



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

"Experiencia de 10 Años de Timectomía Trans-Esternal versus Timectomía Trans-Cervical para el manejo de Miastenia Gravis"

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA
DRA. LIZETH LUNA VARGAS

TUTOR DE TESIS
DR. MIGUEL F. HERRERA

CIUDAD DE MÉXICO 2019



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.

INDICE

| | |
|---|-----------|
| 1.- Resumen..... | 3 |
| 2.- Antecedentes..... | 4 |
| 3.- Marco teórico..... | 7 |
| 4.- Planteamiento del problema..... | 8 |
| a) Justificación..... | 8 |
| b) Pregunta de investigación..... | 9 |
| c) Objetivo general..... | 9 |
| d) Objetivos específicos..... | 9 |
| d) Hipótesis..... | 9 |
| 5.- Metodología de la investigación..... | 10 |
| a) Criterios de inclusión..... | 10 |
| b) Criterios de exclusión..... | 10 |
| 6.- Diseño metodológico..... | 10 |
| 7.- Definición de variables..... | 13 |
| 8.- Análisis estadístico..... | 15 |
| 9.- Consideraciones éticas..... | 15 |
| 10.- Resultados..... | 16 |
| 11.- Discusión..... | 18 |
| 12.- Conclusión..... | 20 |
| 13.- Referencias..... | 21 |
| 14.- Anexos..... | 25 |

1.- RESUMEN

Marco teórico: Existe un debate constante acerca del abordaje ideal para timentomías en pacientes con miastenia gravis no asociada a timoma. Las cifras de remisión completa de la enfermedad y la frecuencia de complicaciones presentes con cada una de las técnicas varían dependiendo los estudios reportados.

Objetivo: Comparar las complicaciones post operatorias de aquellos pacientes que fueron sometidos a timentomía transcervical (TTC) versus timentomía transesternal (TTE) en un estudio aleatorizado con un seguimiento a 10 años.

Lugar de realización del estudio: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

Fecha en que se llevó a cabo el estudio: 1993 – 2003 con extensión del seguimiento a 2017

Resultados: 100 pacientes fueron incluidos en el estudio, 50 pacientes fueron aleatorizados para timentomía trans-esternal y 50 para timentomía trans-cervical. No hubo mortalidad post operatoria en ninguno de los dos grupos. Se registraron 3 pacientes en el grupo de TTC (7.5%) con complicaciones; todas se resolvieron de manera exitosa, 6 pacientes en el grupo de TTE (15%) presentaron complicaciones.

La media de seguimiento fue de 10 años (rango del 1-14). Después de 10 años de seguimiento la remisión clínica completa se logró en 8 pacientes (21.6%) del grupo de TTC y en 20 pacientes (55.5%) del grupo de TTE.

Conclusión: Esta revisión muestra que la timectomía trans-cervical y trans-esternal para el tratamiento de la MG es seguro y efectivo en el alivio de los síntomas de la enfermedad. En el caso particular de la timectomía trans-esternal hay mayor número de pacientes con remisión completa a largo plazo y con mayor número de complicaciones postquirúrgicas.

2.- ANTECEDENTES

Definición

La miastenia gravis es un trastorno autoinmune de la transmisión neuromuscular que involucra la producción de autoanticuerpos dirigidos contra receptores músculoesqueléticos, en la gran mayoría de los casos de acetilcolina, pero en algunos otros, componentes no acetilcolina de la placa muscular posináptica, como el receptor músculo- específico tirosina cinasa (MuSK).¹

Epidemiología

La miastenia gravis es un padecimiento con baja frecuencia en la población, aunque la prevalencia ha aumentado quizá debido a la mejoría en el diagnóstico de la enfermedad y el aumento de la longevidad de la población.

En Estados Unidos la prevalencia de miastenia gravis es aproximadamente de 20 casos por cada 100,000 habitantes. La incidencia varía ampliamente de 1.7 a 10.4 por millón, dependiendo del lugar del reporte.

Los síntomas pueden empezar a cualquier edad, con un pico en mujeres en la segunda y tercera décadas de la vida, mientras que el pico en varones ocurre en la quinta y sexta décadas.²

Etiología y fisiopatología

Se desconoce el origen preciso de la respuesta autoinmune en la miastenia gravis, pero las anomalías en el timo (hiperplasia y neoplasia) juegan un papel importante en los pacientes con anticuerpos anti-receptores de acetilcolina, además de cierta predisposición genética. La unión neuromuscular tiene tres componentes básicos: 1) el nervio presináptico, donde se sintetiza la acetilcolina, almacena y libera; 2) el espacio sináptico y 3) la membrana muscular postsináptica, que contiene los receptores de acetilcolina y la enzima acetilcolinesterasa. En la miastenia gravis, la pérdida de los receptores de acetilcolina funcionales da como resultado la disminución de la amplitud de la placa terminal que cae debajo del umbral requerido para la generación del potencial de acción de la fibra muscular durante las despolarizaciones nerviosas repetitivas, dando como resultado una falla en la transmisión neuromuscular. La heterogeneidad biológica y clínica de la miastenia gravis parece correlacionarse con marcadores genéticos. Los hallazgos más consistentes son la asociación de HLA-DR3 y alelos B88 con la miastenia gravis de inicio temprano e hiperplasia de timo. No se han encontrado vínculos genéticos claros para la miastenia gravis, con timoma, pero los pacientes con timoma y perfiles

genéticos particulares tienen mayor riesgo de padecer miastenia gravis. También se ha encontrado una asociación entre DR14-DQ5 y pacientes con autoanticuerpos anti-MuSK.³

Manifestaciones clínicas

La característica de la miastenia gravis es la presencia de fatiga progresiva. Los pacientes advierten que su debilidad fluctúa, empeorando con la actividad y mejorando con el reposo. La debilidad ocular es la manifestación inicial más común, la padece 50% de los pacientes (25% en forma inicial con diplopía y 25% con ptosis); la progresión hacia la debilidad generalizada en estos casos suele ocurrir en el transcurso de los años posteriores al inicio de la enfermedad. Los síntomas de presentación son bulbares (disartria o disfagia) en 10% de los casos, debilidad en las piernas (trastorno de la marcha) en 10% y debilidad generalizada en 10%. La insuficiencia respiratoria es el síntoma de presentación en 1% de los casos.³

Tratamiento

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la miastenia gravis puede dividirse en: 1) **sintomático**, que incluye básicamente a los inhibidores de colinesterasa, 2) **terapia a corto plazo** (plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa), y 3) **terapia a largo plazo** (prednisona, azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida, rituximab).³

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico consiste en realizar timectomía, la cual se puede llevar a cabo con técnica trans-cervical, trans-esternal o con técnica video asistida.

3.- MARCO TEÓRICO

Los primeros reportes de timectomía para el manejo de miastenia gravis (MG) fueron descritos por Sauerbruch en 1913⁴ en estos casos se observó una mejoría parcial, sin lograr la remisión de la enfermedad. Los estudios posteriores de Sauerbruch y Von Haberer tampoco mostraron el éxito esperado.⁵ No fue hasta 1939 cuando Blalock⁶ reportó el primer procedimiento exitoso. La remisión completa de la MG se reportó posterior a sesiones de radioterapia y resección quirúrgica de un timoma, desde ese momento la timectomía se consideró uno de los estándares de tratamiento para miastenia gravis en conjunto con la terapia inmunosupresora.⁷

Estudios retrospectivos han mostrado mejoría de los síntomas de la miastenia gravis en un 60-100% de los pacientes y remisión completa (libre de terapia farmacológica) en un 17-50% de los pacientes.⁸⁻²⁵

La timectomía se ha propuesto tanto para pacientes con timoma como para pacientes con MG no asociada a timoma. Se considera un tratamiento efectivo debido a que cuando se reseca la glándula involucra la erradicación de células – B secretoras de anticuerpos, la fuente de una estimulación continua de anticuerpos.²⁶

Un estudio multicéntrico aleatorizado, comparó la timectomía y prednisona con únicamente tratamiento médico con prednisona para el manejo de miastenia gravis para probar la superioridad de la timectomía sobre el tratamiento médico, el estudio

concluyó que la timectomía mejora los desenlaces en un periodo de 3 años en aquellos pacientes que padecen miastenia gravis no asociada a timoma.²⁷

Existen diversas técnicas para la resección del timo. Uno de los abordajes más comunes son a través del cuello (timectomía trans-cervical) y a través del tórax (timectomía trans-esternal).⁸ Avances recientes han hecho posible que en la actualidad también exista un método de mínima invasión por cirugía toracoscópica.²⁸

Estas opciones quirúrgicas han llevado a debate acerca de cual es la técnica que ofrece los mejores resultados. Los desenlaces y el número de complicaciones en los distintos procedimientos son altamente variables entre los estudios que muestra la literatura.

El objetivo de este estudio fue analizar de forma comparativa los resultados a largo plazo y las complicaciones post operatorias de aquellos pacientes que fueron sometidos a timectomía transcervical (TCT) y timectomía transesternal (TST) en un estudio aleatorizado con un seguimiento a 10 años.

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Justificación

El tratamiento de la miastenia gravis consiste en manejo médico y tratamiento quirúrgico, con resección del timo. Existen diversas técnicas quirúrgicas para la resección, la importancia de este estudio radica en la observación a largo plazo de la técnica que ofrece los mejores resultados con respecto a remisión clínica de la enfermedad y evaluación de la técnica con menor número de complicaciones postoperatorias.

Pregunta de investigación

Se realizó la siguiente pregunta de investigación:

¿Comparando la Tinectomía Trans-cervical vs la Tinectomía Trans-esternal, cual ofrece menor número de complicaciones postoperatorias y remisión clínica de la enfermedad?

OBJETIVO GENERAL

Analizar de forma comparativa los resultados a largo plazo y las complicaciones post operatorias de aquellos pacientes que fueron sometidos a Tinectomía Transcervical (TTC) y Tinectomía Transesternal (TTE) en un estudio aleatorizado con un seguimiento a 10 años.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los resultados terapéuticos a largo plazo (10 años) de ambas técnicas quirúrgicas.
- Describir los diferentes hallazgos histopatológicos detectados en cada paciente.

HIPÓTESIS

H0.- No existe diferencia en el número de complicaciones post-operatorias al comparar dos técnicas quirúrgicas (Trans-cervical vs Transesternal).

HA.- Existe diferencia en el número de complicaciones post-operatorias al comparar dos técnicas quirúrgicas (Trans-cervical vs Transesternal).

5.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

SELECCIÓN DE MUESTRA

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años de edad.

Criterios de exclusión

- Quienes no toleren tratamiento quirúrgico para miastenia gravis
- Mujeres embarazadas.

Tamaño de la muestra

Se aleatorizó un grupo de 100 pacientes (50 pacientes del grupo transesternal y 50 pacientes del grupo transcervical) con miastenia gravis, este grupo se determinó utilizando un software para su cálculo (Power and Precision, Biostat, Englewood. NJ).

6.- DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado.

Aleatorización

Todos los pacientes incluidos en el protocolo se aleatorizaron utilizando un sobre cerrado con una tarjeta en su interior que mencionaba la técnica quirúrgica que se emplearía. Se aleatorizó conforme se fue realizando el diagnóstico.

Abordaje preoperatorio

El diagnóstico se realizó utilizando los criterios clínicos de la MGFA, sumado a la presencia de anticuerpos positivos, cuando los anticuerpos eran negativos, se realizó una prueba de estimulación nerviosa repetitiva, sólo en pacientes seleccionados se llegó a utilizar la prueba con Edrofonio. Una vez era confirmado el diagnóstico la enfermedad era clasificada acorde a los criterios de la MGFA.³³ A todos los pacientes se les realizaron estudios preoperatorios (Laboratorios, electrocardiograma y espirometría). Se busco alcanzar como objetivo que todos los pacientes presentaran una FVC del 70% antes de su cirugía. La estrategia inicial fue optimizar la dosis de piridostigmina y el siguiente paso fue añadir esteroides o inmunosupresores y en último de los casos, realizar plasmaféresis preoperatoria.

Técnica quirúrgica

Los pacientes se prepararon con ayuno mínimo de 10 horas. Dos cirujanos realizaron todos los procedimientos. Un sólo cirujano realizó todos los procedimientos trans-esternales y otro cirujano los procedimientos trans-cervicales.

Timectomía Trans-cervical: Todas las timectomías transcervicales se realizaron con la técnica descrita por Cooper³⁰, la cual consiste en una incisión cervical transversal de 8 cm, 2 cm por arriba de la escotadura esternal. Se disecó por planos y se observaron los músculos pretiroideos, los cuales se incidieron justo en la línea media y se retrajeron de forma lateral, se continuó la disección hasta observar los cuernos superiores del timo, los cuales se liberaron hasta nivel de la vena innominada. Se ligaron todas las venas

tributarias, se disecó el resto del timo del pericardio y de la pleura, se tuvo especial precaución en retirar la mayor cantidad de grasa adyacente al timo con preservación del nervio frénico. Pacientes en quienes se abrió la pleura se les colocó una sonda Nelaton, la cual se fue retirando paulatinamente bajo maniobra de valsalva a 30 mmHg, una vez la herida estaba casi completamente cerrada.

Una vez finalizado el procedimiento se tomó radiografía de control en todos los pacientes.

Timectomía trans-esternal: Todas las timectomías transesternales fueron realizadas por el mismo cirujano con una experiencia previa de 50 timectomías. Se realizó una esternotomía media y se disecó por planos, se retrajo el separador de forma lateral para lograr una adecuada exposición del timo. Se resecó todo el tejido tímico, empezando por los cuernos inferiores del timo, en conjunto con toda la grasa adyacente. Se ligaron los vasos tímicos y se continuó la disección hasta los cuernos superiores, los cuales fueron separados de la tiroides, un tubo mediastinal fue colocado antes del cierre del esternón y se dejó a succión por 2-3 días.

En ambas técnicas el polo inferior de la tiroides fue considerado el límite superior de la resección, el diafragma el límite inferior y el surco pleuro-mediastinal los límites laterales. Todo el tejido tímico junto con la grasa adyacente a este fueron enviados a patología para su estudio histopatológico.

El cuidado postoperatorio hacía hincapié en el inicio de la vía oral y retiro del tubo mediastinal.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo a través de la consulta de Neurología y cirugía endócrino, 3 veces al año; la medicación era modificada acorde a la sintomatología del paciente.

Desenlaces

El desenlace postquirúrgico primario fue la evaluación de la remisión de la MG acorde a los criterios de la MFGA Post intervention Status.

Los desenlaces secundarios fue la evaluación del diagnóstico histopatológico, complicaciones postoperatorias inmediatas, necesidad de reintubación postoperatoria, mortalidad operatoria, mortalidad tardía, tratamiento postoperatorio y tiempo de remisión.

7.- DEFINICIÓN DE VARIABLES

Definición de variables

| Variable | Definición | Dimensión | Escala | Indicador |
|-------------------|--|--------------|----------|---|
| Edad | Años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha actual | Cuantitativa | Discreta | Mayor de 18 años |
| Sexo | Caracteres genéticos, morfológicos y funcionales que distinguen a los hombres de las mujeres | Cualitativa | Nominal | Hombre Mujer |
| Cirugía realizada | Técnica de timentomía realizada | Cualitativa | Nominal | Técnica Trans- esternal Técnica de Trans- cervical |

| | | | | |
|----------------------------------|---|-------------|---------|----------------------------------|
| MGFA I | Debilidad ocular | Cualitativa | Nominal | Clasificación Clínica de la MGFA |
| MGFA II a | Debilidad leve de extremidades. | Cualitativa | Nominal | Clasificación Clínica de la MGFA |
| MGFA II b | Debilidad leve en músculos respiratorios y orofaríngeos | Cualitativa | Nominal | Clasificación Clínica de la MGFA |
| MGFA III a | Debilidad moderada de extremidades. | Cualitativa | Nominal | Clasificación Clínica de la MGFA |
| MGFA III b | Debilidad moderada en músculos respiratorios y orofaríngeos | Cualitativa | Nominal | Clasificación Clínica de la MGFA |
| MGFA IV a | Debilidad grave de extremidades. | Cualitativa | Nominal | Clasificación Clínica de la MGFA |
| MGFA IV b | Debilidad grave en músculos respiratorios y orofaríngeos | Cualitativa | Nominal | Clasificación Clínica de la MGFA |
| MGFA V | Intubación | Cualitativa | Nominal | Clasificación Clínica de la MGFA |
| NT | Sin tratamiento | Cualitativa | Nominal | Estatus Terapéutico MGFA |
| SPT | Estatus post timectomía | Cualitativa | Nominal | Estatus Terapéutico MGFA |
| CH | Inhibidores de la colinesterasa | Cualitativa | Nominal | Estatus Terapéutico MGFA |
| PR | Prednisona | Cualitativa | Nominal | Estatus Terapéutico MGFA |
| IM | Terapia inmunosupresora (No prednisona) | Cualitativa | Nominal | Estatus Terapéutico MGFA |
| PE (a) | Plasmaféresis en contexto agudo | Cualitativa | Nominal | Estatus Terapéutico MGFA |
| PE (c) | Plasmaféresis en contexto crónico | Cualitativa | Nominal | Estatus Terapéutico MGFA |
| IG (a) | Terapia IV con Inmunoglobulina contexto agudo | Cualitativa | Nominal | Estatus Terapéutico MGFA |
| IG (b) | Terapia IV con Inmunoglobulina contexto crónico | Cualitativa | Nominal | Estatus Terapéutico MGFA |
| OT | Otras terapéuticas | Cualitativa | Nominal | Estatus Terapéutico MGFA |
| Remisión Completa Estable | El paciente no tiene síntomas y tiene 1 año sin tratamiento médico. | Cualitativa | Nominal | Estatus post-intervención |

| | | | | |
|--------------------------------|---|-------------|---------|--------------------------------|
| | | | | MGFA |
| Remisión Farmacológica | El paciente no tiene síntomas y aún continúa con tratamiento de MG. | Cualitativa | Nominal | Estatus post-intervención MGFA |
| Manifestaciones Mínimas | El paciente no tiene síntomas ni limitaciones funcionales, pero a la exploración se documenta alguna zona de debilidad. | Cualitativa | Nominal | Estatus post-intervención MGFA |
| Mejoría | Reducción importante de las dosis de medicamentos o de las manifestaciones clínicas | Cualitativa | Nominal | Cambio en el Estatus MGFA |
| Sin cambios | Sin cambios en la sintomatología o en las dosis de medicamentos. | Cualitativa | Nominal | Cambio en el Estatus MGFA |
| Empeoramiento | Incremento de la sintomatología y de la dosis diaria de medicamentos. | Cualitativa | Nominal | Cambio en el Estatus MGFA |
| Exacerbación | Pacientes con incremento de la sintomatología de manera subsecuente | Cualitativa | Nominal | Cambio en el Estatus MGFA |
| Muerte por MG | Pacientes que mueren a casusa directa de complicaciones de la MG. | Cualitativa | Nominal | Cambio en el Estatus MGFA |

8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron capturados en hoja de cálculo de Excel. Se realizó prueba T de student para comparar las variables cuantitativas paramétricas entre dos grupos. Las diferencias entre grupos de las variables cualitativas categóricas se estimaron con ji cuadrada (χ^2). Los cálculos estadísticos fueron realizados con el programa IBM SPSS. La $p < 0.05$ se consideró para la significancia estadística.

9.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo fue aprobado por el Comité Médico Ético de nuestra institución y de acuerdo a los principios expresados en la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes que se incluyeron en este estudio dieron su consentimiento informado por escrito.

Además, este protocolo fue diseñado con base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Los pacientes que presentaron criterios de

exclusión continuaron manejo por parte de su médico tratante sin cambios en su tratamiento.

10.- RESULTADOS:

Características generales de los pacientes evaluados:

De los 100 pacientes incluidos en el estudio 50 pacientes fueron aleatorizados para timentomía trans-esternal y 50 para timentomía trans-cervical, no se encontraron diferencias significativas en las características demográficas, clasificación clínica de la MGFA y MGFA estatus terapéutico entre los dos grupos, antes de la cirugía, como se muestra en la tabla 1. Un total de 20 pacientes perdieron seguimiento durante el primer año y fueron excluidos del análisis. Nuestro grupo final incluyó 40 pacientes en cada grupo.

La media \pm DE del tiempo operatorio en pacientes sometidos a timentomía trans-cervical (TTC) y timentomía transesternal (TTE) fue de 243 ± 40 y 257 ± 48 minutos respectivamente ($p=ns$). El objetivo fue extubar a todos los pacientes posterior al procedimiento quirúrgico, sin embargo, en 7 pacientes sometidos a TTC y 5 pacientes sometidos a TTE esto no fue posible. No hubo mortalidad post operatoria en ninguno de los dos grupos. También se registraron 3 pacientes en el grupo de TTC (7.5%) presentó complicaciones; un paciente presentó crisis miasténica en el 5º día postoperatorio que condicionó un paro respiratorio. El paciente se reanimó de forma adecuada pero requirió ventilación mecánica invasiva por 10 días más. Otros 2 pacientes presentaron complicaciones pulmonares (atelectasias y neumonía). Todas las complicaciones postoperatorias se resolvieron de manera exitosa, 6 pacientes en el

grupo de TTE (15%) presentaron complicaciones, las cuales consistieron en 3 infecciones de sitio quirúrgico, 1 de estas requirió desbridamiento quirúrgico y cierre por segunda intención, 3 casos de hemotórax, de los cuales 1 requirió drenaje abierto y hemostasia y los otros 2 la colocación de tubos pleurales. La estancia intrahospitalaria de los pacientes del grupo de TTC fue de 7.2 ± 3.7 y en el grupo de TTE fue de 8.5 ± 4.1 días ($p=ns$).

El diagnóstico histopatológico fue de hiperplasia, en 31 pacientes del grupo de TTC y 39 del grupo de TTE. Un análisis comparativo del diagnóstico histológico se muestra en la tabla 7.

Cinco pacientes, 2 en el grupo de TTC y 3 en el grupo de TTE decidieron continuar con el tratamiento en su Institución más cercana a su lugar de residencia por lo que perdieron su seguimiento en el Instituto, motivo por el cual se decidió eliminarlos del seguimiento. La media de seguimiento fue de 10 años (rango del 1-14). 80 pacientes tuvieron seguimiento en el 1er año y más del 90% de los pacientes tuvieron seguimiento a 10 años.

Un total de 2 (5.4%) pacientes en el grupo de TTC presentó recurrencia sintomática de la enfermedad, por lo que se le realizó una TC de tórax para descartar tejido tímico residual; en 1 paciente se evidenció timo residual, por lo que ingresó nuevamente a quirófano para reexploración. Se observó timo residual, se completó la resección y el paciente permaneció asintomático posterior a la cirugía.

El reingreso fue necesario en 2 pacientes (5%) del grupo de TTC y 1 paciente (2.5%) del grupo de TTE a causa de crisis miasténicas.

Después del 1er año de seguimiento, 7 pacientes (17.5%) del grupo de TTC permanecieron asintomáticos en comparación con 15 pacientes (37.5%) del grupo de TTE, después de 5 años 14 casos (36.8%) del grupo de TTC y 24 casos (61.5%) en el grupo de TTE y finalmente después de 10 años de seguimiento 26 casos (72.9%) del grupo de TTC en comparación con 29 casos (80.5%) del grupo de TTE. La evolución clínica acorde a la clasificación de la MGFA durante los años de estudio se muestran en la tabla 3.

La prednisona y la piridostigmina se descontinuaron de manera exitosa después de 10 años en 10 pacientes (27%) del grupo de TTC y 22% (61.1%) del grupo de TTE. El estatus de tratamiento acorde a la MGFA en diferentes puntos se muestra en la tabla 4.

Los desenlaces a 10 años de la cirugía fueron evaluados con la clasificación de la MGFA estatus post-intervención (Tabla 6).

Después de 10 años de seguimiento la remisión clínica completa se logró en 8 pacientes (21.6%) del grupo de TTC y en 20 pacientes (55.5%) del grupo de TTE (tabla 6). Sólo 1 paciente de grupo de TTC murió secundario a un infarto, 7 años después de su cirugía y 1 paciente en el grupo de TTE murió por falla respiratoria debido a una crisis miasténica (CM) 3 años después de la cirugía.

11.- DISCUSIÓN

A través de los años se han propuesto diferentes técnicas para timectomías, lo que ha generado una gran confusión y comparaciones en los resultados. En nuestro estudio comparamos la técnica trans-cervical vs la técnica trans-esternal, debido a que existen

pocas publicaciones que comparen sus desenlaces, y de los estudios que existen en su mayoría son retrospectivos y las conclusiones son totalmente diferentes.

Los argumentos a favor de la técnica trans-cervical mencionan que es una técnica menos invasiva, teniendo como desventaja mayor posibilidad de dejar tejido tímico residual. Masaoka A. Et al mencionan en su serie la reoperación en 6 pacientes sometidos a TTC debido a la presencia de timo residual en el mediastino anterior. De acuerdo con estos hallazgos Masaoka menciona que es prácticamente imposible remover el timo en su totalidad a través de un abordaje transcervical.¹⁶

Sin embargo, Cooper y colegas, en tres de sus reportes muestran excelentes resultados con timectomías trans-cervicales extendidas, reportando una remisión clínica del 35% de los pacientes en un periodo de 5 años y 44% en un periodo de 8.4 años.³⁰

Se ha demostrado que el éxito de una timectomía como parte del tratamiento en MG radica principalmente en la resección completa del timo y que independientemente de la técnica seleccionada, lo más importantes es ser cuidadoso durante la resección y búsqueda de tejido tímico ectópico, al igual que la experiencia del cirujano, lo cual significa que “entre mas extensa sea la resección del timo, mejores serán los resultados obtenidos”.¹²

Estos resultados se deben tomar con reserva debido a que es difícil asegurar si la mejoría que presentan los pacientes es secundario a la cirugía o debido al curso natural de la enfermedad (MG) ya que la remisión espontánea puede ocurrir hasta en un 10-20% de los pacientes a largo plazo.²⁹

Los pacientes en nuestro estudio fueron aleatorizados, en 2 grupos (TTC vs TTE) y ambos grupos fueron comparables en términos de edad, género, gravedad de los síntomas y uso de esteroides.

La duración del seguimiento después de la timectomía es sabido que influye en el número de remisiones completas de la enfermedad. Nuestro seguimiento es de 10 años, y hemos demostrado una diferencia estadísticamente significativa en las cifras de remisión farmacológica completa entre los pacientes del grupo de TTE vs TTC, siendo a favor de la TTE, pero no hay diferencias clínicas después de 10 años de seguimiento. La posible explicación para esta diferencia en los resultados puede estar en la técnica quirúrgica, ya que en la TTE el tejido tímico ectópico se puede retirar por completo debido a una mayor exposición.

Este estudio presenta fortalezas y limitaciones; dentro de las fortalezas podemos mencionar la naturaleza prospectiva del estudio, la amplia experiencia de nuestro grupo en estos procedimientos y la utilización de las clasificaciones de la MGFA para reportar nuestros resultados.

Dentro de las limitaciones del estudio encontramos que sólo se tratan pacientes de una sola institución que sólo tenían dos opciones quirúrgicas.

12.- CONCLUSIÓN

Esta revisión muestra que la timectomía trans-cervical y trans-esternal para el tratamiento de la MG es seguro y efectivo en el alivio de los síntomas de la enfermedad. En el caso particular de la timectomía trans-esternal hay mayor número de pacientes

con remisión completa a largo plazo, con mayor número de complicaciones postquirúrgicas.

13.- REFERENCIAS

1. Tormoehlen LM, et al. Thymoma, Myasthenia Gravis, and Other Paraneoplastic Syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008.
2. Merggioli M, et al. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009.
3. García T et al, Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía *Med Int Mex* 2011.
4. Clagett O. Theron, et al. Myasthenia Gravis: Medical and Surgical Treatment *American Journal of Nursing*, 1951.
5. Adams R, et al. Thymectomy in the Treatment of Myasthenia Gravis. *Chest* 1947.
6. Blalock A, et al. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. *JAMA* 1941.
7. Tellez-Zenteno JF, et al. Prognostic factors of thymectomy in patients with myasthenia gravis: a cohort of 132 patients. *Eur Neurol* 2001.
8. Jaretzki A, et al. Thymectomy in the Management of Myasthenia Gravis. *Seminars in Neurology* 2004.
9. DeFilippi VJ, et al. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1994.
10. Papatestas AE, et al. Comparison of the results of the transcervical and transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1981.

11. Papatestas AE, et al. Prognosis in occult thymomas in myasthenia gravis following transcervical thymectomy. Arch Surg 1987.
12. Jaretzki A, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. J Thorac Cardiovasc Surg 1988.
13. Mulder DG, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: recent observations and comparisons with past experience. Ann Thorac Surg 1990.
14. Ashour MH, et al. Maximal thymectomy for myasthenia gravis. Eur J Cardiothorac Surg 1995; 9 (8): 461-4.
15. Busch C, et al. Long-term outcome and quality of life after thymectomy for myasthenia gravis. Ann Surg 1998.
16. Masaoka, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20 year review. Ann Thorac Surg 1996.
17. Bril V, et al. Long-term clinical outcome after transcervical thymectomy for myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 1998.
18. Calhoun RF, et al. Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. Ann Surg 1999.
19. Klein M, et al. Early and late results after thymectomy in myasthenia gravis: a retrospective study (correction of analysis). Thorac Cardiovascular Surg 1999.
20. Budde JM, et al. Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 2001.
21. Stern LE, et al. Long-term evaluation of extended thymectomy with anterior mediastinal dissection for myasthenia gravis. Surgery 2001.
22. Shrager JB, et al. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves

- results comparable to thymectomy by sternotomy. *Ann Thorac Surg* 2002.
23. Zielinski M, et al. Comparison of late results of basic transsternal and extended transsternal thymectomies in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2004.
24. Hase R, Sugiura H, Fukunaga A, et al. Clinical outcomes following extended thymectomy for myasthenia gravis: report of 17 cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006.
25. Wagner AJ, Cortes RA, Strober J, et al. Long-term follow-up after thymectomy for myasthenia gravis: thoracoscopic vs open. *J Pediatric Surg* 2006.
26. Garcia-Carrasco M, et al. Therapeutic options in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2007.
27. Wolfe GI et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis, *n engl j med* 375;6. 2016.
28. D’Cunha, et al. Thoracoscopic Thymectomy. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 15(2), 102–113. 2010.
29. Engel AG. Et al. *Myasthenia gravis and myasthenic disorders*. Oxford: Oxford University Press, 1999.
30. Cooper JD, et al. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Annals of Thoracic Surgery*. 1988.
31. Shrager JB, et al. Outcomes after 151 extended transcervical thymectomies for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2006.
32. Kattach H, Anastasiadis K, Cleuziou J, et al. Transsternal thymectomy for myasthenia gravis: surgical outcome. *Ann Thorac Surg* 2006.

33. Barohn RJ, et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score.
Ann NY Acad Sci 1998; 841: 769-772.

14.- ANEXOS

Tabla 1. Análisis comparativo de las características preoperatorias en pacientes con MG divididos por tipo de cirugía.

| | TTC | TTE | p |
|--|----------------|----------------|---------|
| Edad, media \pm DE | 35.51 \pm 17 | 31.66 \pm 13 | 0.21* |
| Femenino, n (%) | 39 (82) | 34 (72) | 0.21** |
| Tiempo con MG (meses) | 35.55 \pm 37 | 39 \pm 47 | 0.68** |
| MFGA Clasificación Clínica n (%) | | | 0.79*** |
| I | 0 | 0 | |
| II a | 24 (48%) | 30 (60%) | |
| II b | 3 (6%) | 2 (4%) | |
| III a | 16 (32%) | 8 (16%) | |
| III b | 5 (10%) | 4 (8%) | |
| IV a | 1 (2%) | 2 (4%) | |
| IV b | 0 | 4 (8%) | |
| V | 1 (2%) | 0 | |
| 0 | 0 | 0 | |
| MFGA Estatus Terapéutico n (%) | | | 0.41*** |
| Sin Tratamiento | 0 | 0 | |
| Piridostigmina | 26 (52%) | 32 (64%) | |
| Prednisona | 7 (14%) | 3 (6%) | |
| Piridostigmina + Prednisona | 9 (18%) | 5 (10%) | |
| Piridostigmina + Prednisona + Plasmaféresis | 6 (12%) | 5 (10%) | |
| Azatioprina + Piridostigmina | 0 | 1 (2%) | |
| Piridostigmina + Prednisona + Azatioprina | 1 (2%) | 3 (6%) | |
| Prednisona + Azatioprina | 0 | 1 (2%) | |
| Plasmaféresis | 1 (2%) | 0 | |

*Chi2, **Student's T Test, ***Kendal's TauB

MG = Miastenia Gravis

Tabla 2. Análisis comparativo de pruebas bioquímicas y estudios de imagen en 94 pacientes con MG divididos por tipo de cirugía.

| | TTC | TTE | p |
|---|----------------|----------------|------------|
| Ac AntiAch Rec n (%) | | | 0.27* |
| Positivo | 34 (72) | 39 (82) | |
| Negativo | 5 (10) | 5 (10) | |
| No realizado | 8 (17) | 3 (6) | |
| Prueba de estimulación nerviosa repetitiva | | | 0.03* |
| Prueba, n (%) | 33 (70) | 42 (89) | |
| Positiva | 8 (17) | 3 (6) | |
| Negativa | 6 (12) | 4 (8) | |
| No realizado | | | |
| FVC % | 76.26 \pm 19 | 90.24 \pm 14 | < 0.001 ** |
| FEV1 % | 79.07 \pm 18 | 90.57 \pm 15 | < 0.001** |
| TC PreOp n (%) | | | 0.91* |
| Normal | 25 (53) | 25 (53) | |
| Anormal | 21 (44) | 22 (46) | |

*Chi cuadrada ** T de student

Tabla 3. Clasificación clínica prequirúrgica acorde a la MGFA y seguimiento post-operatorio.

| MFGA | PRE QUIRÚRGICO | | POST QUIRÚRGICO | | | | | |
|-------|----------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | TTC n (%) | TTE n (%) | 1 año | | 5 años | | 10 años | |
| | TTC n (%) | TTE n (%) | TTC n (%) | TTE n (%) | TTC n (%) | TTE n (%) | TTC n (%) | TTE n (%) |
| I | 0 | 0 | 9 (22.5%) | 13(32.5%) | 14(36.8%) | 12 (30.7%) | 7 (18.9%) | 5 (13.8%) |
| II a | 24 (48%) | 30 (60%) | 18 (45%) | 9 (22.5%) | 9 (23.6%) | 3 (7.6%) | 0 | 1 (2.7%) |
| II b | 3 (6%) | 2 (4%) | 2 (5%) | 2 (5%) | 0 | 0 | 4 (10.8%) | 0 |
| III a | 16 (32%) | 8 (16%) | 2 (5%) | 1 (2.5%) | 1 (2.6%) | 0 | 0 | 1 (2.7%) |
| III b | 5 (10%) | 4 (8%) | 2 (5%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| IV a | 1 (2%) | 2 (4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| IV b | 0 | 4 (8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V | 1 (2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 7 (17.5%) | 15(37.5%) | 14(36.8%) | 24 (61.5%) | 26 (72.9%) | 29 (80.5%) |
| TOTAL | 50 | 50 | 40 | 40 | 38 | 39 | 37 | 36 |

Tabla 4. Análisis comparativo del estatus terapéutico prequirúrgico y seguimiento.

| Estatus Terapéutico | PREQUIRÚRGICO | | POSTQUIRÚRGICO | | | | | |
|---|---------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | TTC n (%) | TTE n (%) | 1 año | | 5 años | | 10 años | |
| | TTC n (%) | TTE n (%) | TTC n (%) | TTE n (%) | TTC n (%) | TTE n (%) | TTC n (%) | TTE n (%) |
| Sin tratamiento | 0 | 0 | 4 (10) | 3 (7.5) | 7 (18.4) | 6 (15.3) | 10 (27.0) | 22 (61.1) |
| Piridostigmina | 26 (52%) | 32 (64%) | 20 (50) | 28 (70) | 18 (47.3) | 30 (76.9) | 15 (40.5) | 12 (33.3) |
| Prednisona | 7 (14%) | 3 (6%) | 3 (7.5) | 4 (10) | 0 | 0 | 2 (5.4) | 0 |
| Piridostigmina + Prednisona | 9 (18%) | 5 (10%) | 10 (25) | 2 (5) | 7 (18.4) | 1 (2.5) | 0 | 0 |
| Piridostigmina + Prednisona + Plasmaféresis | 6 (12%) | 5 (10%) | 2 (5) | 1 (2.5) | 2 (5.2) | 0 | 0 | 0 |
| Azatioprine + Piridostigmina | 0 | 1 (2%) | 0 | 2 (5) | 0 | 0 | 1 (2.7) | 0 |
| Piridostigmina + Prednisona + Azatioprina | 1 (2%) | 3 (6%) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.5) | 3 (8.1) | 1 (2.7) |
| Prednisona + Azatioprina | 0 | 1 (2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (5.4) | 0 |
| Plasmaféresis | 1 (2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 50 | 50 | 40 | 40 | 38 | 39 | 37 | 36 |

Tabla 5. Análisis comparativo de la morbilidad y mortalidad quirúrgica.

| | TTC | TTE | p |
|--|------------|------------|----------|
| Mortalidad operatoria | 0 | 0 | |
| Complicaciones quirúrgicas n (%) | 3 (7.5%) | 6 (15%) | 0.48*** |
| Extubación postoperatoria inmediata n (%) | 43 (91%) | 45(95%) | 0.67*** |
| Reintubación (%) | 1 (2.5%) | 0 | 0.67*** |

*** Prueba exacta de Fisher

Tabla 6. Estatus post-intervención durante 10 años de seguimiento.

| ESTATUS POST QUIRÚRGICO (MFGA) | ESTATUS POSTQUIRÚRGICO | | | | | |
|--------------------------------|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1 año | | 5 años | | 10 años | |
| | TTC n (%) | TTE n (%) | TTC n (%) | TTE n (%) | TTC n (%) | TTE n (%) |
| Remisión Completa Estable | 5 (12.5%) | 16 (40%) | 7 (18.4%) | 17 (43.5%) | 8 (21.6%) | 20 (55.5%) |
| Remisión Farmacológica | 0 | 0 | 0 | 2 (5.1%) | 0 | 2 (5.5%) |
| Manifestaciones mínimas | 15 (37.5%) | 6 (15%) | 18 (47.3%) | 9 (23.0%) | 20 (54.0%) | 9 (25%) |
| Mejoría | 2 (5%) | 7 (17.5%) | 1 (2.6%) | 7 (17.9%) | 3 (8.1%) | 3 (8.3%) |
| Sin Cambios | 10 (25%) | 11(27.5%) | 8 (21.0%) | 1 (2.5%) | 2 (5.4%) | 1 (2.7%) |
| Empeoramiento | 5 (12.5%) | 0 | 3 (7.8%) | 2 (5.1%) | 2 (5.4%) | 1 (2.7%) |
| Exacerbación | 3 (7.5%) | 0 | 1 (2.6%) | 0 | 1 (2.7%) | 0 |
| Muerte por MG | 0 | 0 | 0 | 1 (2.5%) | 0 | 0 |
| Muerte por otra causa | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.7%) | 0 |
| TOTAL | 40 | 40 | 38 | 39 | 37 | 36 |

Table 7. Diagnóstico histopatológico

| | TTC | TTE | p |
|---|------------|------------|----------|
| Hiperplasia linfoide n (%) | 31 (66) | 39 (83) | 0.165* |
| Timoma n (%) | 0 | 1 (2) | 0 |
| Timo Atrófico n (%) | 13 (27) | 6 (13) | 0.179** |
| Timoma maligno (%) | 1 (2) | 1 (2) | 0 |
| Tejido mediastinal fibroadiposo (No tejido tímico identificado) n (%) | 2 (4) | 0 | 0 |

*Chi cuadrada **Tau B de Kendall