

11233



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

UTILIDAD DE LA TIMECTOMIA EN ENFERMOS CON
MIASTENIA GRAVIS.
EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL CMN
20 DE NOVIEMBRE

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA
PRESENTADO POR:

DRA. DALIA IRASEMA GONZALEZ BUSTAMANTE.

ASESOR DE TESIS
DR NOEL PLASCENCIA ALVAREZ

CMN 20 DE NOVIEMBRE
MEXICO, DF 2005

0350141



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recacional.

NOMBRE: Dalia Gonzalez Bustamante

FECHA: 20 Sept 05

FIRMA: 

DR NOEL PLASCENCIA ALVAREZ
FIRMA DE ASESOR DE TESIS


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.


DRA DALIA GONZALEZ BUSTAMANTE
FIRMA DE AUTOR


DRA LILIA NUNEZ OROZCO
FIRMA DEL TITULAR


DR MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
FIRMA DEL SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA



A mis padres, pues gracias a ellos soy lo que soy, han sido mi impulso siempre para seguir adelante; los amo. Y en especial a ti Miguelito pues has sido mi ejemplo a seguir y me has enseñado que a pesar de los momentos difíciles hay que salir adelante.

GRACIAS

A mis hermanas pues en ellas siempre he tenido amor, y apoyo incondicional.

A mis maestros Dra Lilia Nuñez, Dr Plascencia y Dr Sauri, por la enseñanza que obtuve de cada uno de ellos.

A mis compañeros por entregarme su amistad y apoyo en estos 3 años de convivencia

A ti mi vida por estar siempre a mi lado en todo momento.

INDICE

| | |
|---------------------|----|
| RESUMEN | 1 |
| ANTECEDENTES | 2 |
| FISIOPATOLOGIA | 8 |
| ETIOLOGIA | 13 |
| TIMO Y MIASTENIA | 13 |
| EPIDEMIOLOGIA | 17 |
| CUADRO CLINICO | 18 |
| CLASIFICACION | 19 |
| TRATAMIENTO | 20 |
| OBJETIVOS | 22 |
| PACIENTES Y METODOS | 22 |
| RESULTADOS | 23 |
| DISCUSION | 25 |
| CONCLUSIONES | 27 |
| ANEXOS | 28 |
| BIBLIOGRAFIA | 30 |

UTILIDAD DE LA TIMECTOMIA EN ENFERMOS CON MIASTENIA GRAVIS
EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL CMN 20 DE
NOVIEMBRE

Dra Dalia González Bustamante.
Neurología
CMN 20 Noviembre

RESUMEN

La Miastenia Gravis es un trastorno autoinmune raro caracterizado por la deficiencia de receptores nicotínicos de la acetilcolina a nivel de la placa neuromuscular, secundaria al ataque de dichos receptores por autoanticuerpos adquiridos⁴.

La frecuente patología tímica y el vínculo inmunológico con esa glándula hacen de la timectomía una alternativa terapéutica, no solo en la extirpación de un timoma cuando éste existe, que es una indicación no discutida, sino en los cuadros miasténicos aparentemente no asociados a patología tumoral³. La necesidad de cirugía en presencia de atrofia o hiperplasia tímica están en debate actualmente.

OBJETIVOS: Valorar la utilidad de realizar timectomía en enfermos con miastenia gravis.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y abierto de 74 pacientes con miastenia gravis de Enero de 1998 a Abril del 2005 sometidos a timectomía esternal anterior en el CMN 20 de Noviembre para evaluar la severidad de la enfermedad previa a la timectomía y su evolución después de la misma. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS haciendo estadística descriptiva, T de Student para variables numéricas y Chi cuadrada con pruebas de exactitud para las nominales, ANOVA en los casos necesarios.

RESULTADOS: Fueron 55 pacientes del sexo femenino y 19 del sexo masculino, con edades de 16 a 75 años y una media de 45.44 ± 14.63 , con un tiempo de evolución de la enfermedad antes de la cirugía de 1 a 17 años y una media de 2.43 ± 2.89 , se clasificaron de acuerdo a Osserman antes y después del procedimiento encontrándose una Z de -6.552 y una diferencia significativa de 0.000 en la escala de Osserman pre y post timectomía así como en la presencia de signos y síntomas bulbares, variables que también se compararon. Hubo remisión en 6.7%, mejoría en 89.18% y sin remisión en 4.05%. Ninguno empeoró y la mortalidad fue de 2.7%. **CONCLUSIÓN.** En nuestro grupo de pacientes la timectomía demostró tener pocas complicaciones y baja mortalidad y produce un efecto benéfico importante, por lo que consideramos que el procedimiento debe continuarse realizando.

ABSTRACT

Myasthenia Gravis is a rare autoimmune disorder characterized by reduction of nicotinic acetylcholine receptors at the neuromuscular junction, caused by complement fixing antibodies⁴.

Because of the strong relation between thymus pathology and myasthenia gravis, thymectomy is currently one of the most effective therapeutic strategy for patients with myasthenia, not only with thymoma but also in generalized myasthenia without tumor. The need of surgery in the presence of atrophic hyperplasic thymus is hotly debated.

OBJECTIVES: To evaluate the utility of thymectomy in myasthenia gravis patients. **MATERIAL AND METHODS:** This is a retrospective, observational, longitudinal and open study carried out on 74 myasthenia gravis patients at CMN 20 de Noviembre submitted to anterior mediastinal thymectomy, from January 1998 to April 2005, in order to assess the severity of the disease before thymectomy and the outcome after the surgery. We used the Wilcoxon test for related samples, T student, Chi square as statistical method and ANOVA in some cases. **RESULTS:** There were 19 males and 55 females with an age from 16 and 75 and a media of 45.44 ± 14.63 . The time of evolution of the disease before thymectomy was from 1 to 17 years with a media of 2.43 ± 2.89 . The Osserman classification was applied to all patients before and after surgery finding a Z of -6.552 and a very significant difference of 0.000 in Osserman scale before and after surgery, as well as in bulbar symptoms and signs, variables also compared. We found 6.7% of remission, improvement in 89.18%, and no improvement in 4.05%. Nobody worsened and mortality was 2.7%. **CONCLUSION.** In our study, thymectomy had a low rate of complications, low mortality and was very useful, so we will continue using the procedur.

INTRODUCCION

El término miastenia procede del griego “mys” (músculo) y “astenia” (fatiga o cansancio). La palabra gravis es de origen latino, y se puede traducir como pesado, grave, duro o marcado. Etimológicamente, miastenia gravis implica la existencia de una fatiga muscular marcada.^{1,2}

La Miastenia Gravis es un trastorno autoinmune caracterizado por la deficiencia de receptores nicotínicos de la acetilcolina a nivel de la placa neuromuscular, secundaria al ataque de dichos receptores por autoanticuerpos dirigidos³. La primera mención de un posible ejemplo de miastenia se encuentra en una carta escrita en latín por el Dr John Maplet de Bath (1658) al Dr. Thomas Browne de Norwich (Inglaterra) en la que relata a su colega el caso clínico de un niño de siete años con fatiga muscular de las extremidades.¹ En 1672 el Dr Thomas Willis² (Figura 1) de Oxford describió con gran precisión los síntomas típicos de una miastenia gravis; su libro “*De anima Brutorum*” y otras obras del mismo autor fueron traducidas al inglés años mas tarde por Samuel Pordage² en un libro titulado “*The London Practice of Physic*” (1683). Willis menciona la disartria, disfagia, diplopia, dificultad respiratoria, apuntando el hecho característico de la recuperación de la fuerza muscular tras el reposo.

“... en estos momentos tengo bajo mi cargo una mujer honesta y prudente que desde hace muchos años sufre una parálisis espuria, que no solo afecta a sus extremidades sino también a su lengua, de tal manera que durante un rato puede hablar sin molestias y con una intensidad aceptables, pero después de hablar durante un tiempo, de manera apresurada o con ansiedad, no es capaz de pronunciar una sola palabra y se vuelve muda como un pez, para después recuperar su voz en una hora o dos.....” Este tipo de parálisis espuria que parece originarse de un defecto, o mas bien, de una debilidad de los espíritus animales que de una obstrucción, puede sospecharse que no solamente los espíritus en si mismos muestran un error sino que en ocasiones la impotencia del movimiento local depende de un fallo en la unión que existe entre la sangre y las fibras motrices....”

Willis describe la debilidad progresiva con la tendencia de los síntomas de agravarse con el ejercicio, del empeoramiento con el paso de las horas y su mejoría con el reposo, así como la distribución de los grupos musculares de las extremidades y de los músculos bulbares, todo ello típico de la miastenia gravis y la que Willis denominaba “parálisis espuria.”¹

Sin embargo el significado clínico de todas estas observaciones no fue reconocido hasta que Guthrie en una carta dirigida al editor de la publicación “*The Lancet*” en 1903 acreditó a Willis con la descripción original de miastenia gravis.



Fig 1. Thomas Willis

Han de transcurrir casi 200 años desde los apuntes de Willis, para que la miastenia gravis vuelva a aparecer en la literatura médica.² La siguiente descripción corresponde a una paciente con miastenia generalizada, y es Sir Samuel Wilks de Londres quien en 1877 publica dicho caso.⁴ La paciente era una mujer joven con debilidad generalizada que incluía síntomas oculares y bulbares (disartria y disfagia) y que falleció un mes después de la primera aparición de los síntomas de una insuficiencia respiratoria aguda, se trataba muy probablemente del segundo caso de miastenia gravis descrito en la literatura médica. Dos años mas tarde, en 1879 el médico Aleman, Wilhelm Heinrich Erb (ver fig 2) , proporciona sobre la base de tres pacientes, un análisis exhaustivo del síndrome miasténico, Por primera vez Erb considera esta enfermedad como entidad sindromática nueva, aunque no propone una nomenclatura definida, y la describe con origen neurológico central por los hallazgos clínicos :ptosis palpebral, dificultad para masticar y deglutir y debilidad del cuello, y muerte súbita. Por las mismas fechas (1887) (ver fig 3) que trabajaba en la Clínica Westphal de Berlín, describe otro caso de parálisis fluctuante en una mujer de 29 años que fallece un año mas tarde y remarca la similaridad del cuadro con la intoxicación por el curare. En 1890 Shaw,² médico ingles, describe la insuficiencia respiratoria terminal y fracaso de la respiración artificial en un enfermo miasténico. Shaw menciona el aumento de las secreciones mucosas traqueobronquiales como causa de la alteración en la ventilación pulmonar. Es la primera ocasión en que se utiliza la respiración artificial como parte del tratamiento de la miastenia gravis. Bernhart (1890) describe los trastornos de la musculatura ocular y publica la descripción de un enfermo con un periodo de tres años de remisión que aparece después de diez años del inicio de los síntomas de la miastenia gravis. Herman Hoppe¹³ en 1892 fue el primer médico norteamericano que recopiló los casos de miastenia gravis publicados hasta aquella fecha. Hoppe, tiene el mérito de haber realizado un estudio comparativo de la sintomatología de la enfermedad, y una vez mas hace hincapié en la negatividad de los estudios necrópsicos. Cuestionó la posibilidad de que la debilidad fuera resultado de una toxina producida internamente y afectara centros motores.

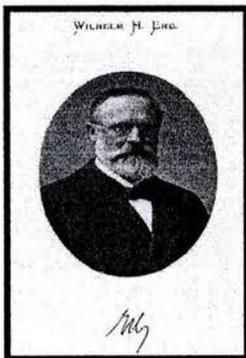


Fig 2 Wilhelm Erb



Fig 3. Oppenheim

En 1892, Remark añade tres nuevos casos, y Dreschfeld al año siguiente (1893) publica otro caso bajo el nombre de “poliencéfalomielitis sin ninguna lesión anatómica”.⁴

Goldflam en 1893 publicó el artículo que en muchos aspectos tiene mayor importancia en la historia de la miastenia gravis¹³ ya que describe con gran acierto la sintomatología completa de la miastenia gravis. Enfatizó la necesidad de no confundir esta enfermedad con la histeria, así como no asumir que la mejoría en los síntomas era debida a terapéuticas como estimulación eléctrica. Su nombre ha perdurado a través del tiempo y todavía en el momento la “enfermedad de Erb-Goldflam” se utiliza como epónimo de miastenia gravis.¹

En 1895, F. Jolly¹³ publica dos nuevos casos de unos niños de 14 y 15 años de edad y sugiere el término de pseudoparálisis miasténica. Jolly analizó la reacción muscular tras la estimulación eléctrica, y en una revisión de su propia publicación cambió el nombre de la entidad por la de miastenia gravis pseudoparalítica, y así fué definitivamente aceptado el nombre de miastenia gravis en la reunión de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología que tuvo lugar en Berlín en el mes de Noviembre de 1899. Al Dr Jolly se le debe además del nombre de la entidad, otra significativa contribución como es la aplicación de estimulación eléctrica tetanizante a un grupo muscular produciendo su fatiga, a lo cual el Dr. Jolly llamó reacción miasténica y que en la actualidad es conocida como prueba de Jolly. Demostró además que la estimulación de un grupo muscular producía no solo debilidad en este grupo sino en otros músculos no estimulados, hecho que le sugirió la presencia de un factor circulante liberado o generado por el músculo ejercitado. Esta misma observación la realizó la Dra Mary Walker (ver fig 4)² en 1938 razón por la que fué llamado después el fenómeno de Mary Walker. En la publicación de 1895¹³ Jolly llega a sugerir la fisostigmina como tratamiento para la miastenia gravis, aunque no existe ninguna evidencia de que este mismo la empleara en algún caso.



Fig 4. Mary Walker

A partir de 1895 comienzan a aparecer publicaciones francesas e italianas. El primer caso observado en Francia procedía de la clínica de Charcot(ver fig 5) en Paris, y fué publicado por Charcot y Marinesco en 1895. Murri en 1896 presenta el primer caso en Italia bajo el nombre de enfermedad de Erb.

En 1897 J. Collins publica el primer caso en América, describiendo a una enferma miasténica cuyos síntomas aparecieron en el curso del embarazo. Berkley (1897) presentó en EEUU los hallazgos necrópsicos de un enfermo miasténico, señalando una vez mas la ausencia de alteraciones histológicas de las células motoras.



Fig 5 Charcot

Oppenheim en 1899 describe un caso de miastenia gravis asociado a una tumoración mediastínica .

La asociación de Miastenia Gravis y los tumores tímicos fue hecha por primera vez por Weigert (ver fig 6) en 1901,^{2,13} al encontrar en una autopsia de una paciente con miastenia gravis un timoma, así como infiltración celular linfocítica del músculo esquelético y del miocardio, atribuyendo estos hallazgos a metástasis del timoma.

En 1905 Buzzard demuestra la existencia de alteraciones morfológicas en la unión neuromuscular de los enfermos miasténicos, señalando además la tendencia del timo a mostrarse hiperplásico.

Un nexo de unión temprano entre el timo y el músculo esquelético fue notificado por un patólogo sueco, el Dr Hammar,¹³ quien en 1905 observó que el tejido tímico de varias especies contenían células en la región medular central redondas, tallos fusiformes y estriaciones similares a las observadas en células esqueléticas. Su observación de las "células mioides" tuvo una gran importancia años más tarde en 1960, con la detección de anticuerpos en el suero de pacientes con miastenia gravis que se unían a las células mioides del timo y a las células del músculo esquelético.

A finales del S. XX la miastenia gravis ya estaba establecida como una entidad clínica.

La timectomía para el tratamiento de timoma y Miastenia Gravis fue realizada por primera vez por Blalock (ver fig7) y asociados en 1939 y 1941,^{1,2,3,4} al publicar el caso de una mujer de 21 años con remisión de una miastenia gravis generalizada después de la extirpación de un tumor tímico⁸ dado que se encontró que la glándula del timo jugaba un papel central en la patogénesis de esta enfermedad²



Fig 6 y 7
Weigert (derecha)
Blalock (izquierda)



La transmisión neuromuscular

Las bases fisiopatológicas de la miastenia gravis se establecen a partir de 1930. El farmacólogo alemán Otto Loewi, descubre en 1932 la probable transmisión del impulso nervioso en el músculo cardíaco gracias a la acción de la acetilcolina. Sir Henry Hallet Dale junto con el Dr. Feldberg (1936) demuestra la acción de esta sustancia como mediador químico a nivel de la placa neuromuscular, así como la limitación de su acción por medio de la acetilcolinesterasa y es por esas investigaciones que ambos compartieron el premio Nobel de Medicina en 1936. A partir de estas afirmaciones el Dr Dale sugirió que la debilidad muscular mostrada en la miastenia gravis era producto de una alteración de la función de la placa neuromuscular.

En 1935¹³ el Dr Lindsey demuestra la alteración en la amplitud de los potenciales de la unidad motora voluntaria , lo que le hizo llegar a la misma conclusión que el Dr Dale en cuanto a la gran participación de una alteración o un bloqueo de la transmisión neuromuscular .

En 1941, Harvey y Masland¹³ con sus estudios realizados en el Hospital Johns Hopkin aportaron un estudio objetivo para validar el diagnóstico de miastenia gravis, al mostrar que la estimulación repetitiva de un grupo muscular produce una respuesta característica de disminución progresiva del potencial de acción del grupo muscular estimulado.

Aspectos inmunológicos

La posible inclusión de la miastenia gravis en el grupo de enfermedades autoinmunes se inicio en 1956, cuando Natsuk, Osserman y Plescia observaron que los niveles de complemento sérico tenían una correlación inversa con la gravedad de la enfermedad miasténica.¹ En 1959, estos mismos investigadores, demostraron que el suero de pacientes miasténicos tenía la propiedad de lisar una extensión celular procedente del músculo sartorio de la rana.

En 1960 John Simpson²⁴ propone que la miastenia es causada por una alteración autoinmune que involucra un ataque a la placa neuromuscular, basándose en varias evidencias como son la conocida asociación de la miastenia gravis con otras enfermedades autoinmunes, las anormalidades encontradas en el tejido tímico, el curso crónico y fluctuante y la presencia de la miastenia gravis neonatal transitoria. Simpson, observó la elevada incidencia de enfermedades autoinmunes en una serie de 440 miasténicos, y postuló un mecanismo de bloqueo neuromuscular por autoinmunidad posiblemente relacionado con la existencia de anticuerpos antireceptor de la acetilcolina.

En el mismo año Strauss, Seigal y cols² demostraron la existencia de anticuerpos circulantes en el suero de enfermos con miastenia gravis. Estos anticuerpos reaccionaban específicamente en presencia de músculo estriado y eran particularmente elevados en pacientes con timoma . Posteriormente la existencia de dichos anticuerpos fue confirmada por multiples investigadores(fijación del complemento por Rule y Osserman en 1971; hemaglutinina pasiva, por Djanian, Beutner y Witebsky en 1964; reacción de precipitación, por Leng, Kornfeld, Weiner y Osserman 1969; y técnicas de inmunofluorescencia directa e indirecta por Strauss , Siegal , Hsu y cols en 1960). La presencia de anticuerpos anti-músculo en la miastenia gravis se interpreta como un fenómeno de autoinmunidad.

En 1964 por medio de técnicas de histoinmunología y con ayuda de microscopios de luz ultravioleta y luz polarizada, Strauss, Deutch y Hsu en 1961 localizaron en las fibras musculares el lugar donde acontece la reacción antígeno anticuerpo, exactamente al nivel de las porciones laterales de las bandas "A" que contienen el complejo actina-miosina-ATP con el determinante activo antigénico.

Los estudios de inmunidad celular³³ (Namba, Arimori y Grob, 1969) el conocimiento del timo como glándula productora de linfocitos de gran importancia en los fenómenos de inmunocompetencia (Goldstein y Mackay, 1969) y la posible acción de la timina como sustancia bloqueante de la transmisión en la placa motriz (Goldstein y Mangaro;1971), constituyen algunos estudios básicos en relación con la patogenia de la miastenia gravis. A pesar de los importantes avances persistía la duda sobre el lugar exacto del defecto de la unión neuromuscular. Un intenso debate enfrentó la teoría presináptica y la postsináptica hasta que Frambrough y cols¹³ mediante el uso de I-125 alfabungarotoxina determinaron que el número de receptores de acetilcolina de la placa neuromuscular estaba disminuido en los pacientes miasténicos frente a un grupo control. De este modo se estableció que una reducción en el número de receptores de acetilcolina funcionales en la membrana postsináptica contribuía a las anomalías fisiológicas de la miastenia gravis.

En 1973 Parick y Lindstrom² en el Salk Institute estudiaron el efecto de la inyección en conejos de receptores altamente purificados del órgano eléctrico del *Electroforus electricus* observando una respuesta de producción de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. Después de la segunda inyección de antígeno purificado, el animal desarrollaba una parálisis flácida, además de un electromiograma (EMG) anormal característico de bloqueo neuromuscular. El tratamiento mediante drogas anticolinesterásicas corregía la parálisis y fatiga observada en el electromiograma. Estos autores llegaron a la conclusión de que la inyección de receptores de acetilcolina eliminaba la tolerancia del conejo con sus receptores de acetilcolina,⁴³ y que el resultado de la reacción antígeno-anticuerpo era un bloqueo neuromuscular.³⁶ Este experimento sirvió para rescatar la antigua hipótesis formulada por Simpson reforzando la idea de que la miastenia gravis era un proceso autoinmune.

La reproducción de los síntomas miasténicos en animales de experimentación, al inocularles suero de pacientes miasténicos, puso de manifiesto la importancia del mecanismo humoral en el desarrollo de la enfermedad, al menos en la mayoría de sus formas. Toyka y cols en 1977¹³ utilizando un modelo de transferencia pasiva a ratones lograron reproducir los hallazgos clínicos y diagnósticos de la miastenia gravis. A partir de este modelo se pudo repetir en una gran variedad de especies animales estos experimentos reproduciéndose los resultados.

Hertel¹³ y cols en 1979 publicaron los resultados obtenidos en el tratamiento de estos enfermos mediante azatioprina y Dau¹³ en el mismo año, los suyos mediante el uso de la plasmaféresis. El objetivo común de ambos procedimientos terapéuticos era disminuir el número de anticuerpos circulantes mejorando los síntomas de la enfermedad.³⁷

FISIOPATOLOGIA

Para entender la fisiopatología de la miastenia gravis es básico recordar las estructuras básicas y mecanismos funcionales involucrados en la transmisión neuromuscular.

La unión o placa neuromuscular (ver fig 8) se compone de dos partes principales, el compartimiento presináptico formado por la terminal nerviosa motora y el comportamiento postsináptico formado por los pliegues y placa motora. Estos dos compartimientos están separados entre si por la hendidura sináptica (40-50 nm).⁵¹ Algunas características de esta terminal son la gran cantidad de vesículas sinápticas y mitocondrias existentes así como la ausencia de ribosomas y de retículo endoplásmico rugoso.

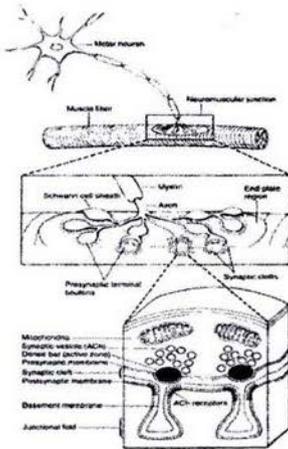


Fig 8 union neuromuscular

En la membrana presináptica se localizan las llamadas zonas activas, que son zonas con gran cantidad de vesículas que se sitúan en áreas electrodensas y que constituyen los lugares donde es liberado el neurotransmisor. Estas zonas activas consisten en distribuciones paralelas de varias partículas que representan los canales de calcio dependientes de voltaje muy importantes en el proceso de neurotransmisión.⁵⁴

Las vesículas sinápticas almacenan acetilcolina (ACh) después de su síntesis a partir de la colina y acetil-CoA gracias a la acción de la acetilcolinesterasa.⁵⁶ Cada vesícula contiene aproximadamente un quantum de ACh que corresponde aproximadamente a 10^4 moléculas.

En la membrana postsináptica se localizan los pliegues, una estructura que sirve como receptáculo para la terminal nerviosa motora. En dichos pliegues se sitúan unas partículas intramembranas que se han identificado como receptores de acetilcolina (ACh-R) y cuya densidad es aproximadamente de 10,000 por Mm^{13} .

El receptor de acetilcolina (ACh-R)⁴⁵ es una proteína alostérica formada por cinco subunidades (alfa, beta y delta). Esta configuración cambia en la forma adulta, reemplazándose la subunidad gamma por la subunidad epsilon, que le confiere propiedades cinéticas más rápidas en relación con el canal iónico situado en la parte central del receptor. En la parte inferior de los pliegues se sitúa la acetilcolinesterasa, en unión de la lamina basal.⁴³

La cantidad de acetilcolina almacenada en una vesícula sináptica es de aproximadamente 5,000 a 20,000 moléculas.⁴⁶ Esta cantidad de acetilcolina representa un quantum de ACh. Cada ocasión en que se libera un quantum de ACh en la hendidura sináptica, aprox 1000 a 2000 receptores de ACh se abren espontáneamente (dos moléculas de ACh se unen a cada ACh-R), esto da como resultado una pequeña corriente llamada corriente miniatura de la placa terminal que a su vez produce una despolarización en la placa terminal llamada potencial miniatura de placa terminal (MEPP).

La llegada de un potencial de acción a la placa terminal produce una despolarización momentánea en la placa terminal, lo cual abre los canales de calcio dependientes de voltaje. Esta apertura de los canales produce una liberación y concentración de calcio en la terminal nerviosa, que mediante un mecanismo no entendido hasta la fecha, precipita la liberación de un gran número de vesículas o cuantos de Ach en la hendidura sináptica (aprox 400 cuantos).⁴⁷ Así la corriente generada en la membrana postsináptica por la liberación de estos cuantos de Ach representa la corriente de la placa terminal. Esta corriente mayor produce una despolarización transitoria en la placa terminal llamada potencial de placa terminal que es lo suficientemente potente como para producir la activación de canales de calcio colindantes e iniciar la propagación de un potencial de acción en una fibra muscular. El número de cuantos que producen un potencial de placa terminal constituye el contenido cuántico.

El contenido cuántico de cada potencial de placa terminal es muy variable y depende de múltiples factores que incluyen la especie, el contenido de calcio extracelular y la madurez de la hendidura sináptica. En uniones neuromusculares inmaduras o en presencia de concentraciones bajas de calcio, el contenido cuántico es bajo y las amplitudes del potencial de placa terminal fluctúan siguiendo la predicción de Poisson, en contraste, en las uniones maduras o en altas concentraciones de calcio este número es alto y las amplitudes de los potenciales de placa terminal siguen predicciones binomiales. Así, si la concentración de calcio del líquido extracelular se reduce o si aumenta la concentración de magnesio aumenta esta transmisión de potencial fallara¹³. También existe evidencia de que los canales de calcio son regulados por nucleótidos cíclicos y que algunos agentes como son el fluor, la teofilina, la prostaglandina E y el verapamil pueden inhibir la transmisión neuromuscular.¹³

No todas las vesículas sinápticas de una terminal nerviosa, que pueden llegar a ser miles, están listas para ser liberadas en cada estímulo.⁴³ Solamente aquellas que están situadas en las zonas activas pueden serlo. Estas vesículas que están preparadas son los cuantos disponibles para la liberación inmediata. Se sabe además que la cantidad disponible liberada depende del tamaño de terminal nerviosa y del número de vesículas situadas en las zonas activas. Se han descrito mecanismos facilitadores que resultan en un incremento transitorio de los potenciales de acción de placa terminal después de la estimulación tetánica, como son la facilitación, aumentación y potenciación que son probablemente debidas a un incremento del calcio residual de la placa terminal.¹³

La unión neuromuscular en la Miastenia Gravis

El mayor avance en el estudio de los mecanismos responsables de la alteración en la transmisión neuromuscular en la miastenia gravis fue dado por la utilización de la 125 Ia-Bungarotoxina, que es la forma radioactiva de una toxina de serpiente que se une irreversiblemente a la AchR.⁴³ En los primeros estudios se pudo comprobar que los pacientes afectados de miastenia gravis mostraban una unión de la toxina marcada de solo un 11 a 30%, en comparación con los adultos no afectados de miastenia gravis.² En estos experimentos se demostró claramente que en la miastenia gravis hay una clara reducción del número de AchR y que esta reducción es producto de un ataque autoinmune.

Posteriormente se evidenciaron los diferentes mecanismos por los que los anticuerpos reducen el número de AchR en los pliegues de unión:⁴³ 1) incremento en el recambio de

los AchR, 2) bloqueo de los canales iónicos y 3) lisis mediada por complemento de los pliegues de unión.

Estudios experimentales evidencian que la IgG de pacientes con miastenia gravis aceleran la degradación de receptores de Ach en cultivos musculares. Este efecto resulta de la unión de la inmunoglobulina miastenia con los receptores, ya que los fragmentos Fab de pacientes miasténicos no aceleran por sí mismos el grado de degradación de receptores.¹³ El primer evento después de la exposición de tejido muscular a IgG de pacientes con miastenia gravis es la agregación de receptores de Ach en cúmulos. Este suceso es seguido por la internalización de receptores por endocitosis y completado por la digestión de estos receptores por el sistema enzimático lisosómico.

La destrucción mediada por el complemento de la placa terminal es otro importante efecto patogénico de los anticuerpos en la miastenia. De hecho la disminución del complemento constituyó uno de los primeros descubrimientos que indujeron a la creación de la hipótesis autoinmune de la miastenia gravis.¹³ En los pacientes con miastenia gravis hay depósito de C3 y C9 en las uniones neuromusculares dañadas en concentraciones directamente proporcionales al grado de lesión de estas. Sin embargo en un estudio reciente también se han encontrado depósitos de C3 y C9 en las uniones musculares indemnes de músculos periféricos en pacientes con miastenia gravis puramente ocular, por lo que parece que los depósitos de complemento no implican necesariamente una destrucción de las membranas de placa terminal.

Es ampliamente conocida la quimiotaxis ejercida por el complemento. Como regla general se encuentra asociada una infiltración celular inflamatoria. La miastenia gravis no es una excepción a la regla. Pascuzzi y Masselli,¹³ evidenciaron infiltración por células inflamatorias, mononucleares, en las placas terminales de pacientes con miastenia gravis. Estas células inflamatorias son la consecuencia final de la destrucción de las membranas mediadas por complemento. En la mayoría de los músculos miasténicos existen procesos de denervación compensados con episodios de reinervación.

Resumiendo podemos condensar el proceso patogénico de las miastenia gravis en 3 fases principales:

- 1) los autoanticuerpos se unen a los epitopes localizados en las subunidades de los receptores de acetilcolina, y el número de estos receptores disminuye debido al entrecruzamiento de y a una alteración del recambio de receptores. Los factores del complemento se unen a la unión neuromuscular sin que ocurra la destrucción de la placa terminal. A este nivel se observan cambios electrofisiológicos como son la disminución de la amplitud de los EPP y los MEPP, aunque no existe una alteración significativa de la transmisión neuromuscular y no hay síntomas por el gran factor de seguridad que existe en la placa terminal.
- 2) En la segunda fase se produce daño a la placa neuromuscular mediado por complemento y la infiltración celular. La amplitud de los EPP y MEPP se reducen de forma significativa así como el contenido cuántico. En esta etapa la neurotransmisión falla y los síntomas de debilidad y fatiga aparecen.
- 3) En la fase final desaparece la infiltración celular y la estructura de la placa terminal sufre los cambios de simplificación. Los MEPP se reducen a su mínima expresión, apenas perceptible con técnica de microelectrodos. Es entonces cuando surgen los cambios de denervación y reinervación, siendo el contenido cuántico

variable (disminuido y/o aumentado según la afección). Esta fase corresponde a la cronicidad de la miastenia gravis.

Todos estos aspectos se resumen en la tabla siguiente como proponen Drachman³⁷ y McIntosh.

-
- 1.- pérdida de los Ach-R por mecanismo mediado por anticuerpos.
 - a) Endocitosis acelerada por Ach-R
 - b) Bloqueo de los Ach-R
 - 3) Daño de membrana postsináptica,
 - 2.- La respuesta de anticuerpos contra AchR es dependiente de cels T.
 - 3.- Los Ach-R constituyen un antígeno altamente inmunogénico.
 - 4.- Las respuestas inmunes contra los Ach-R son extraordinariamente heterogéneas.
-

Tabla 1. Mecanismos patogénicos de la miastenia gravis

INMUNOPATOGENIA DE LA MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis es enfermedad autoinmune dirigida contra los receptores de acetilcolina de la unión muscular. Si bien las células T dirigen la respuesta autoinmune en la miastenia gravis, el ataque contra los receptores es llevado a cabo únicamente por autoanticuerpos anti-Ach-R, secretados por las cels B, sin la asistencia de las cels T efectoras.³⁹ Sin embargo en la sangre periférica y en el timo de pacientes con MG son fácilmente detectadas células T activadas. Los autoanticuerpos anti-AchR inducen el trastorno en la unión neuromuscular por una serie de mecanismos inmunopatológicos.⁴⁰

La MG representa un excelente modelo de enfermedad autoinmune humana. Es ampliamente aceptado que las anomalías de la unión neuromuscular que se producen en esta enfermedad son debidas a procesos mediados por anticuerpos.¹³ La MG satisface cinco criterios que definen la patogénesis de los trastornos mediados por anticuerpos, según Drachman.^{41,43}

- 1.- Presencia de anticuerpo: al menos 80 a 90% de los pacientes afectados de MG tienen anticuerpos séricos contra el receptor de la Ach, que son detectados por ensayos estándar.¹³
- 2.- Los anticuerpos interactúan con el antígeno diana, el receptor de la Ach. La presencia de IgG en la unión neuromuscular adyacente al receptor de acetilcolina ha sido demostrada en la MG.
- 3.- La transferencia pasiva de anticuerpos reproduce la enfermedad, inyecciones repetidas de IgG de pacientes enfermos, en el ratón, reproducen la clínica más característica en dichos animales.
- 4.- La inmunización con el antígeno produce un modelo de enfermedad, la inmunización de animales es capaz de reproducir aspectos fisiológicos, clínicos y diagnósticos de la MG. El modelo experimental ha sido particularmente útil para probar nuevas estrategias terapéuticas.

5.- La disminución de los niveles de anticuerpo mejora la enfermedad, en la gran mayoría de pacientes la inmunosupresión o plasmaféresis mejoran la enfermedad.

Anti-AchR y severidad de la enfermedad

La concentración en suero de los anti-AchR no se correlaciona con la severidad de la enfermedad.³⁹ Este hallazgo sugiere que los anticuerpos pueden variar en su capacidad de producir crisis miasténica. Se ha observado que la severidad de la clínica si se relaciona con la capacidad del anticuerpo de bloquear el receptor o acelerar su degradación.² Los anticuerpos de algunos pacientes tienen mas capacidad de bloqueo que de degradación, mientras que otros tienen mas capacidad de degradación que de bloqueo, estos efectos funcionales podrían estar en relación con el epítope específico del receptor de acetilcolina al cual se unen. Además de estas actividades funcionales, otras propiedades como la capacidad de fijar el complemento contribuye a su patogenicidad.⁴⁵ Por otra parte, diferencias en las uniones neuromusculares de diferentes pacientes, o mas aun, en diferentes músculos de un mismo paciente, pueden influenciar en el grado de debilidad muscular.

Miastenia gravis “anticuerpo negativa”

Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con miastenia gravis no tienen anticuerpos anti-AchR detectables mediante radioinmunoensayo.¹¹ Los autoanticuerpos son indetectables en el 60% de las formas de miastenia gravis puramente oculares y en alrededor del 10% de los pacientes con síntomas generalizados típicos (MG “seronegativas”).¹³ Si bien este grupo suele incluir a pacientes con debilidad leve localizada, hay también un subgrupo de pacientes con anticuerpos negativos que presentan debilidad leve generalizada,²³ cuya enfermedad corresponde con la miastenia gravis convencional (anticuerpos positivos) en lo que respecta a la clínica, diagnóstico y terapéutica, estos pacientes tienen anticuerpos circulantes que no se detectan mediante radioinmunoensayo. Es evidencia de esto el hecho que también la transferencia pasiva de suero de estos enfermos al ratón provoca una disminución de los receptores de la unión neuromuscular,²⁴ así como una disminución de los potenciales de membrana de la placa motora terminal. La inmunoglobulina de estos pacientes “seronegativos” se une a los receptores de acetilcolina de células musculares cultivadas, acelerando la degradación de estos receptores.¹³ Se ha visto también que la IgM de pacientes “seronegativos”²³ interfiere con el canal iónico del receptor de acetilcolina en cultivos celulares humanos.

A partir de estas afirmaciones, se puede concluir, que la denominada miastenia gravis “seronegativa” es un trastorno autoinmune mediado por anticuerpos. La imposibilidad de detectar anti AchR mediante radioinmunoensayo cuando si son ampliamente demostrados en cultivos de celulares musculares , sugiere que los anticuerpos pueden estar dirigidos contra epítopes no presentes en el extracto soluble del receptor de acetilcolina o pueden tener tan baja afinidad que no sean detectados por ensayos estándar.

ETIOLOGIA DE LA MIASTENIA GRAVIS

Al igual que en otras enfermedades autoinmunes humanas, la etiología de la miastenia gravis, y por tanto el origen de la respuesta autoinmune, continua siendo desconocido.⁷

El timo se ha implicado como posible lugar donde se origine esa respuesta autoinmune, ya que aproximadamente el 80% de los pacientes con MG presentan anormalidades tímicas (hiperplasia, timoma).⁵ Por otra parte, la timectomía produce mejoría de la enfermedad en muchos pacientes,² incluso en atrofia tímica o hiperplasia, pues se ha visto que los pacientes con timo atrofico, son capaces de secretar inmunoglobulinas así como anticuerpos para AchR in vitro Las células B y las células T del timo son mas reactivas frente al receptor de acetilcolina (AchR) que las células T o B de la sangre periférica.¹³ Además de linfocitos, el timo miasténico y el normal contienen células mioides (similares a los miotubos estriados), que llevan en su superficie receptores de acetilcolina. Las células mioides son probablemente el origen del AchR y mRNA de la subunidad alfa de los receptores que han sido hallados en los extractos tímicos.^{1,3} Dada su localización estratégica dentro del timo, rodeado por células presentadoras de antígeno y linfocitos T helper, los receptores unidos a las células mioides pueden ser particularmente vulnerables a un ataque inmune. Alteraciones en las células mioides o en los linfocitos, o bien rotura de la regulación inmunológica, pueden interferir en la tolerancia, y dar lugar a una respuesta inmune.

La posibilidad de que una infección vírica pueda desencadenar este proceso, ha sido sugerida. Estudios realizados han fallado para demostrarlo.¹⁷

La hipótesis de que la MG pueda ser comenzada por un mimetismo molecular (respuesta inmune a un agente infeccioso que presenta similitud con el AchR) también adquirió alguna relevancia. Anticuerpos obtenidos de 6 de 40 pacientes con MG se ligaban a una secuencia peptídica del virus herpes simple que es homóloga a la secuencia de la subunidad alfa del AchR.¹⁸

Factores genéticos y anormalidades de la regulación inmune pueden aumentar las probabilidades de desarrollar MG. Existe una moderada asociación entre MG y HLA-B8 y DRW3. Fuerte asociación con HLA-DQw2 es todavía controvertida.²¹

Una amplia variedad de enfermedades autoinmunes han sido comunicadas apareciendo en pacientes con MG invocándose como posible causa un defecto en la inmunoregulación y sugiriendo que la predisposición puede ser hereditaria.

TIMO Y MIASTENIA GRAVIS

La observación de que el timo se asocia a la patogenia de la miastenia gravis data de aproximadamente cien años. Oppenheim en 1899 comunico un paciente con MG y tumor coexistente en el mediastino, en ese momento el significado de la asociación no fue claro.³⁶

Lacquer y Weigert en 1901² comunican un caso de MG y timoma. Buzzard en 1905 observa la tendencia del timo a ser hiperplásico en pacientes miasténicos.

Hammar también en 1905¹ aprecia la asociación entre timo y músculo esquelético al descubrir que en la glándula tímica existen células similares a las del músculo denominadas “células mioides”. Bell en 1917 en una revisión de la literatura se percató de que la mitad de los pacientes con MG presentaban anomalías tímicas (hiperplasia o tumor).

A principios del siglo XX la ciencia médica no solo se da cuenta de la posible implicación del timo en la patogenia de la MG por las anomalías de la glándula vistas en dichos pacientes, sino también porque se observa que su extirpación en pacientes con MG a menudo lleva a una mejoría espectacular en la sintomatología miasténica.

La primera timectomía en un paciente miasténico fue realizada en 1911^{1,3} por Ferdinand Sauerbruch (ver fig 9), era una mujer joven afectada de hipertiroidismo y MG, la cirugía se realizó en un intento de tratar la condición tiroidea. Los síntomas tiroideos y miasténicos mejoraron temporalmente. Aproximadamente por la misma época Haberes realizó timectomía parcial en pacientes miasténicos, consiguiendo también mejoría temporal. Sauerbruch extirpó timomas de dos pacientes con MG en 1930,³ pero murieron en el postoperatorio de complicaciones. Blalock en 1939 comunicó la primera extirpación quirúrgica con éxito de un tumor tímico en un paciente miasténico, postoperatoriamente la paciente permaneció estable de su sintomatología miasténica durante años. Viendo la mejoría clínica en esa paciente Blalock realizó timectomía a otros pacientes con MG sin tumor tímico, así, en 1944 comunicó mejoría tras el tratamiento quirúrgico en 20 pacientes, de los cuales solo dos tenían tumor tímico.



Fig 9

A partir de estos resultados se generalizó el uso del procedimiento quirúrgico en el tratamiento de miastenia gravis.

No es hasta la década de los años 60 cuando vuelve a hacerse énfasis del supuesto papel de la glándula tímica en la patogenia de la MG, coexistiendo en esta época tres hipótesis que intentan explicar dicha relación:²

- 1.- Simpson propone que la MG es una enfermedad causada por un proceso autoinmune a nivel de la placa motora terminal y que el timo está relacionado. Se basaba en varias evidencias: la asociación con otras enfermedades autoinmunes, anomalías tímicas, curso crónico fluctuante, y la MG neonatal transitoria.
- 2.- Strauss estudió el suero de pacientes miasténicos y demuestra la presencia de anticuerpos antimúsculo esquelético, particularmente comunes en pacientes con timoma.¹³
- 3.- Goldstein propone la existencia de una “timitis”. Postula que la inflamación intratímica de origen autoinmune liberaría una hormona-like (no inmunoglobulina) que interferiría con la transmisión neuromuscular.⁴

Los anticuerpos antiAChR pueden causar MG-like o miastenia experimental autoinmune y que autoanticuerpos muy similares circulan en la sangre de pacientes con MG.

La autoinmunidad en el humano depende de la producción de autotolerancia. El timo es el órgano central en el cual se genera la autotolerancia inmunológica. Es el lugar donde los linfocitos T se multiplican y diferencian hasta alcanzar la madurez funcional y la especificidad antigénica. Además dentro del timo son eliminadas clonas de células T con potencial autoreactividad para establecer autotolerancia.³⁵

Por tanto desde un punto de vista inmunológico la asociación timo con la MG es uno de los más intrigantes y poco conocidos aspectos de esta enfermedad.

Hoy en día se ha encontrado que 70% de los pacientes tienen hiperplasia folicular linfoide, 10% tienen timoma y el 20% restante muestran atrofia tímica.³⁶

Observaciones iniciales de material de autopsias y posteriormente análisis de especímenes de timectomía indican que el timo es patológicamente anormal en 80-90% de pacientes con MG: un 65% tienen hiperplasia con centros germinales activos y un 10% tienen timoma,³⁴ y 30 a 50% de los pacientes con timoma están asociados con miastenia gravis.²

El mecanismo que inicia y mantiene la respuesta autoinmune, produciendo la pérdida de la autotolerancia, no se conoce todavía.⁴³

Hiperplasia folicular linfoide:

La hiperplasia folicular linfoide se ve frecuentemente en mujeres con un desarrollo temprano de la enfermedad, y con haplotipos HLA-B8 y DR3 positivos.³⁶ La arquitectura del timo hiperplásico está generalmente conservada, con las regiones medular y cortical bien delimitadas. Sin embargo, la medula está atestada por multitud de centros germinales que semejan la arquitectura y componentes celulares de centros germinales (CG) vistos en folículos secundarios de ganglios linfáticos de individuos sanos. Los CG se localizan sobre todo en los espacios peri vasculares, en la unión corticomedular, donde entran en contacto con la medula tímica adyacente a través de interrupciones de la membrana basal epitelial.³²

Los centros germinales intratímicos no son, sin embargo, exclusivos del timo de pacientes con MG. Han sido observados en el timo de sujetos sanos, los cuales han muerto súbitamente por un traumatismo, también se han visto en pacientes con tirotoxicosis y esclerosis múltiple.¹³

La expansión del tejido linfoide "periférico" en los espacios de la unión corticomedular coincide con atrofia del tejido de la medula tímica.³³ Las células epiteliales medulares persisten con una depleción de linfocitos locales. En comparación, los cambios en la corteza son mínimos.

Otro hallazgo anatomopatológico de crucial importancia en la MG es la presencia de células mioides en el timo.³ Son células del estroma redondeadas o alargadas, preferentemente localizadas en la medula o en la unión corticomedular. Las células mioides aparecen pronto en el desarrollo humano, precediendo la diferenciación corticomedular. Algunas células mioides tímicas pueden exhibir estriaciones bien organizadas, miosina de tipo muscular e isoformas embrionarias de receptores de acetilcolina (AChR).⁴³

Las células mioides (MC) son las únicas células tímicas que pueden expresar determinantes antigénicos (epitopes) de la región principal inmunógena del AchR. Todas estas observaciones morfológicas sostienen la hipótesis de que las células mioides pueden actuar como desencadenante primario de la respuesta autoinmune en la miastenia gravis. Las MC no solo están en el timo miasténico, también se han observado en timo normal. Las MC pueden estar ausentes en el timo atrófico de los pacientes ancianos con desarrollo tardío de MG. Estos hallazgos sugieren la probabilidad de que las MC están implicadas sobre todo en la patogénesis de la MG de comienzo temprano en individuos jóvenes y pueden ser perdidas durante el progreso de la enfermedad.

La posible relevancia de las MC en la patogenia de la MG, se sustenta también por el característico e inusual microambiente en el que se encuentran en el timo con hiperplasia folicular linfoide. En los timos de miasténicos (nunca en los timos normales) muchas de las MC están en íntimo contacto con células ínter digitadas con HLA-DR+, aunque no hay expresión del HLA-DR en la membrana de la MC. Las MC se encuentran localizadas cerca, pero raramente dentro de los centros germinales en el timo miasténico. Las MC miasténicas se encuentran embebidas en un microambiente con fuerte expresión de HLA-DR, en medio de áreas que contienen células T maduras.

• **Timoma**

Los pacientes con timoma tienden a ser mayores, y no muestran una predominancia por el género masculino o femenino ni asociación con ningún haplotipo de HLA en particular.⁴³ Aunque se han descrito numerosos tipos histológicos de timoma, los timomas corticales y los carcinomas bien diferenciados predominan. La arquitectura tímica está alterada en los pacientes con timoma.⁴⁹ Células epiteliales neoplásicas están mezcladas con timocitos, con pérdida de la definición corticomedular normal. Los centros germinales no son infrecuentes entre áreas afectadas por tumor. Las células epiteliales afectadas comúnmente pertenecen al compartimento epitelial cortical y los timocitos tienen las propiedades inmunofenotípicas de normales e inmaduros CD4+/CD8+.³⁵ Las MC se hallan raramente en los timomas pero pueden aparecer en tejido tímico residual adyacente al tumor.⁴⁵ La presencia o ausencia de MC en el remanente tímico normal no se correlaciona significativamente con MG. Por otra parte la presencia de hiperplasia folicular en el remanente tímico, es significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con MG.

TIMO Y MIASTENIA GRAVIS . ESTADO ACTUAL

Hoy en día existe una considerable evidencia circunstancial del papel del timo en la patogénesis de la miastenia gravis.³⁶ La opinión que prevalece continúa siendo que la sensibilización al receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR) ocurre en el timo con posterior diseminación a la unión neuromuscular.⁴⁶ Sin embargo, el acontecimiento o acontecimientos que llevan a la rotura en la autotolerancia desencadenando la auto sensibilización a este auto antígeno permanecen desconocidos.⁴⁷

Además de la expresión de nAChR, el timo miasténico contiene los ingredientes para una respuesta inmune dirigida contra este auto antígeno.⁴³ Esto incluye células B reactivas contra nAChR y células T reactivas contra nAChR, así como un conjunto de

citocinas que facilitarían la activación de las células B y T. Es posible que estas células después de su sensibilización, vayan desde el timo hasta el lugar de acción en la periferia. Sin embargo independientemente de su lugar de autosensibilización, es posible que las células T y B sean los principales arquitectos de la hiperplasia de centros germinales vista en timos miasténicos y que los cambios patológicos en el tejido tímico sean acontecimientos iniciales en la patogénesis de esta enfermedad.⁴⁸

Los cambios patológicos tímicos no son típicamente observados en los timos de ratones con MG experimental, aun cuando nAChR sea expresado en el timo murino. Esto sugiere que las anomalías histológicas del timo de los pacientes con miastenia gravis no son secundarias a una respuesta autoinmune originada en la periferia y posteriormente diseminada al timo.³⁶ El epitelio del timoma expresa una proteína que tiene en común ciertos epitopes con la cadena alfa del AChR, aunque no hay una similitud molecular.⁴⁶ Un modelo único de automimetismo molecular puede ser el iniciador de la miastenia asociada al timoma.

Independientemente de los mecanismos que se pueden desarrollar en el timo para dar lugar a la enfermedad miasténica, otro aspecto intrigante de la relación del timo con la enfermedad es el que se refiere a los acontecimientos que se producen después de una timectomía, para dar lugar a los efectos beneficiosos que esta produce. Es posible que después de una timectomía las células T reactivas contra el AChR no sean añadidas al "pool" de células inmunocompetentes periféricas.²³

Los títulos de anticuerpos anti AChR tienden a caer meses después de la timectomía, aun cuando la mejoría clínica precede esta reducción en algunos individuos. Esto sugiere que el timo puede influenciar la patogénesis de la enfermedad independientemente de su efecto en el mantenimiento de los títulos de anticuerpos.²⁸

A este respecto, un mecanismo elaboraría un factor humoral que actuaría en conjunción con los anti AChR en la unión neuromuscular. La hormona tímica, timopoyetina, ha sido postulada como la molécula candidata,³ aunque a raíz de un trabajo decayó el interés por la misma. Independientemente de esto, la elevada actividad de citocinas observada en el timo miasténico, la teoría de la elaboración de un factor humoral por este órgano que pueda alterar la transmisión neuromuscular, permanece como hipótesis.

EPIDEMIOLOGIA

La estimación en cuanto a la incidencia y prevalencia se basan en estudios epidemiológicos realizados en diferentes países, variando de 2 a 10.4 por 1,000,000 de habitantes respecto a la incidencia y de 25 a 142 por 1,000,000 de habitantes respecto a la prevalencia.⁷ O como lo refiere Rivner,⁹ que varía esta última en 1/10,000 o 1/50,000.

Existe un modo bifásico de distribución de la enfermedad.³ La incidencia máxima en la mujer se da en la tercera década de la vida, con una edad media de inicio situada alrededor de los 28 años³, mientras que en el hombre se produce entre la cuarta y sexta década, con una edad media de inicio alrededor de los 42 años.⁸ La enfermedad es más frecuente en la mujer que en el hombre, en una relación de 2:1 a 3:1. Esta diferencia se debe al predominio de mujeres en edades jóvenes, ya que en edades más avanzadas la distribución tiende a equilibrarse.⁹

CUADRO CLINICO

El cuadro clínico,¹⁰ se caracteriza por debilidad muscular que empeora con el ejercicio y mejora tras el reposo y constituye la característica esencial de la enfermedad. Se producen oscilaciones temporales de los síntomas y es característico que los pacientes refieran un aumento de la debilidad muscular a lo largo del día¹¹. No existe una correspondencia topográfica anatómica, ni suele acompañarse la debilidad de otros síntomas o signos neurológicos. La enfermedad se inicia de forma gradual y el momento de inicio puede ser difícil de precisar, incluso denominándose “miastenia subclínica”.⁷ Los músculos oculares pueden afectarse manifestándose como ptosis palpebral y diplopia uni o bilateral,¹⁵ La diplopia se produce por debilidad de los músculos oculomotores, con un patrón de distribución que no corresponde a ningún nervio oculomotor¹⁸. Para que la diplopia se haga manifiesta, la limitación de los movimientos oculares no debe ser simétrica ni completa. La paresia oculomotora puede ser también causa de nistagmo¹⁸. La musculatura intrínseca nunca se ve afectada.⁷ La afectación de los músculos faciales ocasiona imposibilidad para cerrar los ojos y una sonrisa muy peculiar que se produce porque los músculos retractores de los ángulos de la boca son más débiles que los elevadores. La debilidad de los músculos masticatorios crea dificultades para comer y en casos severos claudicación mandibular. Los trastornos de la fonación pueden producirse por afectación de los músculos del aparato articulatorio (labios, mandíbula, lengua y paladar blando), de los laringeos o de los respiratorios²¹. La consecuencia de todo ello es la aparición de voz nasal, disminución del tono de la voz y alteraciones en la articulación de la palabra. La disfagia ocasiona dificultades para la alimentación, regurgitación nasal, y pequeños aspirados que ocasionan ataques de tos, o aspirados mas severos que pueden desencadenar una crisis miasténica. Los músculos del cuello suelen verse afectados y de ellos más los flexores que los extensores ocasionando dificultad para flexionar la cabeza desde la posición de decúbito supino. Los músculos de las extremidades superiores tienden a afectarse con mas frecuencia que los de las inferiores, y los proximales más que los distales²¹. La debilidad de los músculos respiratorios dará lugar a disnea. La dificultad para toser puede llegar a producir acúmulo de secreciones que facilite la aparición de infecciones respiratorias, las cuales a su vez pueden desencadenar una crisis miasténica.⁷ Los músculos oculares son los más afectados en la fase inicial de la enfermedad, en un 50-62% de los pacientes; también lo son a lo largo del curso evolutivo en un 80-92%. Los faciales se afectan en un 8-12% en la fase inicial y en un 70-80% en el curso evolutivo. Los orofaríngeos en un 12-30% y 52-90%. Los cervicales en 3-4% y 78-90%. Los de las extremidades en un 8-23% y 44-90%. Finalmente, es excepcional que los músculos respiratorios se afecten en la fase inicial de la enfermedad y lo hacen en un 22-30% a lo largo del curso evolutivo.^{6,7}

FASES DE LA ENFERMEDAD

El curso de la enfermedad es variable²⁵ y no es posible predecir cuál va a ser la progresión de la enfermedad en un determinado paciente⁷. Sin embargo se ha reconocido un patrón general evolutivo en el que podrían distinguirse 3 fases consecutivas²⁵:

inicialmente una **fase activa**, que se prolongaría durante un periodo de 3 a 7 años en los que la enfermedad sería inestable. Posteriormente se iniciaría una **fase inactiva**, de estabilización, que se prolongaría a lo largo de 10 años. Finalmente se produciría una **fase de auto limitación** de la enfermedad con tendencia lenta a la mejoría. Sin embargo un 15% de los pacientes pueden tener exacerbaciones entre 10 y 25 años después de haber iniciado la enfermedad.⁷

En aquellos pacientes que se presentan inicialmente con síntomas y signos exclusivamente oculares, no es posible identificar cuáles tendrán permanentemente una forma ocular y en cuáles se producirá una generalización de los síntomas. Se sabe que en aproximadamente en 40% de los pacientes ocurre dicha generalización y que se origina dentro de los primeros 2 años de evolución en un 85% de los pacientes (Bever et al., 1980) y dentro de los 3 primeros años en un 92%.

CLASIFICACION CLINICA

La clasificación propuesta por Osserman^{7,8} sigue aceptándose, incluye los pacientes con miastenia autoinmune y la inducida por D-penicilamina, y es útil para definir los diferentes estadios de la enfermedad.

Se basa en la rapidez de la instauración de los síntomas, el grado de severidad y el patrón de distribución de los grupos musculares (Osserman y Genkins, 1971). Su principal limitación radica en que la asignación de los pacientes a un grupo u otro depende de criterios subjetivos.⁷ (Tabla 2)

GRUPO I Miastenia ocular . Las manifestaciones clínicas están limitadas a los músculos oculares , aunque puede aceptarse la extensión al orbicular de los párpados . Comprende un 15% de los pacientes.

GRUPO II A . Miastenia generalizada ligera. Generalmente de comienzo lento, a menudo ocular, se extiende gradualmente a la musculatura esquelética y bulbar y respeta los músculos respiratorios.

GRUPO II B. Miastenia generalizada moderada. El comienzo es gradual, a menudo ocular , progresando a una afección más severa de la musculatura esquelética y bulbar , pero respetando también los músculos respiratorios.

Ambos grupos IIA y IIB incluyen a la mayoría de los pacientes, 50-70%. la diferencia de ellos estriba en la afección severa de los músculos bulbares (orofaríngeos) en los pacientes del grupo IIB.

GRUPO III Miastenia aguda fulminante. De comienzo rápido con afectación generalizada que incluye los músculos respiratorios. Comprende de un 10-15% de los pacientes.

GRUPO IV. Miastenia grave tardía. Los síntomas graves, incluyendo los respiratorios, aparecen con un intervalo al menos dos años después del comienzo de los grupos I y II. Menos de un 10% de los pacientes pertenecen a este grupo.

| | |
|------------|---|
| Grupo I | Ptosis palpebral |
| Grupo II A | Debilidad generalizada y ptosis |
| Grupo IIB | Debilidad generalizada, ptosis y afección bulbar |
| Grupo III | Debilidad generalizada de comienzo rápido, y afección de músculos respiratorios |
| Grupo IV | Síntomas graves incluyendo los respiratorios aparecen al menos 2 años después del comienzo de los grupos I y II |

Tabla 2 clasificación de Osserman modificada⁷

TRATAMIENTO

Existen 4 métodos de tratamiento disponibles para pacientes con Miastenia Gravis^{26,28}:

- 1) drogas anticolinesterásicas para mejorar la transmisión neuromuscular,
- 2) inmunosupresión para disminuir la respuesta inmune
- 3) Plasmaféresis para retirar de la circulación sanguínea los autoanticuerpos
- 4) Timectomía para retirar la mayor producción de anticuerpos.^{2,4}

Existen varias teorías en relación al mecanismo de acción de la timectomía^{27,28}, una de ellas sostiene que se elimina la fuente del receptor de acetilcolina que actúa como antígeno. Las células epiteliales en timo normal muestran una notable semejanza histológica con los miocitos embrionarios por lo que se les ha llamado "células mioides," identificándose también que tienen en su superficie receptores de acetilcolina. Otro mecanismo posible³¹ relaciona la proximidad de estas células mioides con los linfocitos, los cuales son estimulados para formar anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina del músculo. Por último se ha propuesto³² que el timo podría liberar independientemente una hormona propia que contribuyese al trastorno miasténico. Aunque los mecanismos desencadenantes de la enfermedad no se conocen completamente.³

La timectomía como terapia adjunta³⁴ para miastenia gravis es ahora considerada un estándar del tratamiento, con mejores resultados en pacientes jóvenes, con corta duración de los síntomas,¹² por otra parte mejora a la mayoría de los pacientes, pues se ha demostrado en meta-análisis a largo plazo que 90% de los pacientes a los cuales se les realizó esta cirugía mejoraron y 50% de los pacientes tuvieron remisión completa¹ teniendo esto que ver con los hallazgos histopatológicos, encontrando que los pacientes con timoma tenían peor pronóstico a diferencia de los que tenían hiperplasia³⁷, la razón probable es que los primeros tienen títulos más altos de anticuerpos vs el receptor de acetilcolina que van disminuyendo lentamente después de la cirugía, sin embargo dado que también existen pacientes con hiperplasia tímica que han tenido mal pronóstico, hay que poner atención en los órganos linfáticos periféricos como el bazo y los nódulos

linfáticos, ya que pueden continuar produciendo anticuerpos y retrasar la mejoría del paciente. Por lo anterior se sugiere que en pacientes miasténicos con timoma como con hiperplasia tímica sea indicado para tratamiento quirúrgico⁴⁰. La timectomía total combinada con tratamiento médico es la estrategia terapéutica más efectiva para pacientes con Miastenia Gravis.¹

Algunos factores que afectan favorablemente los resultados de la timectomía son: una corta duración de la enfermedad con síntomas mínimos (< de 24 meses), ausencia de timoma y la presencia de hiperplasia en el timo removido, demostrando porcentajes altos de remisión significativos.³⁹ La mayoría de los autores coinciden en pronosticar mejor evolución post-timectomía en la medida que esta se realice más precozmente, sostenido en que de esta forma la agresión del fenómeno autoinmune y de las tantas veces usadas drogas anticolinesterásicas sobre la placa motora haya sido menor.³

En los pacientes timectomizados se observó que tras la cirugía alcanzaron una remisión clínica completa persistente con resultados francamente superiores en los pacientes sin timoma, siendo la tasa de supervivencia inferior en pacientes con timoma con respecto a lo no timomatosos.⁴⁹ A su vez los índices de sobrevida en los pacientes sin timoma han mostrado una pronunciada mejoría en los últimos quince años, ya que antes de 1980 la mortalidad sobrepasaba el 15% y ahora pudo reducirse a cero desde que se puso énfasis en una adecuada preparación prequirúrgica y al ajuste de la terapéutica médica pre y postoperatoria así como a la introducción de esteroides y otros inmunosupresores.⁴ A pesar de que la Miastenia Gravis sigue siendo una enfermedad discapacitante su adecuado tratamiento ofrece la posibilidad, especialmente en pacientes jóvenes, sin timoma, de alcanzar plena recuperación funcional en más de 70% de los casos.^{4,5}

REMISIONES

Ocurre en un 20-30% de pacientes no tratados⁴⁹ (Simpson, 1981; Brooke, 1986; Grob, 1983; Oosterhuis, 1989): la mayoría tienen una única remisión, aunque en algunos se han observado de 2 a 4 remisiones;⁵⁰ generalmente se producen en la fase inicial de la enfermedad. Su duración es muy variable "de meses a años" es preciso tener presente que este aspecto evolutivo de la enfermedad puede falsear el análisis de la respuesta terapéutica con determinados tipos de tratamiento, especialmente con aquellos cuya acción beneficiosa suele ser retardada, como la timectomía y determinados inmunosupresores como la azatioprina. La incidencia de remisión aumenta con el número de años después de la timectomía.⁵² La remisión completa o mejoría sustancial se debe esperar en 80% de los pacientes miasténicos sin tumores tímicos, aunque deben de pasar de 3 a 5 años antes de que los beneficios de la cirugía sean aparentes.²

MORTALIDAD

En un período comprendido entre 1934 y 1965 se observó una mortalidad de 29-37% y desde 1965 a 1984 se redujo hasta un 9-12%.⁷ Este importante descenso se debe a la utilización de corticoides a partir de los años 60 y de los inmunosupresores a partir de los 70.⁵⁷ Por otra parte el tratamiento de las crisis miasténicas en terapia intensiva con la incorporación de plasmaféresis y, más recientemente de las inmunoglobulinas ha resultado crucial para la disminución de la mortalidad.

OBJETIVO

Valorar la utilidad de realizar o no timectomía en enfermos con Miastenia Gravis.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Conocer la casuística de enfermos con miastenia gravis sin timoma.

Conocer el número de pacientes en los que se realizó timectomía.

Correlacionar el tiempo de evolución de la miastenia Gravis con el tiempo en que se realizó la timectomía.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, abierto, longitudinal y observacional cuyo objetivo fue evaluar la utilidad de la timectomía en pacientes con diagnóstico confirmado de Miastenia Gravis generalizada. Se incluyeron en este estudio 74 pacientes que fueron sometidos a timectomía en el Centro Médico 20 de Noviembre del ISSSTE en un periodo comprendido de enero 1998 hasta abril de 2005. Se revisaron los expedientes de cada uno de ellos, con el objetivo de recopilar las siguientes variables: edad, género, tiempo de evolución de la MG previo a la timectomía, las características clínicas previas y posteriores al procedimiento evaluadas a través de la clasificación clínica de Osserman, el resultado histológico del timo, complicaciones perioperatorias, y la necesidad de medicación inmunosupresora postoperatoria.

Todos los pacientes se estudiaron con el protocolo diagnóstico de MG del servicio, que comprende: identificación de los síntomas y signos típicos de la enfermedad, respuesta positiva a la prueba de edrofonio (Tensilon) y Mary Walker, anticuerpos contra receptores de acetilcolina positivos, prueba de estimulación repetitiva con decremento mayor al 10%, perfil tiroideo y perfil reumatológico. Fueron eliminados aquellos con expediente incompleto en este CMN.

El protocolo de timectomía incluyó un recambio plasmático total una semana antes de la cirugía, 12 h previas se suspende el tratamiento con piridostigmina. La timectomía fue realizada por esternotomía media. Los pacientes operados se sometieron a vigilancia en la unidad de terapia intensiva, y en promedio 24 h después de la cirugía, se procedió a su extubación. El alta hospitalaria se efectuó entre el séptimo y décimo día después de la cirugía, en la mayoría de los casos, y se realizó evaluación periódica en la consulta externa de nuestro servicio con una frecuencia trimestral, tomándose como criterios la escala de Osserman, la presencia de síntomas y signos de afección bulbar, la necesidad de fármacos inmunosupresores o bien de hospitalización por causa de la MG. Se consideró como mejoría cuando los criterios anteriores se modificaron favorablemente.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS haciendo estadística descriptiva, T de Student para variables numéricas y Chi cuadrada con pruebas de exactitud para las nominales, ANOVA en los casos necesarios.

RESULTADOS

Se incluyeron 74 pacientes, 55 eran mujeres (74.3%) y 19 (25.6%) fueron hombres (Fig 10). El rango de edad que se encontró fue de 16 a 75 años con una media de 45.44 ± 14.63 . El 79.7% de los pacientes se operaron durante los dos primeros años a partir del inicio de la enfermedad; en 28 (37.8%) pacientes hubo comorbilidad (tabla 5).

Los procedimientos de plasmaféresis no tuvieron complicaciones. Dos pacientes (2.7%) fallecieron en el postoperatorio: un hombre de 42 a consecuencia de TEP, y una mujer de 39 años por la misma causa, ambos sin otro factor de riesgo además de la cirugía mayor a la que fueron sometidos.

La Clasificación de Osserman prequirúrgico fue: IIA: 14 (18.9%), IIB :42 (56.75%), III: 8 (10.8%) , IV:10 (13.5%). El Osserman posquirúrgico fue: 0:5 (6.7%), I:15(20.27%) , IIA:37(50%), IIB :13(17.56%), III:1 (1.35%), IV:3(4%), con una $p=0.0001$. e IC 95% (fig 11, 12 y tabla 3)

Tabla 3: Número y porcentaje de pacientes por Osserman prequirúrgico y posquirúrgico.

| | Osserman PreQx | Osserman II PostQx |
|-----|----------------|--------------------|
| 0 | 0 | 5 (6.7%) |
| I | 0 | 15 (20.27%) |
| IIA | 14 (18.9%) | 37 (50%) |
| IIB | 42 (56.75%) | 13 (17.56%) |
| III | 8 (10.81%) | 01 (1.35%) |
| IV | 10 (13.51%) | 03 (4.05%) |

En el seguimiento los pacientes se clasificaron en 3 estadios: remisión (asintomáticos sin ningún tratamiento), mejoría (sin síntomas tomando piridostigmina) y sin remisión.

La remisión fue de 6.7%, mejoría de 89.18% y sin remisión 4.05% (ver fig 13 anexos). Se obtuvo un cambio favorable en el 97.88% de los enfermos que mostraron mejoría fundamentalmente en las manifestaciones bulbares, con una $p=0.001$ (tabla 4).

44 de 74 pacientes se les inició inmunosupresores, 3 de ellos con ciclofosfamida y el resto azatioprina, después de la cirugía por mala evolución evaluada con la clasificación de Osserman y mala respuesta a la piridostigmina a pesar de hacer ajustes en la misma. El tiempo promedio en que se inició este tratamiento fue al año después de la timectomía a criterio del médico que lo evaluó en la consulta.

| síntomas | | N | Rango promedio | Suma de rangos |
|---------------|----------------|----|----------------|----------------|
| BULB2 – BULB1 | Rango negativo | 1 | 21.50 | 21.50 |
| | Rango positivo | 41 | 21.50 | 881.50 |
| | Ties | 32 | | |
| | Total | 74 | | |

| | |
|-----------------------------------|---------------|
| | BULB2 - BULB1 |
| Z | -6.172 |
| Significancia estadística 2 colas | .000 |

Tabla 4 Comparación síntomas bulbares pre y posquirúrgico

| | COMORBILIDAD |
|-----------------------------|--------------|
| Diabetes Mellitus | 06 |
| Hipertensión arterial | 08 |
| Depresión mayor | 07 |
| Lupus eritematoso sistémico | 01 |
| EPOC | 02 |
| Migraña | 01 |
| Hipotiroidismo | 02 |
| Artritis reumatoide | 01 |
| | 28 pacientes |

Tabla 5: Comorbilidad en pacientes con miastenia gravis

Durante el seguimiento que varió 12-15 meses en promedio, hubo 5 defunciones 2 de ellas en el periodo perioperatorio. Las otras 3 defunciones fueron por: 1) diabetes mellitus complicada con insuficiencia renal y pie diabético, 2) EPOC, neumonía y septicemia 3) neumonía y sepsis.

El resultado histopatológico del timo fue: 5 (6.7%) timomas, hiperplasia 50 (67.5%), y timo involucionado 19(27%) (ver fig 14)

DISCUSION

Las estimaciones en cuanto a la prevalencia y a la incidencia se basan en estudios epidemiológicos realizados en diferentes países, variando enormemente de 2 a 10.4 por 1,000,000 de habitantes y de 25 a 142 por 1,000,000 de habitantes respecto a la prevalencia,⁷ o como lo refiere G.Suarez⁵⁴ con prevalencia de 5 casos por 100,000 personas. Desconocemos las estadísticas en México.

En el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Servicios de Seguridad Social para los Trabajadores del Estado, la Miastenia Gravis ocupa una de las 10 primeras causas de atención medica en la consulta externa y de hospitalización del Servicio de Neurología, siendo el único hospital de esta institución donde se realiza la timectomía, motivo por el que estos pacientes son referidos con nosotros para el procedimiento. En la literatura se ha visto que esta enfermedad aparece con mayor frecuencia en mujeres jóvenes entre la 2da y 3ra década de la vida, a partir de esta edad la incidencia es igual entre hombres y mujeres, incluso predominan los hombres en la medida que la edad de presentación va siendo mayor.^{3,8,10} Como en todas las series publicadas, en nuestro estudio predominó el sexo femenino, siendo de 74.3% y de 25.6% en hombres, con media de edad en las mujeres de 41.56 ± 12.37 , donde a diferencia de lo reportado en otros estudios la media de edad para las mujeres es entre los 28 y 33 años.^{1,7} En el sexo masculino se encontró una media de edad de 56.68 ± 14.49 .

La necesidad de reseca completamente el timo esta basada en la embriología y las bases inmunológicas de la miastenia gravis y a que los síntomas de la miastenia gravis son secundarios a la destrucción de los receptores de acetilcolina.^{11,33} Se cree que la timectomía remueve la auto sensibilización y depleta la población especifica de células T responsables de la depleción de los receptores de acetilcolina⁴³ por lo que es importante su realización en una forma oportuna.

Este estudio demuestra la utilidad de la timectomía cuando se realiza dentro de los primeros 2 años de inicio de la enfermedad como lo demuestra Bilal² y Katzberg.¹⁰ pues de nuestra población el 79.7% de los pacientes se operaron dentro de este periodo.

También se ha visto que la incidencia de remisión aumenta con el número de años después de la timectomía,^{2,8} observando que dentro de los primeros 5 años de evolución la frecuencia de remisiones de la miastenia es de un 30%^{11,33} cifra que se eleva después de los 5 años a 37% y a 47% después de los 10 años; por lo que el tiempo de seguimiento de los casos es importante, debiendo esperar de 3 a 5 años la evolución para que sean evidentes los beneficios de la cirugía^{45,49,50,51}. Debemos tener en cuenta también que los resultados de nuestros pacientes no solo tienen que ver con la timectomía, sino también con los demás métodos inmunosupresores empleados,⁸ y en nuestro caso el 59% de los pacientes recibió inmunosupresores en el postoperatorio, por lo que seria interesante poder establecer con exactitud el verdadero impacto de la timectomía en la miastenia gravis, a través de una investigación ulterior.

Al realizar comparaciones entre las series reportadas, nos encontramos con el problema derivado del concepto de remisión empleado. La mayoría de autores lo utiliza como ausencia de síntomas sin ningún tratamiento o bien con anticolinesterasicos solos o en combinación con inmunosupresores,⁹ usando nosotros el primer concepto. Quizá la serie

mas amplia es presentada por Papatestas,²⁷ con 962 pacientes timentomizados teniendo que en el 67% se encontró remisión. De acuerdo a múltiples estudios revisados, todos concluyen se debería esperar una remisión del 12.7%. en el peor de los casos .

En 1982 se publicó²³ el primer estudio prospectivo del resultado de la timentomia donde señalan que el 61% de los pacientes estaban sin enfermedad y sin ningún tratamiento considerándose esto como remisión.³ En 1983 Mulder presentó un estudio de 249 pacientes donde encontró una remisión del 51% y 87% de mejoría. En nuestro estudio, encontramos que hubo una remisión del 6.7% la cual es muy baja en relación a las series publicadas, siendo probable que este bajo resultado sea debido a que nosotros evaluamos la remisión a 2 años y nuestra definición de remisión fue muy estricta, sin embargo encontramos mejoría en el 89.1%, lo cual es superior a lo reportado en los estudios de Mulder,⁴²Olanow,⁴¹ y Hankins,⁹ que es del 75 al 85% . Esto pudiera explicarse por el uso concomitante de inmunosupresores posterior a la timentomia.

En cuanto a la mortalidad, en nuestra serie, fue de 2.7% siendo baja en relación a la reportada en otras, que va del 5.1% al 26.6%.¹ y estuvo relacionada con tromboembolia pulmonar en ambos casos. Una alternativa para disminuir este riesgo es el uso de anticoagulación profiláctica.

Otra variable que analizamos fue la mejoría posquirúrgica en la sintomatología bulbar que fue de 71.0% lo cual no se reporta en el resto de las series.

Por lo anterior consideramos que es útil continuar realizando la timentomia en el CMN 20 de Noviembre en pacientes con miastenia gravis en escala de Osserman IIA en adelante, y aunque no incluimos a pacientes con miastenia ocular, debido a que múltiples estudios sugieren que en esta etapa no es efectiva la timentomia,² Koppersmith,¹⁵ entre otros autores^{16,17} han descrito que la miastenia gravis ocular en un plazo de 2 años puede progresar a la forma generalizada, por lo que será interesante también observar la evolución de estos pacientes, y de ser así incluirlos en un futuro dentro del protocolo de timentomia como ya se esta realizando en algunos lugares.¹⁸

CONCLUSIONES :

- La timectomía produjo remisión (ausencia de síntomas sin ningún tratamiento) en 6.7% de nuestros casos., este porcentajes es bajo y habrá que reevaluar en el transcurso de los próximos años el efecto real de la timectomía como inductor de remisión.
- El mayor porcentaje de mejoría (89%) en nuestro estudio puede ser debido a la alta frecuencia de uso de inmunosupresores posterior a la timectomía. en pacientes con MG generalizada.
- La mortalidad atribuible fue del 2.7%. y estuvo relacionada con la presencia de tromboembolia pulmonar, por lo que recomendamos el uso profiláctico de anticoagulación
- El diagnóstico histopatológico más frecuente fue de hiperplasia folicular linfoide 67.5 % y la frecuencia de timoma (6.7%) fue baja a pesar encontrarse un promedio de edad mayor en nuestros pacientes al compararlo con lo reportado en diversos estudios (10 al 15%)
- La timectomía es un procedimiento útil en el tratamiento de la miastenia gravis que debe realizarse en todos los pacientes con miastenia gravis generalizada.

ANEXOS

Figura 10 SEXO

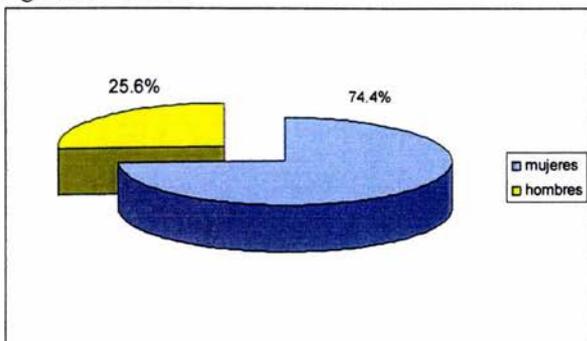


Fig 11 OSSERMAN PREQUIRURGICO

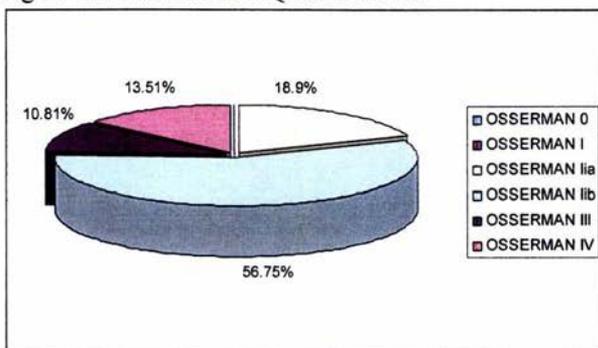


Fig 12 OSSERMAN POSTQUIRURGICO

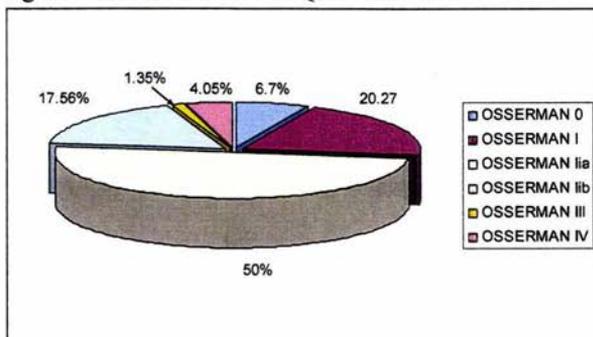


Fig 13 RESPUESTA DE LOS PACIENTES A TIMECTOMIA

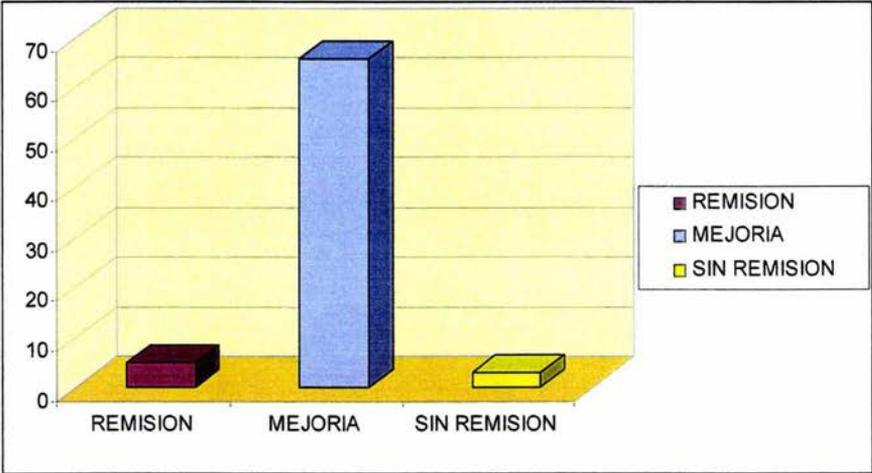
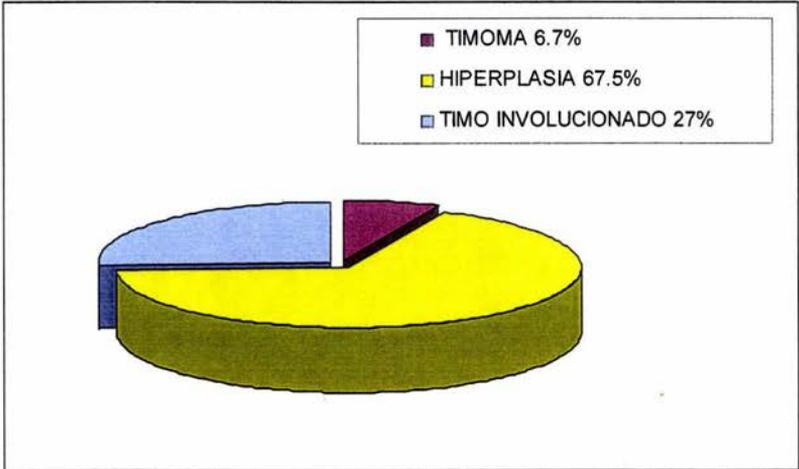


Fig 14 HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS



ESTA TESIS NO PUEDE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. Drachman DB. An Illustrated History. By John C. Keesey. John Hopkins University School of Medicine; Baltimore. 113 pp.
2. Lopez Cano Manuel. Miastenia Gravis y timoma. Factores pronosticos, Barcelona 2001, Hospital Valle de Hebron.
3. Francisco Sanchez-FASP-. Miastenia Gravis . E medicine . 2002
4. Drachman DB. 1994 Myasthenia Gravis. N Engl.J.Med 330: 1797-1810.
5. Amir Bilal, Mohammad Saleem. Thymectomy for myasthenia and thymoma: Peshawar experience of 63 cases. Original article 2004 Vol 18 N-2: 182-187.
6. Bulkley Gregory B, F.A.C.S; Bass, Kirsten N.M.D. Reilly Patrick, Drachman DB. Extended cervicomediatinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. Abril 23 1997.
7. Hans D. Katzberg, BS. Tariq Aziz, Joel Oger. In Myasthenia gravis cells from atrophic thymus secrete acetylcholine receptor antibodies. Neurology 56 February 2001.
8. Liu Wei Aol, Tong Tiu Ua, Ji Zhendong . Long term prognostic analysis of thymectomized patients with myasthenia gravis. Chi Med J 2002; 115 (2):235-237.
9. Osserman KE. Ocular myasthenia gravis. Invest Ophtalmol Vis Sci 1967;6: 227-87.
10. Rivner MH, Swift TR. Electrical testing in disorders of neuromuscular transmission. In Brown WF, Bolton CF, eds. Clinical electromyography. 2ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1993. p. 625-51.
11. Shady Awwad. Myasthenia Gravis. E medicine, Enero 2000 Pardo Nunez Armando, Ortiz Montoro Martha, Gali Navarro Zuleica. evolución post-operatoria de la timectomia. Rev Cub Med Int Emer 2002; 1 (58-61).
12. Rabinstein Alejandro, Caero Enrique, Navarro Ricardo. Supervivencia en pacientes con Miastenia Gravis después de la timectomia. análisis de 100 casos. Medicina- Vol 57 N-2 1997, 131-138.
13. Richard Sadovsky, Calhoun RF, Treating Myasthenia Gravis with thymectomy. American A. of Family Physicians, 1999;230 555-561.
14. J. Perez Neilar, A. Negrin, J.A. Llorens, A. Ferra. Timectomia en la Miastenia Gravis: evolución a largo plazo y factores pronosticos. Rev Neurol 2000;30 (9):801-806.
15. Kupersmith, Mark J. MD; Latkany, Robert MD; Homel, Peter PhD Development of Generalized Disease at 2 Years in Patients With Ocular Myasthenia Gravis. Archives of Neurology. 60(2):243-248, February 2003.
16. Bever CT, Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. Ann Neurol 1983; 14: 516-519.
17. Kupersmith MJ, Moster M, Buiyan S, Warren J, Weinberg H. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia. Arch Neurol 1996; 53:802-804.
18. Schumm F, Wietholter H, Fateh-moghadam A. Thymectomy in myasthenia with ocular symptoms. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985; 48 :332-337.
19. Rowland LP. Progressive external ophthalmoplegia and ocular myopathies. Handbook of clinical neurology 1992;18:287-329.
20. B. Casanova-Estruch. análisis de los resultados de la timectomia a largo plazo en el control de la Miastenia Gravis. Rev Neurol 1998;26 (152): 567-572.
21. Lawrence E. Stern, MD, Michael S. Nussbaum, MD, John Quinlan. Long-term evaluation of extended thymectomy with anterior mediastinal dissection for Myasthenia Gravis. Surgery Oct 2001 .Vol 130, N- 4. 774-778.
22. Torpy, Janet M. MD, Writer; Glass, Tiffany J. MA, Illustrator; Glass, Richard M. MD. Myasthenia Gravis JAMA. 293(15):1940, April 20, 2005.
23. Soliven BC, Lage JG, Penn AS. Seronegative myasthenia . neurology 1988; 38:514-517.
24. Illal. Prat C, Juarez C. Autoanticuerpos en la miastenia gravis: su valor en la clinica. Diez Tejedor E. ed Miastenia gravis y síndromes miastenicos. Cursos de formación continuada. Sociedad Española de Neurología 1995. p 83-92.

25. Larske DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*. 1990;40:1828-1829
26. Pruitt, J. Ned II MD; Swift, Thomas R. MD Therapies for Disorders of the Neuromuscular Junction. *Archives of Neurology*. 59(5):739-742, May 2002
27. Rowland LP Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:644-659.
28. Katariya, Kushagra MD *; Ruiz, Jose; Thurer, Richard J MD; Bolooki, Hooshang MD. Thymectomy for myasthenia gravis: A retrospective review. *Chest*. 118(4) Supplement:208S, October 2000.
29. Drachman DB. Myasthenia Gravis. *Current Therapy in neurologic disease* 4 ed. St. Louis ; Mosby Year book, 1993; p 379-384.
30. Venuta, F.; Rendina, E.A.; De Giacomo, T.; Ciccone, A.M.; Rocca, G. Della; Antonini, G.; Guarino, E.; Ricci, C.; Coloni, G.F. Thymectomy for myasthenia gravis: prognostic factors and long term follow-up. *British Journal of Surgery - Supplement*. 85 Supplement 2:99, July 1998.
31. Furak, J.; Trojan, I.; Szoke, T. Surgical treatment of myasthenia gravis: our experience based on 67 cases. *British Journal of Surgery - Supplement*. 85 Espin, E.; Ponseti, J.M.; Sanchez, J.L.; Vicens, C.; Armengol, M. Value of rethymectomy in myasthenia gravis. *British Journal of Surgery - Supplement*. 85 Supplement 2:56, July 1998. Supplement 2:57, July 1998.
32. Kollar, S.; Kiss, S. Sz.; Szentkereszty, Sz. Value of thymectomy for myasthenia gravis. *British Journal of Surgery - Supplement*. 85 Supplement 2:97, July 1998 Calhoun, Royce F. MD *; Ritter, Jon H. MD +; Guthrie, Tracey J. RN *; Pestronk, Alan MD ++; Meyers, Bryan F. MD *; Patterson, G. Alexander MD *; Pohl, Mary S. RN *; Cooper, Joel D. MD * Results of Transcervical Thymectomy for Myasthenia Gravis in 100 Consecutive Patients. *Annals of Surgery*. 230(4):555, October 1999.
33. Rogers, B Carter MD; Lewis, Joseph W Jr, MD; Elias, Stanton B MD Role of thymectomy in the treatment of Myasthenia Gravis. *Chest*. 112(3) Supplement Bulkley, Gregory B. M.D., F.A.C.S. *; Bass, Kirsten N. M.D. *; Stephenson, G. Robert M.D. *; Diener-West, Marie Ph.D. +; George, Simeon *; Reilly, Patrick A. M.D. *; Baker, R. Robinson M.D. *; Drachman, Daniel B. M.D. ++ Extended Cervicomediastinal Thymectomy in the Integrated Management of Myasthenia Gravis. *Annals of Surgery*. 226(3):324-335, September 1997. 3:152S, September 1997
34. Berrih-Aknin S. Morel E. Raimond F. The role of thymus in myasthenia Gravis. Immunohistological and immunological studies in 115 cases. *Ann.NY Acad Sci* 1987;505: 50-70.
35. Ponseti, J.M.; Espin, E.; Sanchez, J.L.; Vicens, C.; Fort, J.M.; Armengol, M. Thymectomy in 330 patients with myasthenia gravis evaluation of prognostic factors. *British Journal of Surgery - SBusch, Christoph M.D. *; Machens, Andreas M.D. *; Pichlmeier, Uwe Ph.D. +; Emskotter, Thomas M.D. ++; Izbicki, Jacob R. M.D. * Long-Term Outcome and Quality of Life After Thymectomy for Myasthenia Gravis. Annals of Surgery*. 224(2):225-232, August 1996. Supplement. 84 Supplement 2:151, June 1997.
36. Nicolau S, Muller NL, Li DK, Oger J. Thymus in myasthenia gravis: comparison of CT and pathologic findings and clinical outcome after thymectomy. *Radiology* 1996; 201; 471-474.
37. Yoshikawa H. Lennon VA. Acetylcholine receptor autoantibody secretion by thymocytes. Relationship to myasthenia gravis. *Neurology* 1997;49:562-567.
38. Papatestas AF, Apert LI, Osserman KE. Studies in myasthenia gravis : Effects of thymectomy. *Am. J. Med* 1971;50 ; 465-473.
39. Blalock A.Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia Gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939;110:544-59.
40. Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE. The value of thymectomy in myasthenia Gravis. A computed-assisted matched study. *Ann Surg* 1976;184:453-458.
41. McQuillen MP, Leone MG: Thymectomy revisited. *Neurology* 1977;12: 1103-1106.
42. Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia Gravis. *Neurology* 1990;40 1828-1829.
43. Patrick J. Lindstrom Autoimmune response to acetylcholine receptors. *Science* 1973;180: 871-872.

44. Appel SH, Almon RR, Levy NR. Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis . N Engl J Med 1975; 293:760-761.
45. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S Duane. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis.
46. Mittag T, Kornfeld P, Tornay A, Detection of acetylcholine receptor factors in serum and thymus from patients with myasthenia gravis. N.Eng. J.Med 1976 ;294:691-694.
47. Drachman D.B. 1990. How to recognize an antibody-mediated autoimmune disease: criteria. Res.Publ.Assoc. Res. Nerv.Ment dis. 68:183-186.
48. Drachman DB. Autonomic "myasthenia": The case for an autoimmune pathogenesis. J. Clin.Invest. Marzo 2003; 111(6):797-799.
49. Durelli L. Maggi G. Cassadio C, Ferri R, Actuarial analysis of the occurrence of remissions a following thymectomy for myasthenia in 400 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 406-411
50. Beggi E, Antozzi C, Battocchi AP Prognosis of myasthenia aGravis: a multicenter follow up study of 844 . J Neurol Sci 1991; 106:213-220.
51. Maggi C. Cassadio C, Cavallo A. Mollinatti Thymectomy in myasthenia Gravis , Results of 662 cases operated upon 15 years . Eur J cardiothoracic Surg 1989;3: 504-511.
52. Olanow CW,Weschler AS, Sirotkin-Roses M. Stajich J. Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1987;505:595-606.
53. Mulder D, Graves M, Herman C. Thymectomy for myasthenia Gravis : recent observations and comparisons with past experience . Ann Thoracic surgery 1989;48: 551-555.
54. G. Suarez, Miasthenia Gravis: Diagnostico y tratamiento . Dpto de Neurologia. Mayo Clinic. Rochester, Minnesota, EE UU.
55. Masaoka A. Yamakawu Y. Nihua, et al. Extended Thymectomy for myasthenia gravis patients: 20 years review. Ann Thorac Surg 1996; 62: 853-9.
56. Jaretzki A, Penn AS, Younged DS. Maximal Thymectomy for myasthenia Gravis. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95: 747-57
57. Lindberg C, Anderson D, Larsson et al. Remission rate after thymectomy in miasthenia gravis when the bias inmunosupresive therapy is eliminated. Acta Neurol Scand 1992; 86:323-8