia entre 2 a 10 X 100,000 dentro de la población general^{6, 13}. La edad de inicio tiene un pico de incidencia en la 3a. década de la vida, afectando más a las mujeres con relación de 3:2 y otro pico entre la 6a y 7a. décadas afectando más a los hombres⁵. Los niños representan del 10 al 11% de todos los casos¹⁹. La mayoría de los estudios son de adultos que incluyen a niños y pocos son exclusivos de pediatría. Todos tienen el inconveniente de que la baja frecuencia de la enfermedad hace difícil acumular un número suficiente de pacientes requiriendo series multicéntricas y periodos más largos para su reclutamiento^{11, 18, 26, 27}. La miastenia gravis es más frecuente en las niñas con una relación de 2.7:1 en menores de 12 años y de 3.7:1 en mayores de esta edad²⁶. El tipo juvenil comienza después de los 6 meses de vida; el 75% tiene su inicio después de los 10 años^{6, 8-10, 28} y solo el 3% inicia antes de 1 año²⁷.

ETIOLOGIA Y GENETICA: Su causa es desconocida; pueden existir factores genéticos, con antígenos de leucocitos humanos (HLA) de histocompatibilidad clase II, HLA-A1, B8, DW3, DQW2, DR3 y DQB como factores de riesgo genético para enfermedades autoinmunes ^{2, 3, 5, 13, 23}. En niños chinos se encontró asociado con BW46, en niños caucásicos con HLA-A1, B8, A3 y B7, en indios del norte con B8, en japoneses con Bw44, Bw-S1 y Aw19 ¹⁶, en niños de Hong Kong con DR9 y Bw46; lo que puede explicar muchas diferencias en el patrón de la miastenia gravis e indica la disimilitud entre las diferentes razas ¹¹.

FISIOPATOGENIA: Relacionada con el timo, el sistema inmunológico y la unión neuromuscular, son motivo de mayor e intenso estudio en los últimos años, pero aún no se ha aclarado el mecanismo exacto quedando todavía muchas dudas ¹³. Inicialmente se atribuyó a un factor tímico como parte de la fisiopatogenia ^{29, 30} y se observó que la timopoyetina modula la transmisión neuromuscular ³¹, pero los descubrimientos posteriores incluyeron la presencia del anticuerpo que actúa sobre el receptor de acetilcolina ^{5, 7}. En relación al timo, existen en el mismo células parecidas al músculo (mioides) con receptores de acetilcolina en su superficie que actúan como antígenos y están rodeadas de linfocitos T colaboradores T-14 al 18 ^{30, 31}. Por otro lado los timocitos inmaduros afines a moléculas de histocompatibilidad clase II mediada por genes Fas ligados con productos proteínicos son reactivos contra los receptores de las células mioides. Alguna alteración en una rama de regulación inmune o una falla en la muerte programada que ocurre normalmente en estas células reactivas y que expresan preferencialmente el Vb.1 puede interferir con la tolerancia y dirigirse hacia una respuesta autoinmune contra los receptores de acetilcolina ^{5, 31 - 34}, produciéndose anticuerpos por las células B, en su mayoría inmuno-globulinas clase IgG ^{5, 31, 33}. En la unión neuromuscular existen normalmente entre 1.3 a 3.9 X 10⁷ receptores postsinápticos de acetilcolina, la cual se inactiva por la colinesterasa, se libera de la neurona presináptica hacia la hendidura sináptica e interactúa con los receptores transmitiéndose el potencial de acción ^{13, 35}. Los anticuerpos actúan sobre diferentes sitios en los receptores con depósitos de IgG y Complemento C3 y C9 ^{3, 5}. La lesión consiste en: 1) Degradación acelerada de los receptores postsinápticos de acetilcolina, con daño mediado por activación del sistema de complemento, 2) Bloqueo inmunofarmacológico funcional impidiendo las interacciones entre acetilcolina y su sitio de acoplamiento, 3) Endocitosis acelerada con degradación intracelular de los complejos antígeno-anticuerpo ^{5, 13, 35}. Lo anterior se traduce en transmisión neuromuscular anormal con desestabilización de los receptores ¹³ y reducción cuantitativa en la amplitud del potencial de acción de la placa neuromuscular ^{13, 35}.

CUADRO CLINICO: Hay debilidad y fatiga progresiva con el ejercicio que puede desarrollarse gradual o rápidamente. El inicio puede ser insidioso o repentino y puede ser espontáneo o precipitado por tensión emocional, ejercicio, alergias, vacunaciones o embarazo; también después del uso de relajantes musculares y anestesia durante cirugía. La recuperación puede ser total o incompleta. Los músculos oculares y

periorbitarios son los más frecuentemente afectados, de 50 hasta 80% inicialmente, caracterizándose por ptosis palpebral y diplopia. Pueden afectarse otros nervios craneales con complicaciones potencialmente fatales, presentándose disfagia y dificultad para la respiración. Otros signos son dificultad para la masticación, lenguaje nasal, disartria, debilidad facial con sonrisa transversal y muecas involuntarias. En las extremidades puede haber debilidad simétrica involucrando más a los músculos proximales que a los distales y más a los brazos que a las piernas. Este patrón puede variar en forma considerable. El sensorio y el sistema nervioso autónomo son normales ^{1-6, 13, 19, 20, 28}. Al examen físico los hallazgos están limitados al sistema motor sin pérdida de los reflejos o alteración de la sensación de coordinación ⁵. La clínica en los niños con miastenia gravis juvenil es semejante a la de los adultos ^{8-10, 28, 36, 37}. La clasificación clínica de Osseman en 3 grados es la más aceptada ^{3, 6, 17, 26}.

DIAGNOSTICO: Es suficiente la combinación de los resultados clínicos y farmacológicos para confirmar el diagnóstico. En los casos de dudas se utilizan pruebas de laboratorio y gabinete ^{1, 2, 4, 5, 13}.

a) Datos clínicos: Son útiles las características de la debilidad y fatiga muscular progresiva junto con los signos clínicos descritos y la prueba de Jolly.

b) Farmacológico: Hay mejoría clínica con la inyección de agentes anticolinesterásicos (edrofonio o neostigmina).

c) Electromiografía: Hay disminución del potencial de acción postsináptico.

d) Laboratorio: Consiste en la determinación de anticuerpos séricos antireceptores de acetilcolina ^{1, 2, 4}, no siempre necesarios para el diagnóstico ³⁸.

e) Tomografía: No es para el diagnóstico de miastenia gravis pero es útil en la detección de anomalías tímicas. Se ha descrito con alta sensibilidad; con especificidad y valor predictivo positivo hasta del 100% en timos normales pudiendo detectar a casi todos los timomas ^{3, 39}.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL: Otras enfermedades con afección de los músculos extraoculares o hallazgos bulbares, incluyen parálisis supranuclear progresiva, oftalmopatías progresivas (Síndrome de Kearns Sagre), distrofia oculofaríngea, esclerosis lateral amiotrófica y lesiones severas del cerebro (tumores, eventos isquémicos o esclerosis múltiple), pero su presentación clínica es diferente. Las que se presentan con debilidad generalizada incluyen miopatías inflamatorias, miopatía tiroidea, parálisis periódica y síndrome de Guillain-Barré. Otras que afectan la unión neuromuscular son: síndrome miasténico congénito, envenenamiento por organofosfatos y mordedura de serpiente. Los antecedentes de exposición, tipo de presentación clínica, grupos musculares afectados y características de la evolución son diferentes ¹³. En los lactantes y recién nacidos hay que distinguirla del botulismo (infección por *Clostridium botulinum*) ²⁵.

ENFERMEDADES ASOCIADAS: Se asocia a enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, síndrome de Sjögren, colitis ulcerativa, anemia perniciosa y pénfigo ^{3, 13}; también a deficiencia de vitamina B12, desórdenes adrenales, enfermedades paratiroideas y vitiligo como parte de un síndrome

de falla poliglandular. La disfunción tiroidea incluye mixedema, enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto ^{3, 38, 40, 41}. Otros síndromes son la esclerosis amiotrófica lateral, neuropatías, miopatías, síndrome de Lambert-Eaton ^{3, 38} y síndrome de Schmidt (adrenalitis autoinmune y tiroiditis con insuficiencia glandular) a veces relacionada con diabetes mellitus, insuficiencia gonadal, hipoparatiroidismo o anemia perniciosa ⁴².

En niños se ha asociado a convulsiones en 12.5% y en orden de frecuencia decreciente a diabetes mellitus, asma, hipertiroidismo, psicosis, glomerulonefritis, pericarditis, neoplasia y pancitopenia ^{19, 26}. Cuando hubo asociación, ocurrió después de la miastenia gravis en el 58%, en 21% en forma concomitante y 21% antes ²⁰. En los niños las enfermedades asociadas y su incidencia son diferentes a la presentación de los adultos y se indica la investigación solo en caso de haber síntomas de sospecha ^{11, 16, 19, 27, 40 - 42}. También se asocia con lupus eritematoso sistémico, neuritis óptica y mielitis transversa hasta 9 años después de la timentomía ⁴³. Debido a que hay receptores de acetilcolina en el cerebro, homólogos a los periféricos, se sugirió que también puede involucrarse, pero un estudio concluyó que las enfermedades autoinmunes periféricas tienen un efecto pequeño sobre el sistema nervioso central ⁴⁴.

TRATAMIENTO: Varía y se adapta de un paciente a otro tanto en adultos como en niños ^{1, 2, 4, 7 - 10, 13, 26}.

- 1) Drogas anticolinesterasa: La piridostigmina (Mestinon) es de primera elección y se utiliza para el control a largo plazo ^{1, 2, 4}. Los efectos colaterales son: calambres musculares, sudoración, palpitaciones, incremento de las secreciones, bradicardia ⁵, diarrea, cólico gastrointestinal ⁷, náusea, salivación y lagrimeo ^{3, 5}.
- 2) Esteroides: La prednisona es la primera droga inmunosupresora indicada si no hay respuesta con anticolinesterásicos. Los efectos colaterales son: hemorragia gastrointestinal, osteoporosis, hipertensión arterial, susceptibilidad a infecciones oportunistas, cataratas subcapsulares, glaucoma, diabetes mellitus, aumento de peso, rash acneiforme y características cushinoides ^{1, 2, 4, 5, 7, 29}.
- 3) Azatioprina y ciclosporina: Fármacos inmunosupresores de 3a. línea, pero con incidencia incrementada de infecciones oportunistas, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y riesgo de malignidad ^{5, 13}.
- 4) Plasmaféresis: Es un tratamiento efectivo a corto plazo indicado para la enfermedad severa. Es caro y consume tiempo, requiere de personal entrenado y equipo especializado. Los efectos colaterales son hipotensión, sangrado y desequilibrio hidroelectrolítico ¹³.
- 5) Inmunoglobulina: Asociada con la timentomía ofrece mejoría en el 70 a 90% de los casos ⁴⁵.
- 6) Inmunoterapia: Recurso actualmente en fase experimental y que promete eliminar la respuesta inmune en el futuro ⁵.
- 7) Radioterapia: Enfocada al timo se utilizó para la miastenia gravis en el pasado ²⁸, pero puede producir leucemia, carcinoma de tiroides y otras neoplasias, quedando limitada a algunos casos de timoma ⁴⁶.
- 8) Timentomía: Se comentará más adelante.

CRISIS MIASTENICA: Es una insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica; potencialmente pone en peligro la vida, y ocurre aproximadamente en 15 a 20% de los pacientes. La mortalidad que era de 40% en los 1960's se redujo a 5% en los 1970's con el manejo en las Unidades de cuidados intensivos ⁴⁷ y hasta 2.5% en los 1990's. El plan incluye monitorización cardiaca, plasmaféresis, inmunosupresión y esteroides ⁴⁸. En el recién nacido la plasmaféresis (exanguino-transfusión) es efectiva ⁴⁹, reemplazando el suero con plasma y albúmina ^{50, 51}. Si se efectúa tempranamente puede reducir complicaciones laringotraqueales ⁵¹.

TIMO: Es una glándula en forma de "H" en el tórax superior ^{3, 52, 53}, que en los niños es proporcionalmente mayor y llena el mediastino anterior ^{46, 54}. En la 6a. semana de vida fetal, el primordio tímico surge de una saculación ventral de la 3a. bolsa faríngea, migra caudalmente al mediastino superior y su luz se oblitera por proliferación epitelial ^{54, 55}. En la miastenia gravis las alteraciones del timo son del 75 al 85% ^{3, 31}, la mayoría benignos, bien definidos, o lesiones encapsuladas quísticas o calcificadas. Hay hiperplasia linfóide de la corteza y la médula con una composición normal de células T; pero con incremento numérico de células B ^{3, 56, 57}. La patología incluye hiperplasia folicular o nodular (15 a 60%), involución, timoma y quistes tímicos ^{3, 13, 52, 53, 56, 57}. En un estudio de 7 niños la histología encontrada fue 3 con hiperplasia y 4 normal sin relación con la severidad de la enfermedad ²⁰. Otros estudios en niños se reportaron como normal en 16.4%, hiperplásico en 77.5%, tumoral en 2.6% y 3.5% desconocido sin relación entre hiperplasia y respuesta quirúrgica ^{26, 27}.

El timoma es muy raro en los niños ⁵⁸⁻⁶¹; los tipos celulares incluyen el linfocítico, el linfoepitelial o mixto y el epitelial. Su tratamiento consiste en resección, radiación y quimioterapia ^{56, 57, 59, 60, 61}. Los quistes y las neoplasias tímicas se han asociado frecuentemente con la miastenia gravis en los adultos y en un estudio, de todos los quistes tímicos puros el 50% se encontró en niños y todos fueron benignos ⁶². Los timomas en los niños se han asociado con otras enfermedades como el asma ⁶³, ocurren entre 10 a 59% de los adultos con miastenia gravis, mencionándose que esta asociación no existe en los niños ^{3, 59, 64}; sin embargo, hay reportes de casos aislados en que se encontró la asociación entre timoma y miastenia gravis en niños, enfatizándose la extrema rareza de esta condición ^{61, 64}.

TIMECTOMIA

Aunque los trabajos en adultos jóvenes ya se han realizado, los resultados encontrados en los niños no son exactamente iguales y no se concluye lo mismo.

HISTORIA: En 1912 Sauerbuch realizó la remoción quirúrgica de un timoma en una paciente con miastenia gravis resultando en mejoría clínica. En 1939 Alfred Blalock reseco el timo grande de una mujer de 21 años con miastenia gravis generalizada obteniendo mejoría y en 1941 lo demostró en otros pacientes ^{3, 13}. Simpson en 1958 reportó el valor de la timectomía comparada con el tratamiento médico notando que la máxima respuesta ocurrió en edades más tempranas ⁶⁵. Millichap reportó las primeras timectomías en niños a principios de los 1960's dentro de un amplio grupo que recibían

tratamiento médico ²⁸ y posteriormente Fonkalsrud en 1970 y Seybold en 1971 describieron sus series en niños, con resultados favorables ^{12, 27}. La evolución clínica, las indicaciones para la timectomía y el uso simultáneo de medicamentos se ha comparado, discutido y analizado según los periodos en desarrollo que se ha vivido en la Medicina ⁶⁶. En 1977 se reportó la timectomía en problemas autoinmunes diferentes a la miastenia gravis, tales como artritis reumatoide, psoriasis y trombocitopenia ⁶⁷. En 1984 con timectomía trans-esternal se comentó el riesgo de precipitar el desarrollo de insuficiencia respiratoria, sugiriéndose la extubación temprana ⁶⁸.

OBJETIVO: Es inducir la remisión o por lo menos la mejoría, permitiendo una reducción en la medicación inmunosupresora ⁵. En los niños el objetivo es reducir la dosis de medicamentos y sus efectos severos ¹⁰. El mecanismo propuesto es la remoción del almacén de antígenos, reducción de la fuente de anticuerpos y depleción del reservorio de células inmunocompetentes o células B autoreactivas ⁵. La mejoría puede no ser explicada solamente por interrupción de las funciones mediadas por células tímicas ³⁴. En los pacientes con miastenia gravis hay una reducción numérica de células T en sangre periférica consistentes en sub-poblaciones de 3A1 y OKT4 que rápidamente se normalizan después de la timectomía ^{3, 5}.

INDICACIONES: Fueron descritas en 1990 por 56 neurólogos certificados de diferentes nacionalidades que se reunieron y recomendaron que se reserva para la enfermedad severa o después de que otras modalidades han fallado ⁶⁹ y para prevenir la diseminación de un timoma ⁵. En la edad pediátrica está indicada para la miastenia gravis juvenil ¹².

CONTRAINDICACIONES: se refieren a la edad, severidad y duración de la enfermedad y respuesta a los medicamentos ⁶⁹. No es recomendable para el tipo neonatal transitorio ¹² ni en lactantes ⁹, ya que en el primero los síntomas se resuelven en 6 semanas y en la congénita la mejoría ocurre 6 a 10 años mas tarde; en ellos, las drogas y la timectomía generalmente no son efectivas ^{3, 37}.

EDAD: Aunque anteriormente se esperaba hasta la pubertad para la timectomía, se propuso a los 5 años como la edad más temprana sin efectos adversos ⁷⁰, después se realizó en menores de esta edad ^{26, 46, 71} y luego desde los 2 años ⁷¹, e incluso se ha hecho desde 1 año de edad sin problemas inmunológicos ⁷². La edad límite mas baja para la timectomía es de 1 año y está basada en la función alterada de células T en los lactantes timectomizados ⁶⁹.

ABORDAJE: Se debe conservar íntegra la cápsula del timo y en algunos casos, retirar la grasa que lo rodea para asegurar la remoción completa ^{2, 73, 74, 75}. Se ha descrito el acceso por esternotomía media, la media parcial, la esternotomía transversa, la toracotomía lateral derecha o izquierda, la vía transcervical y últimamente la Toracoscopía video-asistida ^{3, 13, 52, 53, 76 - 78}. Se demostró tejido residual con la vía transcervical hasta 64 y 70% y la Toracoscopía ha sido útil en estos casos para su remoción, con mejoría clínica demostrada ⁷⁶. Se describió una timectomía extendida iniciando con un abordaje cervical sin esternotomía y apoyada con Toracoscopía ⁷⁷. Los autores que prefieren el abordaje transcervical notifican una baja morbilidad con esta

vía y la presencia de complicaciones con la esternotomía ^{31, 68, 79}; sin embargo otros autores han abogado por la esternotomía media en los niños como la vía de elección ^{9, 10, 26}.

COMPLICACIONES: Se reportan infección de la herida, lesión del nervio frénico, y quilotórax con el abordaje cervical ⁷⁹, también atelectasia ⁷¹ y circunstancialmente anafiláxis por látex ⁸⁰. La mortalidad operatoria es menor al 1% y sucede en pacientes de alto riesgo con debilidad clínica profunda ³. Nunca se desarrolla como un procedimiento de emergencia ⁵. Algunos autores prefieren no iniciar esteroides antes de la cirugía porque pueden retrasar la cicatrización de la herida e incrementar la adiposidad del mediastino ⁴⁵; sin embargo, los estudios en niños lo han recomendado ⁸⁻¹⁰; sugiriéndose la timentomía y prednisona ⁴⁶.

SEGUIMIENTO: En las publicaciones en niños el seguimiento mínimo ha sido de 6 meses posttomentomía con mejoría significativa desde ese momento ^{72, 81} y hasta de 40 años máximo en otro estudio en el cual la operación se efectuó durante la niñez de los pacientes ^{26, 72}.

TIPO OCULAR: En una publicación de Rodríguez en 1983 ningún niño con tipo ocular puro fué sometido a timentomía ²⁶; Youssef en ese mismo año tampoco la recomendó ⁸²; y en 1986 Aschraft repitió la severación ⁹.

Un grupo de neurólogos reunidos en 1990 no consideraron el tipo ocular para un procedimiento invasivo de primera intención, pero recomendaron que está indicada en pacientes seleccionados, particularmente si son casos incapacitantes y sin respuesta a los medicamentos. (La incapacidad puede ser resultado de factores cosméticos o bien por disfunción visual ocasionada por la diplopia o ptosis palpebral) ⁶⁹. En el tipo ocular los síntomas pueden ser los iniciales de un tipo generalizado hasta en el 36% y la duración de la enfermedad antes de la cirugía es un factor importante para influir en el índice de remisión, el cual se incrementa gradualmente con el tiempo. Los síntomas remiten más en pacientes tratados con un plan combinado de medicación anticolinesterasa, inmunosupresión y Cirugía aunque es difícil anticipar cuales serán los que progresarán a remisión espontánea causando confusión en la estrategia. Actualmente el riesgo quirúrgico es mínimo debido al desarrollo técnico del procedimiento y Drachman y Nakamura recomiendan seleccionar a los pacientes con miastenia gravis ocular pura ^{5, 38}. Snead y col. encontraron en 1980, que de 32 niños 63% se presentaron como un grado ocular puro (la edad promedio de todos estos pacientes fué de 7.7 años); el 35% de estos pacientes progresaron a enfermedad generalizada en 9.5 meses (la edad promedio de niños que progresaron a generalizada fué de 4.4 años). La miastenia gravis generalizada fué de 37% con edad promedio de 7.5 años ¹⁹. Estos y otros estudios en los 1990's han considerado el rol de la timentomía en niños con miastenia gravis ocular con buenos resultados ^{11, 71}.

TIMENTOMIA TEMPRANA: Se ha visto más remisiones con la timentomía temprana que con la tardía en niños blancos y cuando se realizó al inicio prepuberal se tuvo el índice de remisión mas alto. Con estos y otros resultados, la timentomía temprana se ha recomendado en todos los pacientes con enfermedad moderada o severa ^{31, 81}, incluso

sin medicamentos ³⁰ y en miastenia gravis juvenil se recomienda seguida de terapia esteroide ⁶. El sexo y la pubertad, influyen sobre los anticuerpos debido al estado hormonal ^{81, 83}.

RESULTADO: Hay una clasificación en 5 clases de la respuesta a la timectomía y que describe la evolución clínica y la dosis de medicamentos pre y posoperatorios ideada inicialmente por Osserman ¹⁷, modificada por Seybold en 1971 ²⁷ y posteriormente por DeFilippi en 1994 ^{84, 85}.

En la población general la remisión clínica con la timectomía es del 35% aprox. y la mejoría en 50%. La disminución en la medicación anticolinesterasa puede ser en pocos días posttimectomía ⁵. En otros estudios la operación mejoró el curso de la enfermedad en 57 a 86% con remisión permanente del 20 al 36%. Esta mejoría puede retardarse hasta por 3 a 5 años a partir del momento de la intervención quirúrgica en la población general ¹.

Los estudios más recientes incluyen nuevas recomendaciones en cuanto a indicaciones más específicas, mejor resultado en pacientes seleccionados ^{36, 38, 86, 87} y mejor calidad de vida ⁸⁸. Mendell y col. no consideran la timectomía en niños, como tratamiento de elección debido a su observación de un caso aislado de remisión espontánea ⁸⁹, lo cual puede suceder hasta 24.1% en pacientes con miastenia gravis juvenil no timectomizados comparada con remisión total de 37.5% en timectomizados reportado por Seybold y col. desde 1971 ²⁷. Campbell en 1983 y Andrews en 1994 encontraron mejoría adecuada desde los primeros 6 meses después de la operación en Pediatría ^{72, 81}. En niños de la Clínica Mayo durante el primer año postoperatorio se incrementaron las remisiones ocurriendo la máxima en los primeros 3 años ²⁶. Adams y col encontraron también en niños que la remisión espontánea fué del 14 al 30% y por timectomía fué hasta del 67% de los cuales 9.4% era ocular pura ⁷¹. Fenichel y Olanow encontraron mejoría del 61%, con remisión dentro de los primeros 3 años posttimectomía ^{7, 90}. Cuando se realiza antes de la pubertad tiene mejor pronóstico que después ²⁶. La morbilidad y mortalidad por timectomía en miastenia gravis ha disminuido por el progreso en los cuidados respiratorios y de anestesiología ⁸².

EFFECTOS INMUNOLOGICOS: Algunos autores recomendaron retrasarla hasta la pubertad si es posible, por el rol del timo en el desarrollo del sistema inmune ⁵, pero múltiples trabajos han demostrado otros resultados ^{26, 46, 70, 71}. Estudios diseñados como monitor de inmunidad celular y humoral no han cambiado durante el postoperatorio ⁹¹. La timectomía en ratas recién nacidas se acompaña de una depleción en la cuenta leucocitaria del 65% de linfocitos T, mientras que los linfocitos B no cambian ^{12, 92}. Sin embargo, en seres humanos la influencia de la timectomía en el sistema inmune en general parece ser mínimo ⁹³. En el niño pequeño (de 2.5 años) no resulta en incompetencia inmunológica ni en incremento de infecciones ^{11, 12}. Los preescolares son inmunológicamente normales, sin efecto en la supervivencia de homoinjertos, con conteo normal de linfocitos periféricos a 10 y 14 años postoperatorios ⁴⁶. No hay efectos en linfocitos, ni en el crecimiento ni en la respuesta inmune a enfermedades virales como varicela en niños de 4 años con timoma ⁶³ y la respuesta hormonal es normal ⁴⁶.

En los jóvenes con timos hiperplásicos no cambia la cuenta de linfocitos circulantes, pero en pacientes seniles con timos atróficos, conlleva a la normalización de linfocitos que tenían un incremento en número absoluto de células T circulantes. Los timos atróficos ejercen una inhibición selectiva de la circulación de células OKT4 y OKT8+ ⁹⁴.

TORACOSCOPIA

HISTORIA: Jacobeus introdujo la toracoscopia en 1910 con un cistoscopio como una técnica terapéutica en la tuberculosis pulmonar ⁹⁵⁻⁹⁷; luego se usó el peritoneoscopio y posteriormente se desarrollaron los sistemas de lentes ópticos con producción de equipo miniaturizado y fibra óptica (Karl-Storz de American ®) ^{95, 97, 98}. Los instrumentos toracoscópicos modernos utilizan telescopios Hopkins ® de 0°, 30° y 70° con trócars de 5 y 10 mm ^{99, 100}.

INDICACIONES: Inicialmente en los niños se utilizó para mejorar la capacidad diagnóstica en biopsias pulmonares; y su uso se extendió para enfermedades mediastinales, parenquimatosas y pleurales ⁹⁵⁻¹⁰⁰ con finalidades semejantes a las de los adultos ^{84, 101, 102} extendiendo su aplicación en neumotórax, decorticación, resección de metástasis pulmonares, de masas ¹⁰³ para duplicación esofágica quística, quilotórax y persistencia del conducto arterioso ^{100, 101}. Se ha descrito en los últimos años para emplearse en una amplia variedad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, de los cuales, la timectomía ya es uno de ellos en los adultos, pero no hay experiencia en los niños ¹⁰⁴.

TECNICA: La Toracoscopia está bien establecida en los adultos, pero su aplicación aún está relativamente limitada en la población pediátrica. La técnica en los niños, como en los adultos, incluye la broncoscopia flexible con equipo Pentax ® para la intubación bronquial selectiva ¹⁰³. Se coloca al paciente en decúbito supino o en posición lateral completa y puede cambiarse a oblicua de 30° en algunos momentos de la intervención para ayudarse en la disección del mediastino ⁷⁸. Se colocan trócars o puertos con un sistema cerrado en los espacios intercostales; uno de ellos para dejar una sonda pleural ¹⁰⁵. Los instrumentos toracoscópicos modernos utilizan lentes y telescopios Hopkins ® de 0°, 30° y 70° con trócars de 5 y 10 mm ^{99, 100} y fibra óptica para iluminación (Karl-Storz de American ®), con cámara de video y monitores. El instrumental que se utiliza es especial con equipo adaptado de corte, disección, retracción, aspirado, etc. ^{50, 95, 97}.

ABORDAJE: Puede hacerse indistintamente en el lado izquierdo o el derecho del tórax ^{84, 101, 102}. Algunos autores han preferido el lado izquierdo por la presencia de la vena innominada que corre anterosuperior en ese lado ¹⁰⁶.

COMPLICACIONES: Se ha comentado sobre las desventajas en relación al mayor tiempo quirúrgico; aunque esto ocurre al principio de la curva de aprendizaje del cirujano y es esperada la resistencia ante cualquier procedimiento nuevo por parte del grupo de cirujanos que solo apoyan a los métodos clásicos ^{107, 108}.

En 1982 las complicaciones en niños incluyeron al neumotórax residual pero sin hemorragias ⁹⁵.

RESULTADOS: El trauma quirúrgico, el dolor post-quirúrgico, la dosis de analgésicos y la estancia hospitalaria postoperatoria son menores que con la técnica abierta,

disminuyendo la morbilidad en los adultos ^{109 - 111} y es similar en niños en algunos procedimientos con esta técnica ¹⁰³.

TIMECTOMIA TORACOSCOPICA: Inicialmente en adultos la timectomía toracoscópica ha revelado menor morbilidad, que se manifiesta por menor estancia hospitalaria y menor tiempo en la Unidad de cuidados intensivos, recuperación más rápida, menor trauma, visualización más satisfactoria, sin cicatrices en la línea media anterior, previene la morbilidad asociada con ligadura del nervio frénico o perforación del parénquima pulmonar ¹¹², pero no ha sido reportado algún estudio en niños en donde se realice la Toracoscopia para la timectomía ni tampoco que se compare con la esternotomía media.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La miastenia gravis juvenil es un problema de salud que afecta la calidad de vida de los pacientes con el riesgo de las crisis miasténicas ameritando su manejo en una Terapia Intensiva. A pesar del manejo médico, hay casos en los que no hay mejoría, o bien, los efectos adversos no permiten el control de la enfermedad. En estos casos la timectomía, ofrece resultados favorables indiscutibles. Las indicaciones en los niños son parecidas a las de los adultos, sin embargo hay una disimilitud importante en cuanto a grupos etarios, sexo y estado hormonal cuando se comparan. También son diferentes en cuanto a tamaño y proporciones corporales, fisiología y estructura de las vías respiratorias bajas y de la caja torácica, así como por un estado dinámico de crecimiento y desarrollo constantes; características que hacen que la respuesta a la timectomía no sea igual.

También existen diferencias, (en relación a enfermedades asociadas, presentación clínica y respuesta terapéutica) entre diferentes razas y zonas geográficas del planeta, lo que no permite extrapolar ni aplicar en la misma forma los hallazgos publicados en los niños caucásicos y asiáticos comparados con los latinoamericanos.

La esternotomía media ha sido un abordaje útil para la timectomía, pero el manejo del dolor postoperatorio, el riesgo de sangrado con el corte del esternón y la estancia hospitalaria que se prolonga, son problemas en los hospitales donde se efectúa la operación como el de Pediatría del Centro Médico Nacional S XXI. La Toracoscopia promete reducir estos problemas, pero su aplicación como abordaje para realizar la timectomía es de reciente aparición y su uso en esta condición aún no se ha extendido. Se han publicado estudios sobre Toracoscopia en niños pero aún no hay alguno en donde se haya efectuado la timectomía por vía toracoscópica y tampoco en donde se compare este abordaje con la técnica abierta.

Con los datos anteriores planteamos nuestra pregunta de investigación; ¿al comparar el abordaje por Toracoscopia con la esternotomía media cuando se realiza la timectomía en los pacientes con miastenia gravis juvenil, se presenta una reducción en forma significativa del tiempo quirúrgico, la estancia hospitalaria postquirúrgica, las complicaciones mediatas e inmediatas, el tiempo y el número de analgésicos y el tiempo del drenaje torácico?

En forma adicional nos planteamos también ¿Cuál es el grado de mejoría clínica obtenida después de un mínimo de 6 meses de realizada la timectomía en los pacientes con miastenia gravis juvenil en el Hospital de Pediatría del CMN S XXI?

OBJETIVOS:

OBJETIVO PRINCIPAL:

Comparar entre dos vías de abordaje quirúrgico, uno por Toracoscopia y el otro por esternotomía media en los pacientes operados de timectomía como tratamiento de la miastenia gravis juvenil lo siguiente:

- a) el tiempo quirúrgico
- b) la estancia intra-hospitalaria postoperatoria
- c) las complicaciones trans y postquirúrgicas inmediatas y mediatas
- d) el tiempo y el número de analgésicos
- e) el tiempo del drenaje torácico

OBJETIVO ADICIONAL.

Determinar el grado de mejoría clínica obtenida después de un mínimo de 6 meses de realizada la timectomía en los pacientes con miastenia gravis juvenil en el Hospital de Pediatría del CMN S XXI.

HIPOTESIS

Al comparar el abordaje por Toracoscopia con la esternotomía media cuando se realiza la timectomía en los pacientes con miastenia gravis juvenil, se encuentra una reducción significativa del tiempo quirúrgico, de la estancia intra-hospitalaria postoperatoria, de las complicaciones trans y postquirúrgicas mediatas e inmediatas, del tiempo y del número de analgésicos y del tiempo del drenaje torácico.

MATERIAL Y METODOS:

Se incluyó en el estudio a 9 pacientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en el periodo comprendido de diciembre de 1994 a julio de 1998 con edad entre los 4 y los 16 años, intervenidos quirúrgicamente de timectomía por diagnóstico de miastenia gravis juvenil generalizada u ocular, documentada por clínica y por pruebas neurofisiológicas y farmacológicas y que no habían respondido en forma satisfactoria al tratamiento médico de control.

Cada paciente llegó inicialmente al servicio de Neurología del Hospital de Pediatría enviado de su Hospital General Regional o de Zona por debilidad muscular y/o con sospecha diagnóstica de miastenia gravis; se le realizó un interrogatorio del padecimiento, un examen físico y neurológico y se encontró la presencia o antecedente de uno o más de los siguientes signos neurológicos: diplopia, ptosis palpebral, disfagia, dificultad para la masticación, disfonía, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular en las extremidades y restricción física. La prueba de Jolly o de estimulación repetitiva y las pruebas farmacológicas con agentes anticolinesterasa (neostigmina o edrofonio) fueron positivas y se incluyó en un grado de la clasificación de Osserman. Los pacientes que no respondieron al tratamiento médico, es decir, que no tuvieron remisión ni mejoría, o bien tuvieron efectos adversos intolerables por los medicamentos de control se sometieron a timectomía por parte del servicio de Cirugía de Tórax, por una de dos vías de abordaje, ya sea por esternotomía media, o bien, por Toracoscopía.

Se revisó el expediente clínico de cada paciente y mediante una hoja diseñada (Ver anexo) se recolectaron los datos referentes a las características trans y postoperatorias mediatas e inmediatas de la timectomía que incluyeron:

- 1) Tiempo quirúrgico
- 2) Estancia intra-hospitalaria post-operatoria
- 3) Complicaciones trans y postquirúrgicas mediatas e inmediatas
- 4) Tiempo y número de analgésicos
- 5) Tiempo del drenaje torácico

Estas características se compararon entre 2 grupos de pacientes con abordaje quirúrgico diferente: 1) los operados por esternotomía media y 2) operados por Toracoscopía.

En forma adicional se recolectaron también los datos referentes a la evolución clínica preoperatoria y la respuesta observada mínimo a los 6 meses después de la timectomía, de acuerdo a la clasificación de DeFilippi que describe y compara el grado de afectación clínica y la dosis de medicamentos de control para la enfermedad antes y después de la intervención quirúrgica. En la realización del estudio registramos las variables universales, las del objetivo de la investigación y las adicionales que son las siguientes:

VARIABLES

EDAD

Definición conceptual: Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se capta al paciente.

Definición operativa: Edad al momento de la intervención quirúrgica.

Categoría: años

Escala: Ordinal.

SEXO

Definición conceptual: Es la condición biológica, cromosómica, física, psicológica y social en el desarrollo de los individuos de las especies para diferenciarse entre machos y hembras, jugando cada uno de ellos un rol diferente.

Definición operativa: Es la característica fenotípica que presentan los pacientes para distinguirse en masculino y femenino.

Categoría: Masculino, femenino.

Escala: Nominal, dicotómica.

MIASTENIA GRAVIS

Definición conceptual: Enfermedad autoinmune que afecta a los receptores colinérgicos postsinápticos de acetilcolina.

Definición operativa: Enfermedad que se caracteriza por debilidad y fatiga progresiva de los músculos voluntarios con el ejercicio.

Categoría: Presente, ausente.

Escala: Nominal, dicotómica.

TIMECTOMIA

Definición conceptual: Procedimiento quirúrgico caracterizado por la resección del timo.

Definición operativa: Acto de retirar el timo de su sitio en el mediastino.

Categoría: Presente ausente

Escala: Nominal, dicotómica.

ESTERNOTOMIA MEDIA

Definición conceptual: Abordaje quirúrgico del tórax a través del esternón en la línea media.

Definición operativa: Realizar una incisión en la línea media de la pared anterior del tórax a través del esternón.

Categoría: Presente, ausente.

Escala: Nominal, dicotómica.

TORACOSCOPIA

Definición conceptual: Procedimiento quirúrgico de mínima invasión para abordar y trabajar los órganos dentro de la cavidad torácica, mediante equipo e instrumental especiales ideados para introducirse a través de puertos y trócars.

Definición operativa: Procedimiento en el cual se aborda y trabaja el tórax utilizando trócars o puertos, una video-cámara, una fuente de luz incandescente e instrumental

quirúrgico que se puede introducir a través de los puertos. Puede ser en el lado derecho o el izquierdo del tórax.

Categoría: Presente, ausente

Escala: Nominal dicotómica.

CONVERSION

Definición conceptual: Cambio que existe en el abordaje de un procedimiento quirúrgico para tener una vía de acceso diferente.

Definición operativa: Cambio del abordaje toracoscópico hacia la esternotomía media.

Categorías: Presente, ausente.

Escala: Nominal dicotómica.

TIEMPO QUIRURGICO

Definición conceptual: Intervalo de tiempo que transcurre desde el inicio hasta el término de un procedimiento quirúrgico.

Definición operativa: Tiempo contado entre el inicio y el final de la timectomía.

Categorías: Minutos.

Escala: Ordinal de intervalo.

ESTANCIA HOSPITALARIA POSTOPERATORIA

Definición conceptual: Intervalo de tiempo que transcurre desde el momento en que termina la intervención quirúrgica hasta el egreso hospitalario del paciente.

Definición operativa: Tiempo contado desde que se termina la timectomía hasta que egresa el paciente a su domicilio.

Categorías: Días.

Escala: Ordinal de intervalo.

COMPLICACIONES

Definición conceptual: Procesos patológicos que ocurren como consecuencia de una enfermedad o de un procedimiento o maniobra realizada.

Definición operativa: Aparición de morbilidad debida a la evolución de la miastenia gravis o a la timectomía por cualquier abordaje quirúrgico.

Categorías:

Ninguna.

Sangrado: Salida continua de sangre por la herida quirúrgica mayor al contenido potencial de una gasa o parche colocado inmediatamente posterior a la intervención quirúrgica.

Infección de herida quirúrgica: Presencia de secreción purulenta, absceso de la herida quirúrgica, o bien sepsis en el paciente relacionada con la secreción purulenta de la herida.

Dehiscencia de herida quirúrgica: separación de los bordes de una o más capas de la herida quirúrgica.

Neumonía: Infección y consolidación del parénquima pulmonar.

Neumotórax: Presencia de aire en el espacio pleural. En este caso ocurre a pesar de la sonda pleural, o posterior a su retiro.

Atelectasia: Colapso y retracción del parénquima pulmonar.

Escala: Nominal categórica.

TIEMPO Y NUMERO DE ANALGESICOS

Definición conceptual: Es el intervalo de tiempo transcurrido desde el momento en que se termina la intervención quirúrgica hasta que se suspende el tratamiento administrado al paciente con el fin de disminuir o remitir el dolor postoperatorio.

Definición operativa: tiempo contado desde que termina la timectomía hasta que se suspenden los medicamentos analgésicos.

Categorías: cantidad numérica de analgésicos y tiempo en días.

Escala: Ordinal de intervalo.

TIEMPO DEL DRENAJE TORACICO (con sondas mediastinal y/o pleural)

Definición conceptual: Intervalo de tiempo transcurrido desde el momento en que se termina el procedimiento quirúrgico y se retira la sonda colocada en el tórax para su drenaje.

Definición operativa: Tiempo contado desde que termina la timectomía hasta que se retira la sonda pleural y/o mediastinal.

Categorías: Días

Escala: Ordinal de intervalo.

VARIABLES ADICIONALES

INICIO DE LA ENFERMEDAD

Definición conceptual: Es la forma de presentación de una enfermedad, en cuanto al momento de la aparición y la manera de cómo se desarrollaron los síntomas y signos desde que cruzan el horizonte clínico hasta que se hacen claramente evidentes.

Definición operativa: Forma en que se presentan y se desarrollan los primeros síntomas y signos de la miastenia gravis juvenil en los pacientes.

Categorías:

Súbito: Aparición repentina, (en un tiempo corto, aprox. 1 semana) de los síntomas y signos de la miastenia gravis.

Gradual: Aparición de la enfermedad con un grado mínimo de síntomas y que progresan en su intensidad en forma lenta (en meses o años).

Escala: Nominal dicotómica.

TIEMPO DE EVOLUCION PREOPERATORIO

Definición conceptual: Intervalo de tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad clínica hasta el momento de la intervención quirúrgica.

Definición operativa: Tiempo transcurrido desde que iniciaron los síntomas de la enfermedad hasta que se efectúa la timectomía.

Categorías: Meses

Escala: Ordinal de intervalo.

TIEMPO DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

Definición conceptual: Intervalo de tiempo transcurrido desde el momento de la intervención quirúrgica hasta que el paciente es visto por última vez.

Definición operativa: Tiempo contado desde que se termina la timectomía hasta que se ve al paciente en la Consulta Externa.

Categorías: Meses.

Escala: Ordinal de intervalo.

CUADRO CLINICO

Definición conceptual: Es la presentación de los signos y síntomas característicos de una enfermedad específica y que orientan al diagnóstico.

Definición operativa: Es la presencia de los signos y síntomas comunes a la miastenia gravis.

Categorías:

Todos, Ninguno.

Diplopia (astenia de nervios craneales III, IV y VI), Ptosis palpebral (astenia del músculo elevador del párpado con cierre de la hendidura palpebral), disfagia (astenia de los músculos de la deglución), Dificultad para la masticación, Disfonia (astenia de los músculos que mueven las cuerdas vocales, con tono de voz mas grave),

Insuficiencia respiratoria (astenia de los músculos intercostales y diafragma con dificultad o incapacidad para la ventilación o antecedente de crisis miasténica o de haber requerido manejo en una Unidad de Terapia Intensiva con ventilador mecánico), Debilidad muscular de las extremidades (dificultad o incapacidad para levantar los brazos o para la deambulación habitual), Restricción física (incapacidad para desarrollar el ejercicio cotidiano propio del tipo de vida del paciente, con imposibilidad para correr, saltar, caminar o realizar deportes).

Escala: Nominal categórica.

CLASIFICACION DE OSSERMAN PREOPERATORIA

Definición conceptual: Sistema ideado por el autor Osserman para describir en grados la afectación y la evolución clínica de la miastenia gravis.

Definición operativa: Sistema para clasificar el grado con que se presenta la miastenia gravis en los pacientes.

Categorías:

Grado I Ocular.

Grado II Generalizada a) leve, b) moderada y c) severa.

Grado III Con compromiso respiratorio.

Escala: Nominal categórica.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA MIASTENIA GRAVIS

Definición conceptual: Enfermedades que se han encontrado en los pacientes que padecen miastenia gravis juvenil, relacionadas por ser autoinmunes, por ser parte de un síndrome o de una afección poliglandular.

Definición operativa: Padecimientos autoinmunes, que se encuentran en los pacientes estudiados como parte de una afección poliglandular o de un síndrome relacionados con miastenia gravis.

Categorías: Ninguna, enfermedades tiroideas, diabetes mellitus, enfermedades paratiroideas, vitiligo, otras.

Escala: Nominal categórica.

MEDICACION DE CONTROL

Definición conceptual: Parte del tratamiento médico, consistente en la administración de fármacos que se utilizan a largo plazo para mantener al paciente dentro de un estado clínico asintomático o con mínimos síntomas de una enfermedad.

Definición operativa: Manejo con medicamentos a largo plazo para el control de la miastenia en los pacientes estudiados.

Categorías: Piridostigmina, prednisona e inmunosupresores y sus dosis, ninguno.

Escala: Nominal categórica para los medicamentos y ordinal de intervalo para las dosis.

CLASIFICACION DE DEFILIPPI POSTOPERATORIA.

Definición conceptual: Sistema ideado por el autor DeFilippi basado en modificaciones a estudios previos similares, para describir el resultado del manejo del paciente con miastenia gravis (médico y/o quirúrgico) en lo que respecta a la evolución clínica y la dosis de medicamentos de control.

Definición operativa: Sistema para clasificar el resultado del manejo de los pacientes estudiados con base en la evolución clínica y la dosis de medicamentos de control.

Categorías:

Clase 1: Remisión sin medicamentos.

Clase 2: Asintomático con remisión de medicamentos.

Clase 3: Mejoría con disminución de los síntomas o reducción de los medicamentos.

Clase 4: Sin cambios.

Clase 5: Empeoramiento de los síntomas.

Escala: Nominal categórica.

INFORME HISTOPATOLOGICO.

Definición conceptual: Diagnóstico emitido posterior a la revisión visual de las características microscópicas de los cortes histológicos de los órganos dentro del estudio de una enfermedad.

Definición operativa: Diagnóstico que emite el Patólogo posterior a la observación microscópica de la pieza quirúrgica de la timectomía efectuada en los pacientes estudiados.

Categorías: Hiperplasia nodular, hiperplasia folicular, quistes tímicos, involución, normal, timoma.

Escala: Nominal categórica.

ANALISIS ESTADISTICO

Las características de cada paciente incluido en el estudio se recolectaron en una hoja diseñada (ver anexo) y se capturaron en una base de datos por computadora del programa de software para estudios estadísticos SPSS en Windows ®.

Se realizó un análisis descriptivo bivariado, con medidas de tendencia central (porcentaje, media y mediana) y de dispersión (desviación estándar e intervalo) de las variables sexo, estancia hospitalaria, tiempo quirúrgico, tiempo de analgesia, y el tiempo del drenaje torácico.

Para comparar los dos grupos del abordaje quirúrgico (esternotomía media y Toracosopia) se realizó un análisis con estadística no paramétrica mediante la prueba de la U de Mann Whitney para las variables ordinales: tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria postoperatoria, tiempo de analgesia y tiempo de drenaje torácico; y la prueba exacta de Fisher para las variables nominales: sexo y complicaciones con un nivel de significancia estadística menor a 0.05.

Las variables adicionales: cuadro clínico, medicación de control, enfermedades asociadas e informe histopatológico de la pieza quirúrgica fueron analizadas mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central (porcentaje, media y mediana) y de dispersión (rango intervalo y desviación estándar) ^{113, 114, 115, 116}.

ASPECTOS ETICOS

Debido a que en el estudio la recolección de datos fué a partir de los expedientes clínicos de los pacientes, describiendo y analizando los resultados de los métodos diagnósticos y terapéuticos y que no se intervino ni hubo alteración sobre éstos, no representó ningún riesgo y por lo tanto no ameritó del consentimiento informado para su autorización por parte de los padres o tutores.

RESULTADOS

Se reunió un total de 9 expedientes de pacientes con Miastenia Gravis juvenil, quienes se sometieron a timectomía por uno de dos abordajes quirúrgicos; 4 (44.44%) mediante esternotomía media y los 5 restantes (55.5%) por Toracoscopía videoasistida. Hubo un caso de conversión de Toracoscopía a técnica abierta y que representa el 11.1% de los casos estudiados. El lado derecho para realizar la Toracoscopía (3 casos: 60%) predominó sobre el izquierdo (2 casos: 40%).

Al revisar el total de los pacientes, en relación a la edad la mediana fue de 13 años con intervalos de 4 a 16 y por grupos etarios encontramos 7 adolescentes que comprenden el 77%, 1 escolar y 1 preescolar que corresponden al 11.1% respectivamente. Con relación al sexo predominó el femenino (55.5%) sobre el masculino (44.4%) con una relación 1.25:1. (Ver tabla 1 y gráfica 1).

Esternotomía media: Al apreciar los resultados por cada grupo de abordaje quirúrgico encontramos que los pacientes operados mediante esternotomía media tuvieron una edad promedio de 9.7 años y un intervalo de 4 a 14 años, El tiempo quirúrgico tuvo una media de 97.5 ± 12.58 minutos, y mediana de 100 minutos, con un intervalo de 80 minutos mínimo y 110 máximo. En cuanto a la estancia hospitalaria después de la cirugía se observó una media de 5.75 ± 2.21 días, mediana de 6 días y con un intervalo de 5-8 días. Las complicaciones tuvieron una mediana de 1 y un intervalo de 1 a 0. El tiempo en el cual se requirió administrar analgésicos en promedio fue 5 ± 0.81 días, mediana también de 5 días con un mínimo de 4 y máximo de 6 días; el número de analgésicos utilizados durante estos días en promedio fué de 2.5 ± 0.57 días, mediana también de 2.5 días y con un intervalo de 2 a 3. En cuanto al tiempo en que se tuvo el drenaje torácico se encontró una media de 3.75 ± 2.5 días, mediana de 3.5 días también y con una amplitud desde 1 hasta 7 días. (Ver tablas 2 y 3).

Toracoscopía: En el caso de los pacientes sometidos a Toracoscopía, la edad promedio de fué de 14 años con un intervalo de 12-16 años; el tiempo quirúrgico tuvo una media de 223 ± 92.10 minutos, y una mediana de 250 con un mínimo de 85 y un máximo de 315 minutos. En relación a los días de estancia hospitalaria se observó una media de 3 ± 0.9 , una mediana de 2 días y un intervalo de 2-4 días. Las complicaciones tuvieron una mediana de 0 y un intervalo de 0 a 1.

El tiempo de administración de agentes analgésicos fué en promedio de 2 ± 0.7 días, con una mediana de 2 días también, un mínimo de 1 y máximo de 3 días. El número de analgésicos necesarios fué en promedio de 2 ± 0.7 también, con un intervalo de 1 a 2. El tiempo del drenaje torácico tuvo un promedio de 2.8 ± 1.3 días, una mediana de 3 y un intervalo de 1 a 4 días. (Ver tablas 2 y 3).

Comparación de ambos abordajes: Por otro lado, en los pacientes a los cuales se les realizó Toracoscopía al compararlos con los de esternotomía tuvimos el hallazgo, en relación al tiempo quirúrgico, de que no hubo diferencia estadísticamente

significativa ya fue mayor a una valor asignado para P de 0.05 (Ver tabla 3 y gráficas 2-5)

Al hacer la comparación de ambas vías de acceso para el timo como se observa en la tabla 2 encontramos que existe una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$) con la prueba de la U de Mann Whitney para la estancia hospitalaria postoperatoria y el tiempo de analgesia a favor de la Toracoscopia sobre la esternotomía media.

En el resto de las variables comparadas, (frecuencia de las complicaciones mediatas e inmediatas, número de agentes analgésicos y tiempo del drenaje torácico), aunque se observa que fueron menores en la Toracoscopia, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a las complicaciones que se presentaron después de la cirugía, el sangrado y el neumotórax fueron las más frecuentes, encontrándose que fueron más frecuentes en los pacientes operados por esternotomía media que con Toracoscopia, requiriendo incluso en uno de los primeros una reintervención y encontrándose que el sangrado provenía del esternón, sin embargo no se encontró diferencia estadísticamente significativa con la prueba de Fisher. (Ver tabla 3 y gráficas 2-5).

Variables adicionales: Al realizar una evaluación retrospectiva de la evolución de los pacientes se encontró que el tratamiento médico supervisado por el servicio de Neurología del Hospital fue de 1 mes antes de la intervención quirúrgica. El menor tiempo desde el inicio de la miastenia gravis hasta el momento de la intervención quirúrgica fue de 3 meses considerándose una timectomía temprana. El tiempo más prolongado fue de 8 años, con una edad de inicio de la enfermedad de 18 meses.

El tiempo de seguimiento postoperatorio en los pacientes fue mínimo de 6 meses y máximo de 18 meses.

El cuadro clínico de los pacientes mejoró en un porcentaje adecuado (60%) y la remisión fue en 40%. (ver tabla 4)

Las enfermedades asociadas fueron el vitiligo y la sinusitis crónica. No hubo casos de enfermedades tiroideas ni de otra glándula del sistema endocrino demostrable por clínica ni por laboratorio. (Ver tabla 5)

El informe histopatológico de las piezas quirúrgicas de la timectomía fue en su mayoría de hiperplasia seguida de involución y normal. No hubo casos de quistes tímicos ni de timoma en los pacientes estudiados. (Ver tabla 6)

VARIABLES	Grupo 1 Esternotomía media		Grupo 2 Toracoscopía		Significancia
	Mediana (Intervalo)	\bar{X} S	Mediana (Intervalo)	\bar{X} S	
					* Prueba de Fisher ** Prueba de a U de Mann Whitney
Edad (años)	10.5 (4-14)	9.75 4.34	14 (12-16)	14 1.58	0.084 (P> 0.05) **
Sexo	M: 1 F: 3	—	M: 3 F: 2	—	0.52 (P> 0.05) *

TABLA 1. COMPARACION DE LAS VARIABLES UNIVERSALES DE LOS PACIENTES OPERADOS DE TIMECTOMIA

VARIABLES	Grupo 1 Esternotomía media		Grupo 2 Toracoscopía	
	\bar{X} S	\bar{X} S	\bar{X} S	\bar{X} S
Tiempo quirúrgico (minutos)	97.5 12.58		223 92.10	
Estancia hospitalaria post- operatoria (días)	5.75 2.21		4.4 1.14	
Número de complicaciones	—		—	
Tiempo de analgesia (días)	5 0.81		2	
Número de analgésicos	2.5 0.57		0.7	
Tiempo de drenaje torácico (días)	3.75 2.5		2.8 1.3	

TABLA 2. COMPARACION DEL PROMEDIO Y DESVIACIONES ESTANDAR DE LAS CARACTERISTICAS QUIRURGICAS EN LOS PACIENTES OPERADOS DE TIMECTOMIA

VARIABLES	Grupo 1 Esternotomía media	Grupo 2 Toracoscopía	Significancia
	Mediana (Intervalo)	Mediana (Intervalo)	* Prueba de Fisher ** Prueba de a U de Mann Whitney
<i>Tiempo quirúrgico (minutos)</i>	100 (80-110)	250 (85-315)	0.85 (P > 0.05) **
<i>Estancia hospitalaria post- operatoria (días)</i>	6 (5-8)	2 (2-4)	0.021 (P < 0.05) **
<i>Número de complicaciones</i>	1 (0-1)	0 (0-1)	1.0 (P > 0.05) *
<i>Tiempo de analgesia (días)</i>	5 (4-6)	2 (1-3)	0.012 (P < 0.05) **
<i>Número de analgésicos</i>	2.5 (2-3)	2 (1-3)	0.27 (P > 0.05) **
<i>Tiempo de drenaje torácico (días)</i>	3.5 (1-7)	3 (1-4)	0.73 (P > 0.05) **

TABLA 3. COMPARACION DE LA MEDIANA, EL INTERVALO Y LA SIGNIFICANCIA ESTADISTICA DE LAS CARACTERISTICAS QUIRURGICAS EN LOS PACIENTES OPERADOS DE TIMECTOMIA

VARIABLES	Unidad de medición	Mediana (Intervalo)	\bar{x}	Rango	S
Signos preoperatorios	Número	4 (2 - 8)	4.56	6	1.74
Signos postoperatorios	Número	1 (0 - 3)	1.22	7	2.28
Medicamentos de control pre-operatorio	Número	2 (1 - 3)	1.77	2	0.66
Medicamentos de control post-operatorio	Número	1 (0 - 2)	0.88	2	0.6
Clasificación de Osseman	Grados	2 (1 - 5)	2.56	4	1.13
Clasificación de DeFilippi	Clases	2 (1 - 3)	2.11	2	0.701
Tiempo de evolución preoperatoria	Meses	26 (3-132)	39.5	129	39.43
Tiempo de evolución Postoperatoria	Meses	14 (6-24)	15.66	18	5.5

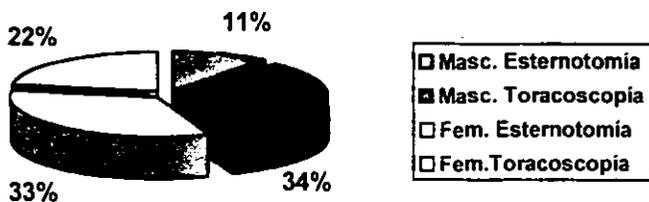
TABLA 4. EVOLUCION CLINICA Y MANEJO CON MEDICAMENTOS DE CONTROL EN LOS PACIENTES OPERADOS DE TIMECTOMIA POR MIASTENIA GRAVIS JUVENIL

Enfermedades asociadas	Frecuencia	Porcentaje
Vitiligo	1	11.1%
Sinusitis	2	22.22 %
Otras	0	0 %
Subtotal de presencia	3	33.33 %
Ausencia	6	66.66 %
Total	9	100%

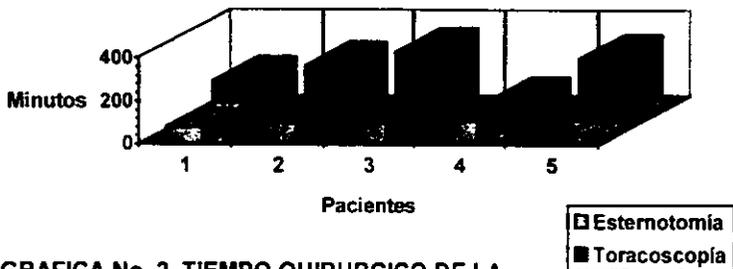
TABLA 5. ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA MIASTENIA GRAVIS JUVENIL EN LOS PACIENTES OPERADOS DE TIMECTOMIA

Informe histopatológico de la pieza quirúrgica	Frecuencia	Porcentaje
Hiperplasia nodular	2	22.22 %
Hiperplasia folicular	3	33.33%
Subtotal de hiperplasia	5	55.5%
Quistes tímicos	0	0 %
Involución	2	22.2 %
Normal	2	22.2 %
Timoma	0	0 %
Total	9	100 %

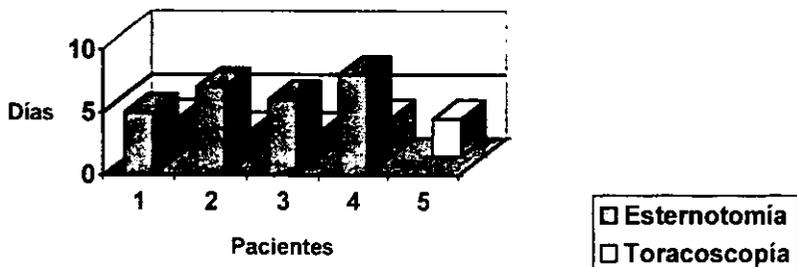
TABLA 6. INFORME HISTOPATOLOGICO DEL TIMO



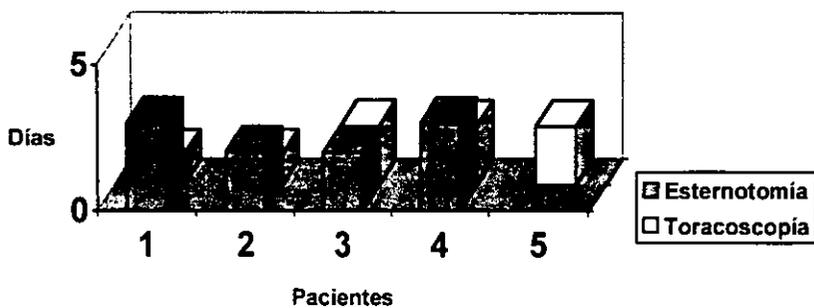
GRAFICA No. 1. DISTRIBUCION DEL SEXO EN LAS 2 VIAS DE ABORDAJE QUIRURGICO



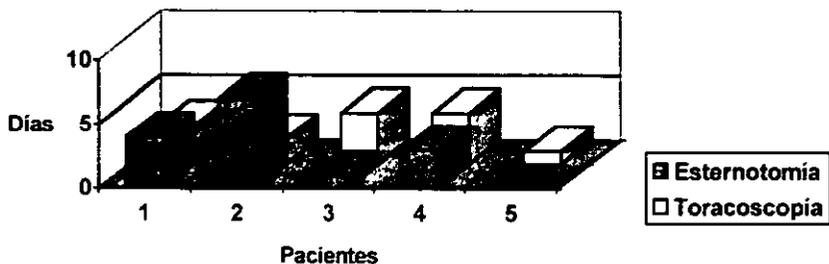
GRAFICA No. 2. TIEMPO QUIRURGICO DE LA TIMECTOMIA POR VIA DE ABORDAJE



GRAFICA No. 3. ESTANCIA INTRA-HOSPITALARIA POSTQUIRURGICA DE LOS PACIENTES OPERADOS DE TIMECTOMIA



GRAFICA No. 4. TIEMPO DE ANALGESIA POSTOPERATORIA



GRAFICA No. 5. TIEMPO DE DRENAJE TORACICO

VARIABLES	Unidad de medición	Mediana (Intervalo)	\bar{x}	Rango	S
Signos preoperatorios	Número	4 (2 - 8)	4.56	6	1.74
Signos postoperatorios	Número	1 (0 - 3)	1.22	7	2.28
Medicamentos de control pre-operatorio	Número	2 (1 - 3)	1.77	2	0.66
Medicamentos de control post-operatorio	Número	1 (0 - 2)	0.88	2	0.6
Clasificación de Osseman	Grados	2 (1 - 5)	2.56	4	1.13
Clasificación de DeFilippi	Clases	2 (1 - 3)	2.11	2	0.701
Tiempo de evolución preoperatoria	Meses	26 (3-132)	39.5	129	39.43
Tiempo de evolución Postoperatoria	Meses	14 (6-24)	15.66	18	5.5

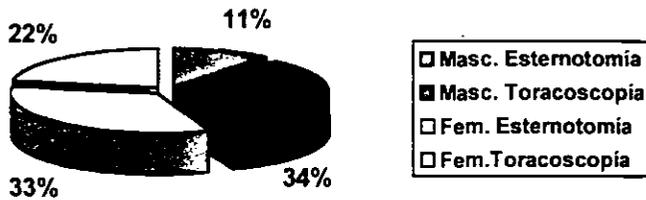
TABLA 4. EVOLUCION CLINICA Y MANEJO CON MEDICAMENTOS DE CONTROL EN LOS PACIENTES OPERADOS DE TIMECTOMIA POR MIASTENIA GRAVIS JUVENIL

Enfermedades asociadas	Frecuencia	Porcentaje
Vitiligo	1	11.1%
Sinusitis	2	22.22 %
Otras	0	0 %
Subtotal de presencia	3	33.33 %
Ausencia	6	66.66 %
Total	9	100%

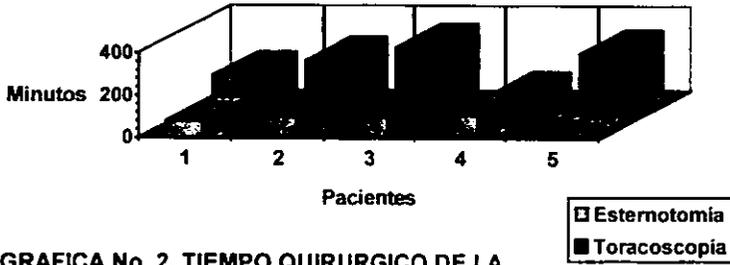
TABLA 5. ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA MIASTENIA GRAVIS JUVENIL EN LOS PACIENTES OPERADOS DE TIMECTOMIA

Informe histopatológico de la pieza quirúrgica	Frecuencia	Porcentaje
Hiperplasia nodular	2	22.22 %
Hiperplasia folicular	3	33.33%
Subtotal de hiperplasia	5	55.5%
Quistes tímicos	0	0 %
Involución	2	22.2 %
Normal	2	22.2 %
Timoma	0	0 %
Total	9	100 %

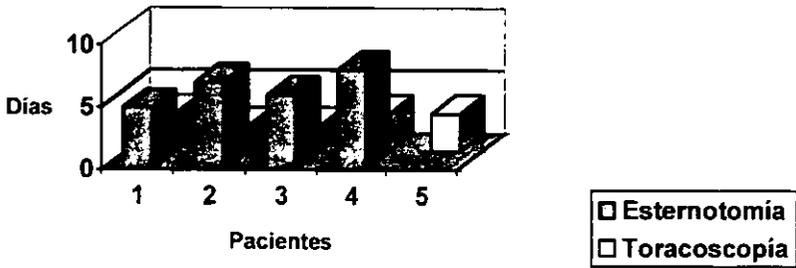
TABLA 6. INFORME HISTOPATOLOGICO DEL TIMO



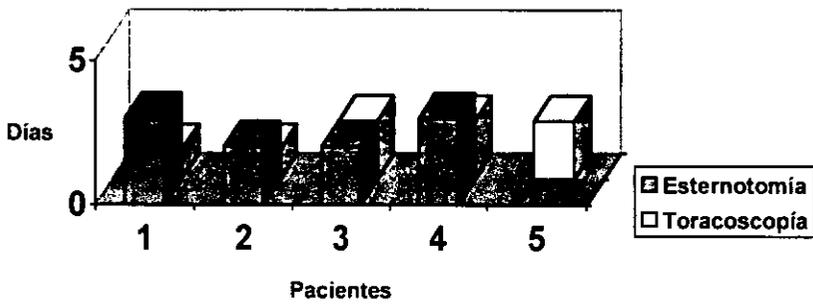
GRAFICA No. 1. DISTRIBUCION DEL SEXO EN LAS 2 VIAS DE ABORDAJE QUIRURGICO



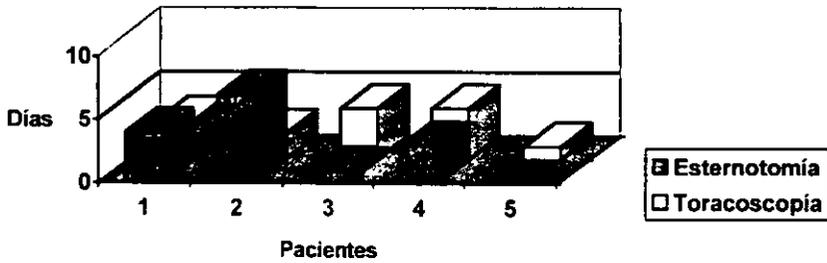
GRAFICA No. 2. TIEMPO QUIRURGICO DE LA TIMECTOMIA POR VIA DE ABORDAJE



GRAFICA No. 3. ESTANCIA INTRA-HOSPITALARIA POSTQUIRURGICA DE LOS PACIENTES OPERADOS DE TIMECTOMIA



GRAFICA No. 4. TIEMPO DE ANALGESIA POSTOPERATORIA



GRAFICA No. 5. TIEMPO DE DRENAJE TORACICO

DISCUSION

La edad de los pacientes con miastenia gravis juvenil estudiados revela que el grupo de los adolescentes ocupó el 77.7% del total, y predominó el sexo femenino sobre el masculino con relación de 1.25:1, siendo similar a lo reportado en la literatura en donde se menciona que el 75% en Pediatría es mayor de 10 años y la relación femenino:masculino de 2.7:1 ^{6, 8, 9, 10, 19}.

El tiempo quirúrgico fue mayor por Toracoscopia que por esternotomía media, pero sin diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo lo anterior está descrito en la literatura para otros procedimientos toracoscópicos mencionándose que se encuentra dentro de la curva de aprendizaje del cirujano estando en espera de que se reduzca en los casos siguientes ^{107, 108, 109, 110}. El hallazgo de que hubo un caso de conversión de la técnica, pudiera hacer que los datos cambien ya que este paciente está incluido dentro del grupo de la Toracoscopia pudiendo influir en el total de los resultados, en una forma tal de que se reduzca la diferencia en la comparación del estudio. Lo anterior no es a favor de la Toracoscopia, sino en contra de la misma, ya que al analizar los datos se encontró que este paciente es el que presenta los valores más altos del grupo del abordaje Toracoscópico. Aún así, hubo dos variables con diferencia estadísticamente significativa. Pudiera suceder de que si este caso no se hubiera dado, haya mayor diferencia y más variables con la misma, aunque esto no es posible demostrarlo con la presente muestra..

Dentro de las complicaciones transoperatorias el sangrado y el neumotórax predominaron con mayor frecuencia en los intervenidos por esternotomía media que por Toracoscopia y presentando un paciente una segunda intervención en las primeras 24 horas del posoperatorio. Esto es parecido a lo reportado en la literatura, aunque no hubo casos de neumonía, atelectasia ni quilotórax. Tampoco hubo muertes. No hay diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos para esta variable con la prueba de Fisher probablemente por el tamaño de la muestra ^{85, 107, 108}.

La estancia hospitalaria se prolonga más en los pacientes que son sometidos a esternotomía media que en los que se realiza un abordaje por Toracoscopia demostrándose con una diferencia estadísticamente significativa. Lo anterior se ha reportado en otras enfermedades en las que se realiza Toracoscopia comparada con otros abordajes abiertos, pero no se ha realizado ningún estudio diseñado en niños ni tampoco para la remoción del timo por lo que encontramos un conocimiento nuevo demostrable. La estancia hospitalaria más prolongada conlleva consecuencias económicas, psicológicas y de riesgo físico por inactividad e infeccioso por contigüidad con otros pacientes dentro de un Hospital, siendo todas éstas características en donde se puede reflejar esta variable. Sin embargo lo anterior no es objetivo del estudio y sólo se menciona a manera de comentario ^{84, 103, 105, 95, 112}.

El tiempo de analgesia se prolonga por mayor tiempo y se requiere de un mayor número de medicamentos analgésicos en los pacientes a quienes se les realiza esternotomía media que en los intervenidos mediante toracoscopia, demostrándose en

el presente estudio una diferencia significancia estadística. En la literatura médica mundial se reportan resultados parecidos en adultos y algunos casos en niños, pero fueron realizados para procedimientos en enfermedades pulmonares, tumores y del conducto arterioso sin ningún caso pediátrico de timectomía toracoscópica. Las consecuencias económicas, fisiológicas y físicas son probales pero son motivo de otro trabajo de investigación ^{96, 97, 103, 109, 110, 111}.

El tiempo para el drenaje torácico se prolonga por más tiempo en los pacientes que se intervienen por esternotomía que en los que son sometidos a Toracoscopía, aunque en el estudio no se pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa ^{103, 110, 111}.

Variables adicionales: El tiempo de evolución preoperatoria encontrado en los pacientes fué variable, pero al mencionar a la timectomía temprana y el periodo para poder apreciar un resultado del manejo médico podemos considerar que es prolongado o tardío, proponiéndose como factores para el mismo a la detección inoportuna de la enfermedad, la falta de conocimiento de los padres y al envío retardado en algunos casos por el personal de las unidades médicas de primer y segundo nivel. Solo hubo un paciente sometido a timectomía temprana y tuvo una remisión completa de la enfermedad sin medicamentos.

El tiempo en que se supervisa el tratamiento médico de control en el servicio de Neurología del Hospital es de 1 mes en promedio antes de evaluarse el requerimiento del manejo quirúrgico mediante la timectomía y ésto no alcanza a retrasar la expectativa de mejoría con el procedimiento ni tampoco se adelanta a los casos en que puede haber una remisión espontánea. Sin embargo, aún faltan más casos y otros estudios diseñados al respecto para poder afirmar con precisión estas aseveraciones y que aún no están descritas con claridad en la literatura.

El tiempo del seguimiento postquirúrgico que es de un mínimo de 6 meses permite demostrar que el resultado posoperatorio se presenta en forma lenta, similar a lo reportado en la literatura médica mundial aunque los porcentajes de remisión y de mejoría clínica no son parecidos a lo reportado por otros autores ^{5, 7, 31, 52, 53, 81, 90}.

El cuadro clínico demuestra un menor número de signos clínicos con una mejoría y remisión adecuadas en los pacientes. Hubo mayor remisión en el grupo estudiado, que en los publicados en la literatura mundial. Todos los hallazgos anteriores obedecen probablemente a factores de selección de candidatos para la timectomía, o bien probablemente a factores genéticos no bien estudiados o reconocidos en la población pediátrica latinoamericana, (o la de nuestro país), relacionada, como describen algunos autores, con una diferencia en el patrón de presentación y de respuesta clínica al tratamiento; y a la presencia de diferentes marcadores genéticos HLA asociados a la miastenia gravis en diferentes razas ^{11, 16, 19, 27, 72}. Para lo anterior se requieren de estudios enfocados a los marcadores de histocompatibilidad relacionada con las características de la miastenia gravis que existe en los niños de nuestro país.

También los medicamentos de control utilizados en los pacientes estudiados tuvieron una reducción importante con el manejo quirúrgico lo cual ya está demostrado en la

literatura y se relaciona en parte con lo expuesto en relación a la respuesta clínica ^{5, 7, 10, 72, 81, 80}

En cuanto a la clasificación de Osseman se encontró que la mayoría de los casos tuvo un grado generalizado leve a moderado y que el paciente con miastenia gravis puramente ocular tuvo una adecuada evolución clínica, en contraste con la que tuvo el tipo crónico generalizado (más de 10 años con la enfermedad) y que presentó menor cambio hacia la mejoría parecido a como se menciona en algunos de los reportes previos ^{30, 31, 81}.

La clasificación de DeFilippi que evalúa la respuesta clínica demostró una remisión en un mayor número de pacientes que en lo reportado en la literatura y la mejoría también fué satisfactoria, pero a diferencia de otros autores no tuvimos casos que hayan quedado sin cambios ni tampoco que hayan empeorado ^{84, 85}.

Las enfermedades asociadas que se hallaron fueron la sinusitis en primer lugar y el vitiligo en 2º término, probablemente teniendo un fondo inmunológico como se describe en la literatura mundial, aunque por otro lado, a diferencia de la misma, no hubo casos de enfermedades tiroideas ni de otro órgano del sistema endocrino, lo cual no puede explicarse por el momento debido al tamaño de la muestra estudiada y también a las características clínicas particulares que pudieran ser diferentes en nuestros niños latinoamericanos ^{11, 18, 19, 27, 40, 41}.

La histología que predominó en los timos estudiados fue hiperplasia nodular o folicular y con menor frecuencia normal e involución, parecido a la literatura publicada, aunque sin casos de quistes tímicos ni de timoma ^{3, 15, 20, 26, 27, 54}.

CONCLUSIONES

- 1. La estancia hospitalaria y el tiempo de analgesia presentan una reducción con la Toracoscopía al compararse con la esternotomía media con una diferencia estadísticamente significativa en la timectomía realizada en los pacientes con miastenia gravis juvenil.**
- 2. El tiempo quirúrgico es mayor con la Toracoscopía comparado con la esternotomía media pero no presenta una diferencia estadísticamente significativa y es esperado que en los procedimientos toracoscópicos ocurra una reducción de este tiempo en los casos siguientes dentro de la curva de aprendizaje del cirujano.**
- 3. Es menor la frecuencia de complicaciones trans y postoperatorias, el número de agentes analgésicos y el tiempo del drenaje torácico con la Toracoscopía que con la esternotomía media, aunque en el presente estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa. No hubo muertes y se encontraron el sangrado y el neumotórax. Es posible que un caso de conversión dentro del grupo de la Toracoscopía influya disminuyendo la diferencia en contra del grupo al que pertenece.**
- 4. Hay mejoría y remisión clínica adecuadas y una reducción o retiro de los medicamentos entre los primeros 6 a 24 meses postoperatorios a favor de la timectomía temprana sobre la tardía, probablemente con influencia de diferencias raciales en nuestra zona geográfica del planeta, aunque no es posible demostrarse estadísticamente en el presente estudio por el tamaño de la muestra, sugiriéndose estudios enfocados al tema.**
- 5. Las enfermedades asociadas a la miastenia gravis juvenil encontradas en nuestros pacientes que fueron la sinusitis y el vitiligo tienen un fondo inmunológico, sin casos de enfermedades tiroideas u otras del sistema endocrino, pero su patrón de presentación en el grupo estudiado difiere al de otras partes del mundo, aunque sin poderse demostrar por el tamaño de la muestra.**
- 6. La hiperplasia folicular o nodular predomina en la histología del timo en los pacientes con miastenia gravis juvenil, aunque sin relación con la clínica, pero no es posible demostrarlo en el presente estudio.**

ANEXO: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**COMPARACION DE LA TORACOSCOPIA CON LA ESTERNOTOMIA MEDIA PARA LA TIMECTOMIA EN MIASTENIA GRAVIS JUVENIL****1. DATOS GENERALES:**

Nombre: _____, No. de control: _____, No. De afiliación: _____, Edad en la timectomía: _____ años _____ meses. Sexo: M ___ F
 Dirección: _____ Tel: _____

2. ABORDAJE: (Marcar con una "X" si está presente)

Esternotomía media: _____ Toracoscopia derecha: _____ Toracoscopia izquierda: _____ Conversión: _____

3. TIEMPO QUIRURGICO: _____ min.**4. ESTANCIA HOSPITALARIA:** _____ días.**5. COMPLICACIONES: (Marcar con una "X" si está presente)**

Sangrado: _____ Infección de herida quirúrgica: _____ Dehiscencia de herida quirúrgica: _____ Neumonía: _____ Neumotórax: _____

Atelectasia: _____ Ninguna: _____

6. TIEMPO DE ANALGESIA:

No. de analgésicos: _____

Nombre genérico: _____ días: _____

Nombre genérico: _____ días: _____

Nombre genérico: _____ días: _____

7. TIEMPO DEL DRENAJE TORACICO:

Pleural _____ días Mediastinal _____ días.

ADICIONALES:**8. TIEMPO DE EVOLUCION PREOPERATORIA:** _____ meses.

Fecha de inicio de la enfermedad: día _____ mes _____ año _____. Fecha de la Cirugía: día _____ mes _____ año _____.
 Fecha de la última valoración en Consulta Ext.: día _____ mes _____ año _____.

9. TIEMPO DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO: _____ meses. Fecha de la última valoración en Consulta Ext.: día _____ mes _____ año _____.**10. CUADRO CLINICO: (Llenar con la letra correspondiente: A: Ausente, P: Presente).**

	Pre-Op.	Post-Op.	Pre-Op.	Post-Op.
Diplopia:	_____	_____	_____	_____
Ptois palp:	_____	_____	_____	_____
Disfagia:	_____	_____	_____	_____
Dificultad mastic.:	_____	_____	_____	_____
Todos:	_____	_____	Ninguno:	_____

11. CLASIFICACION DE OSSERMAN:

I _____ II A _____ II B _____ II C _____ II C _____ III _____

12. ENFERMEADES ASOCIADAS:

Tiroideas _____ Paratiroideas _____ Diabetes mellitus _____ Vitiligo _____ Otras _____ Ninguna _____

13. MEDICACION DE CONTROL:

	Pre-Op.	Post-Op.
Pindostigmina (Mestinón)	_____ 1/4 tab/día	_____ 1/4 tab/día
Prednisona	_____ mg/Kg/día	_____ mg/Kg/día
Ciclofosfamida	_____ mg/Kg/día	_____ mg/Kg/día

14. CLASIFICACION DE DEFILIPPI POSTQUIRURGICA (Marcar con una "X")

Clase 1 _____ Clase 2 _____ Clase 3 _____ Clase 4 _____ Clase 5 _____

15. INFORME HISTOPATOLOGICO:

Hiperplasia nodular: _____ Hiperplasia folicular: _____ Quistes tímicos: _____ Involución: _____ Normal: _____ Timoma: _____



Paciente con ptosis
palpebral pre-
operatoria



Timo resecado por
Toracoscopía



Paciente con desviación
ocular y ptosis palpebral
por miastenia gravis juvenil



Paciente con mejoría clínica
posterior a la timectomía

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Evoli A, Batocchi A, Tonali P. A practical Guide to the Recognition and management of Myasthenia Gravis. *Drugs* 1996; 52: 662-670.
- 2.- Mulder D, Graves M, Hermann C. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Recent Observations and Comparisons with past experience. *Annals of Thoracic Surgery* 1989; 48: 551-555.
- 3.- Olanow W, Wechsler A. Surgical management of Myasthenia Gravis. *Surgery of the Chest* 1990; Saunders company, 5a. ed.: 974-994.
- 4.- Hassantash A, Ashbaugh D, Verrier E, Maier R. Surgical treatment of Myasthenia Gravis in two major Middle East teaching hospitals: factors influencing outcome. *Thorax* 1996; 51: 193-196.
- 5.- Drachman D. Myasthenia Gravis. Review article. *New England Journal of Medicine* jun 1994; 330: 1797-1810.
- 6.- Fenichel G. Clinical syndromes of Myasthenia in infancy and childhood. A review. *Arch Neurol* feb 1978; 35: 97-103.
- 7.- Fenichel G. Myasthenia gravis. *Pediatric Annals* 1989; 18: 432-438.
- 8.- Welch K, Randolph J, Ravitch M. *Pediatric Surgery* 4th ed. vol one. Year Book Medical Publishers Inc. Chapter 59. Ravitch M. 602-605.
- 9.- Ashcraft K, Holder T. *Cirugía Pediátrica*. 2nd ed- Iiteramericana Mc Graw Hill. Cap. 20. Tumores mediastinales. Pokarny W. 231-232.
- 10.- O'Neill J, Rowe M, Grosfeld J. *Pediatric Surgery* 5th ed. Vol 1, Mosby, 1998. Chapter 54 benign mediastinal cysts and tumors. Philipart A, Farmer D. 842-843.
- 11.- Hawkins W, Yu L. Myasthenia gravis in Hong Kong chinese children. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 68-72.
- 12.- Fonkalsrud E, Herrmann Ch, Mulder D. Tymectomy for myasthenia gavis in children. *Journal of Pediatric Surgery* apr 1970; 5: 157-165.
- 13.- Lopate G, Pestronk A. Autoimmune Myasthenia Gravis. *Hospital Practice* Jan 1993; 109-131.
- 14.- Wise G, McQuillen M, Ky L. Transient neonatal myasthenia. Clinical and electromyographic studies. *Arch Neurol* jun 1970; 22: 556-565.
- 15.- Bowman R. Myasthenia Gravis in young Children. *Pediatrics* 1948; 1: 472-477.
- 16.- Chan-Lui W, Leung N, Law T. Myasthenia gravis in chinese children. *Developmental medicine & child. Neurology* 1984; 26: 717-724.
- 17.- Osserman K, Genkins G. *Studies in Myasthenia Gravis*. Review of twenty-year experience in over 1200 patients. *Mount Sinai Journal of Medicine* 1971; 38: 497.
- 18.- Bunday S. A genetic study of infantile and juvenile myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Pshychiatry* 1972; 35: 41-51.
- 19.- Snead C, Benton J, Dwyer D et al. Juvenile myasthenia gravis. *Neurology* jul 1980; 30 732-739.
- 20.- Seybold M, Lindstrom J. Myasthenia gravis in infancy. *Neurology* Apr 1981; 31: 476-480.

- 21.- Namba T, Brown S, Grob D. Neonatal myasthenia gravis: report of two cases and review of the literature. Review article. *Pediatrics* march 1970; 45 part 1: 488-504.
- 22.- Rider L, Sherry D, Glass S. Neonatal lupus erythematosus simulating transient myasthenia gravis at presentation. *Journal of Pediatrics* march 1991; 118: 417-419.
- 23.- Papazian O. Transient neonatal myasthenia gravis. *Journal of Child Neurology* apr 1992; 7: 135-141.
- 24.- Allen N, Kissel P, Pietrasiuk D et al. Myasthenia gravis in monozygotic twins. *Arch Neurol* sept 1984; 41: 994-996.
- 25.- Volpe J. Myasthenia gravis in neurological disorders. Chapter 17. *En Neurology of the newborn 1987*; W.B. Saunders Company. 2nd ed. p. 494-507.
- 26.- Rodríguez M, Gómez M, Howard F et al. Myasthenia gravis in children: Longterm follow-up. *Ann Neurol* 1983; 13: 504-510.
- 27.- Seybold M, Howard F, Drake J et al. Thymectomy in Juvenile Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* nov 1971; 25: 385-392.
- 28.- Millichap J and Dodge. Diagnosis and treatment of a myasthenia gravis in infancy, childhood and adolescence. *Neurology* 1960; 10: 1007-1014.
- 29.- Olanow W, Wechsler A, Roses A. A prospective study of thymectomy and serum acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Annals of surgery* aug 1982; 196: 113-121.
- 30.- Trotter J, Ringel S, Cook J et al. Morphologic and immunologic studies in experimental autoimmune myasthenia gravis and myasthenia gravis. *Neurology* dec 1977; 27: 1120-1124.
- 31.- Blossom G, Ernstoff R, Howells G et al. Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* Aug 1993; 128: 855-862.
- 32.- Moulian N, Bidault J, Truffault F et al. Thymocyte fas expression is dysregulated in myasthenia gravis patients with anti-acetylcholine receptor antibody. *Blood* May 1997; 89: 3287-3295.
- 33.- Beatty D, Beatty B, Paraskevas F et al. Liposomes as immune adjuvants: T cell dependence. *Surgery* Aug 1984; 96: 345-451.
- 34.- Greenberg S, Olanow W, Dawson D et al. Autologous mixed lymphocyte reaction in patients with myasthenia gravis; correlation with disease activity. *Journal of immunology* march 1984; 132: 1229-1236.
- 35.- Tzartos S, Barkas T, Cung M et al. Anatomy of the antigenic structure of a large membrane autoantigen, the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor. *Immunological Reviews* 1998; 163: 89-120.
- 36.- Detterbeck F, Scott W, Howard J et al. One Hundred Consecutive Thymectomies for Myasthenia Gravis. *Annals of Thoracic Surgery* 1996; 62: 242-245.
- 37.- Janas J, Barohn R. A clinical approach to the congenital myasthenic syndromes. *Journal of Child Neurology* march 1995; 10: 168-169.
- 38.- Nakamura H, Taniguchi Y, Suzuki Y et al. Deayed Remission after Thymectomy for Myasthenia Gravis of the purely Ocular type. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996; 112: 371-375.

- 39.- Nicolaou S, Müller N, Li D et al. Thymus in myasthenia gravis: Comparison of CT and patologic findings and clinical outcome after thymectomy. *Radiology* Nov 1996; 201: 471-474.
- 40.- Takanami I, Imamuma T, Yamamoto Y et al. The rapid transformation of hyperthyroidism to hypothyroidism complicated by myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 852.
- 41.- Kiessling W, Pflughaup K, Ricker K et al. Thyroid function and circulating antithyroid antibodies in myasthenia gravis. *Neurology* jun 1981; 31: 771-774.
- 42.- Bosch E, Reith P, Granner D. Myasthenia gravis and Schmidt Syndrome. *Neurolog* dec 1977; 27: 1179-1180.
- 43.- Goldman M, Herode A, Borenstein S et al. Optic neuritis, transverse myelitis, and anti-DNA antibodies nine years after tymectomy for myasthenia gravis. *Arthritis and Rheumatism* jun 1984; 27: 701-703.
- 44.- Glennerster A, D Phil D, Palace J et al. Memory in myasthenia gravis: Neuropsychological tests of central cholinergic function before and after effective immunologic treatment. *Neurology* apr 1996; 46: 1139-1142.
- 45.- Hermann D, Carney P, Wald J. Juvenile myasthenia gravis: Treatment with immune globulin and thymectomy. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 63-66.
- 46.- Sarnat H, Mc Garry J, Lewis E. Effective treatment of infantile myasthenia gravis by combined prednisone and thymectomy. *Neurology* jun 1977; 27: 550-553.
- 47.- Thomas C, Mayer S, Gungor Y et al. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* may 1997; 48: 1253-1260.
- 48.- Berrouschot J, Baumann I, Kalis Chewski P et al. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med* 1997; 25: 1228-1235.
- 49.- Pasternak J, Hageman J, Adams A et al. Exchange transfusion in neonatal myasthenia. *Journal of Pediatrics* oct 1981; 99: 644-646.
- 50.- Gracey D, Howard F, Divertie M. Plasmapheresis in the treatment of ventilator-dependent myasthenia gravis patients. Report of four cases. *Chest* jun 1984; 85: 739-743.
- 51.- Spence P, Morin J, Katz M et al. Role of plasmapheresis in preparing myasthenic patients for thymectomy: Initial results. *Canadian Journal of Surgery* May 1984; 27: 303-305.
- 52.- Mulder D, Herrmann C, Buckberg G. Effect of Thymectomy in Patients with Myasthenia Gravis. *American Journal of Surgery* 1974; 128: 202-206.
- 53.- Papatestas A, Alpert L, Osserman K, Osserman R, Kark A. Studies in Myasthenia Gravis: Effects of Thymectomy, Results on 185 patients with Nonthymomatous and Thymomatous Myasthenia Gravis, 1941-1969. *American Journal of Surgery* 1971; 50: 465-474.
- 54.- Skandalakis J. Embriology for surgeons. 2nd ed. Williams & Wilkins 1994, Chapter 2. The Pharynx and its derivatives. 18-36.

- 55.- Barrick B, O'Kell R. Thymic cysts and remnant cervical thymus. *Journal of Pediatric Surgery* jun 1969; 4: 355-358.
- 56.- Rosai J, Ackermans surgical Pathology 1989; 7a. ed Mosby Company, 487-512.
- 57.- Dehner L. *Pediatric Surgical Pathology* 1992; 3. ed Williams & Wilkins, 353-388.
- 58.- Mulder D, Hermann C, Keesey J, Edwards H. Thymectomy for Myasthenia Gravis. *American Journal of Surgery* 1983; 146: 61-66.
- 59.- Monden Y, Nakaara K, Nanjo S et al. Invasive thymoma with myasthenia gravis. *Cancer* dec 1984; 54: 2513-2518.
- 60.- Spigland N, DiLorenzo M, Youssef S et al. Malignant thymoma in children: A 20-year review. *Journal of Pediatric Surgery* nov 1990; 25: 1143-1146.
- 61.- Chatten J, Katz S. Thymoma in a 12-year-old boy. *Cancer* feb 1976; 37: 953-957.
- 62.- Welch K, Tapper D, Vawter G. Surgical treatment of thymic cysts and neoplasms in children. *Journal of Pediatric Surgery* dec 1979; 14: 691-698.
- 63.- Halpern S, Schoelzel E, Johnson R. Thymoma in a young child producing symptoms of asthma. *Amer J Dis Child* jan 1966; 111: 99-104.
- 64.- Furman W, Buckley P, Green A. Thymoma and myasthenia gravis in a 4-year old child. Case report and review of the literature. *Cancer* dec 1985; 56: 2703-2706.
- 65.- Simpson J. An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. *Bain* 1958; 81: 112-144.
- 66.- McQuillen M, Leone M. A treatment carol: Thymectomy revisited. *Neurology* dec 1977; 1103-1106.
- 67.- Szobor A. Benefit of thymectomy in immune diseases other than myasthenia. *The Lancet* feb 1984; 277-278.
- 68.- Gracey D, Divertie M, Howard F et al. Postoperative respiratory care after trans-sternal thymectomy in myasthenia gravis. A 3-year experience in 53 patients. *Chest* jul 1984; 86: 67-71.
- 69.- Lanska D. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* dec 1990; 40: 1828-1829.
- 70.- Ramelli G, Sturzenegger M, Bianchetti M et al. Thymectomy in children with generalized myasthenia gravis. *Neuropediatrics* 1997; 28: 292.
- 71.- Adams C, Theodorescu D, Murphy G et al. Thymectomy in Juvenile Myasthenia Gravis. *Journal of Child Neurology* jul 1990; 5: 215-218.
- 72.- Campbell J, Bisio J, Harrison M et al. Surgical treatment of myasthenia gravis in childhood. *Journal of Pediatric Surgery* dec 1983; 18: 857-861.
- 73.- Rosenberg M, Jáuregui W, De Vega M, Herrera M, Roncoroni A. Recurrence of Thymic Hyperplasia after Thymectomy in Myasthenia Gravis. Its importance as a cause of failure of surgical treatment. *American Journal of Medicine* 1983; 74: 78-82.
- 74.- Papatostas A, Genkins G, Kornfeld P et al. Effects of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *Annals of Surgery* 1987; 206: 79-88.
- 75.- Otto T, Strugalska H. Surgical treatment of Myasthenia Gravis. *Thorax* 1987; 42: 199-204.

- 76.- Mineo T, Pompeo E, Ambrogi V et al. Video-assisted completion thymectomy in refractory myasthenia gravis. *Journal of Thoracic and Cardiovasc Surgery* jan 1998; 115: 252-254.
- 77.- Novellino L, Longoni M, Spinelli L et al. Extended Thymectomy without sternotomy performed by cervicotomy and thoracoscopic technique in the treatment of myasthenia gravis. *Int Surg* 1994; 79: 378-381.
- 78.- Jacob W, Yeung G, Cheng D. *Journal of Thoracic and Cardiovasc Surgery* jan 1998; 115: 265-266.
- 79.- Bramis J, Pikoulis E, Leppäniemi A et al. Benefits of early thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Eur J Surg* dec 1997; 163: 897-902.
- 80.- Beaulieu P, Vischoff D, Yazbeck S. Latex anaphylaxis in a myasthenic child undergoing thymectomy. *CJS* dec 1996; 39: 490-493.
- 81.- Andrews I, Massey J, Howard J et al. Race, sex and puberty influence onset, severity and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* jul 1994; 44: 1208-1214.
- 82.- Youssef S. Thymectomy for myasthenia gravis in children. *Journal of Pediatric Surgery* oct 1983; 18: 537-541.
- 83.- Andrews I, Massey J, Sanders D. Acetylcholine receptor antibodies in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* may 1993; 43: 977-982.
- 84.- DeFilippi V, Richman D, Ferguson M. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 194-197.
- 85.- Mack M, Landreneau R, Yim A, Hazelrigg S, Scruggs G. Results of Video-Assisted Thymectomy in patients With Myasthenia Gravis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996; 112: 1352-1360.
- 86.- Frist W, Thirumalai S, Doehring C et al. Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 334-338.
- 87.- Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai et al. Extended Thymectomy for Myasthenia Gravis Patients. A 20 Year Review. *Annals of Thoracic Surgery* 1996; 62: 853-859.
- 88.- Busch C, Machens A, Pichlmeier U et al. Long Term Outcome Quality of Life after Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Annals of Surgery* 1996; 224: 225-232.
- 89.- Mendell J, Warmolts J, Bass J. Caution urged in childhood thymectomy for myasthenia gravis. *Neurology* dec 1977; 1182.
- 90.- Clark R, Marbarger J West P et al. Thymectomy for myasthenia gravis in the young adult. *J Thorac Cardiovasc Surg* nov 1980; 80: 696-701.
- 91.- Olanow C, Rothman S y Roses A. Thymectomy in Juvenile Myasthenia Gravis. *Neurology* 1981; 31: (2) 84.
- 92.- Hedman L, Röckert L, Lundin P. The effect of steroids on the circulating lymphocyte population - VI. Studies of the thoracic duct T-and B-lymphocyte populations after neonatal thymectomy and prednisolone treatment. An immunofluorescence study in the rat. *Int J Immunopharmac* 1984; 6: 357-363.

- 93.- Kuks J, Limburg P, Oosterhuis J. Antibodies to acetylcholine receptors in myasthenia gravis. In vitro synthesis by peripheral blood lymphocytes before and after thymectomy. *Clin Exp Immunol* feb 1992; 87: 246-250.
- 94.- Haynes B, Harden E, Olanow W. Effect of thymectomy on peripheral lymphocyte subsets in myasthenia gravis: Selective effect on T-cells in patients with thymic atrophy. *Journal of Immunology* aug 1983; 131: 773-777.
- 95.- Ryckman F, Rodgers B. Thoracoscopy for intrathoracic neoplasia in children. *Journal of Pediatric Surgery* oct 1982; 17: 521-524.
- 96.- Rodgers B, Talbert J. Thoracoscopy for diagnosis of intrathoracic lesions in children. *Journal of Pediatric Surgery* oct 1976; 11: 703-708.
- 97.- Rodgers B, Moazam F, Talbert J. Thoracoscopy in children. *Ann Surg* feb 1979; 189: 176-180.
- 98.- Janik J, Nagaraj H, Groff D. Thoracoscopic evaluation of intrathoracic lesions in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 408-413.
- 99.- O'Neill J, Rowe M, Grosfeld J. *Pediatric Surgery* 5th ed. Vol 1, Mosby, 1998. Chapter 55 Laryngoscopy, bronchoscopy and Thoracoscopy. Rodgers B, McGahren E. 859-862.
- 100.- Hunter J, Sacker J. *Minimally Invasive Surgery*. International ed. Mc Graw Hill 1993, Chapter 32. Modern diagnostic and therapeutic Thoracoscopy, Randolph Kessler. 329-338.
- 101.- Schier F, Waldschmidt J. Thoracoscopy in Children. *Journal of Pediatric Surgery* 1996; 31: 1640-1443.
- 102.- Yim A, Kay R, Ho J. Video-Assisted Thoracoscopic Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Chest* 1995; 108: 1440-1443.
- 103.- Yim A, Low J, Ho J et al. Video-assisted Thoracoscopic surgery in the paediatric population. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 192-196.
- 104.- Landreneau R, Mack M, Hazelrigg S et al. *Annals of Thoracic Surgery* 1992; 54: 800-807.
- 105.- Ze'ev I. Percutaneous thoracostomy with plastic-shielded locking trocar. *Journal of Thoracic and Cardiovasc Surg* 1995; 110: 273-274.
- 106.- Mineo T, Pompeo E, Ambrogi V. Video-assisted thoracoscopic thymectomy: From the right or from the left? *Journal Thoracic and Cardiovasc Surg* sept 1997; 114: 516-517.
- 107.- D'Andrea V, Biancari F, Antoni E. Video-Assisted Thoracoscopic vs "Maximal Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Chest* 1996; 110: 864-865.
- 108.- Yellin A. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery. *Chest* 1996; 110: 578-579.
- 109.- Landreneau R, Hazelrigg S, Mack et al. Postoperative Pain-related morbidity: Video-Assisted Thoracic Surgery versus Thoracotomy. *Annals of Thoracic Surgery* 1993; 56: 1285-1289.
- 110.- Hazelrigg S, Nunchuck S, LoCicero J. Video-Assisted Thoracic Study Group Data. *Annals of Thoracic Surgery* 1993; 56: 1039-1044.

- 111.- Hsu C, Hanke I, Douglas J. Diagnostic Video-Assisted Toracoscopic Proedures. *Annals of Surgery* 1995; 222: 626-631.
- 112.- Sabbagh M, Garza J Patten B. Thoracoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* dec 1995; 18: 1475-1477.
- 113.- Hulley S, Cumming S, Browner W et al. *Diseño de la Investigación Clínica*; 1993, ed Doyma. 141-175.
- 114.- Downie N, Heath R. *Métodos estadísticos aplicados*; 1986, 5 ed. Harla. 17: 251-265.
- 115.- Wayne D. *Bioestadística*; 1987, 3ª. Ed. 178-190.
- 116.- Siegel S. *Estadística no paramétrica aplicada a ciencias de la conducta*; 1990, ed Trillas: 17-57, 503-557.