

Timectomía por Miastenia Gravis en el Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia: Reporte de 24 Casos

José A. Mainieri Hidalgo¹, Ivannia Lépiz Cordero²

Antecedentes: La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune cuya etiología aún no está claramente definida. Desde 1912 se describió mejoría del cuadro posterior a timectomía. Este procedimiento es actualmente una de las formas aceptadas para su tratamiento. El objetivo del presente trabajo fue estudiar los resultados de la timectomía para el tratamiento de la miastenia gravis en el Hospital Rafael Angel Calderón Guardia.

Materiales y Métodos: Estudio retrospectivo, basado en la revisión de los expedientes de 24 pacientes, a quienes se les realizó timectomía como parte de su tratamiento de miastenia gravis entre enero de 1992 y mayo de 1999, en el Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia.

Resultados: Se encontró que un 75% de los pacientes presentaron una franca mejoría, 17% permaneció en igual condición y un 8% empeoró. No se observó diferencia en la evolución por sexo, edad o la presencia de timoma, sin embargo en los pacientes que presentaban únicamente síntomas oculares se dio una tendencia a persistir sintomáticos. Se observó que la preparación pre-operatoria del paciente con gamaglobulina y la modernización de la técnica anestésica disminuyó notablemente la necesidad de ventilación mecánica.

Conclusión: La timectomía fue útil en el tratamiento del 75% de los pacientes, especialmente aquellos con no sólo ptosis palpebral y permitió disminuir la dosis de medicamentos en 12 de los 24 casos estudiados.

Descriptor: Timectomía, Myasthenia Gravis

Recibido: 07 de octubre de 1999

Aceptado para publicación: 18 de abril de 2000

Introducción

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune cuya etiología aun no está claramente definida. Fue descrita por Thomas Willis en 1672¹ y se caracteriza por la presencia de antígenos contra los receptores de acetil-colina^{2,4} de la membrana post-sináptica. Esto genera una alteración en la transmisión nerviosa a nivel del músculo voluntario estriado que se manifiesta con debilidad y fatiga muscular de grado, extensión e intensidad variables que puede ir desde ptosis

parpebral hasta parálisis de los músculos respiratorios. Los anticuerpos producidos se depositan en la membrana post sináptica⁵ impidiendo de esta manera la interacción entre la acetil-colina y el receptor.

Uno de los problemas más difíciles de esta enfermedad es el diagnóstico, debido a lo inespecífico de los síntomas tales como ptosis parpebral, astenia, adinamia, debilidad muscular, disartría, disfagia, problemas de masticación y dificultad respiratoria. No es infrecuente que el diagnóstico sea realizado por el psiquiatra donde termina la paciente después de múltiples consultas médicas.

Aunque el diagnóstico se sospecha generalmente por la clínica, existen varios métodos disponibles para confirmarlo:

a) La prueba de Tensilón que ha desplazado a la de Neostigmina por su efecto más rápido. Se inyectan 4mg. i.v. y al

1. Servicio Cirugía de Tórax, Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia.

2. Asistente General. Clínica de Bataán.

Correspondencia: José A. Mainieri. Apartado 1964-2100.
E-mail: albertom@racsa.com.cr

cabo de 10 a 20 segundos se inicia la recuperación de los músculos afectados.

- b) La electromiografía es el estudio más práctico y confiable. Se realizan estímulos eléctricos repetidos sobre varios músculos como el trapecio y deltoides (test de Jolly),²¹ encontrando una caída importante de los potenciales de respuesta en los pacientes con miastenia gravis.

A todos los pacientes está indicado realizarles una tomografía axial computarizada con el fin de detectar la presencia de timomas, que se encuentran entre un 10% a un 15% de los pacientes con miastenia. Esto contrasta con los pacientes con timomas, en los que la miastenia se presenta hasta en un 59% de los casos.⁶ Este estudio tiene una efectividad entre el 80% y el 100%⁷⁻⁹ para detectar timomas, pero su capacidad para diagnosticar hiperplasia del timo es muy limitada.⁷

Debido a que no se conoce en forma clara la etiología de este padecimiento, no es posible señalar un tratamiento curativo. Las medidas terapéuticas están orientadas a detener el progreso y disminuir la sintomatología, lo cual se logra mejorando la transmisión nerviosa. Los medicamentos anticolinesterasas, la timectomía, la inmunosupresión, la plasmaféresis y la administración de inmunoglobulinas son las medidas más utilizadas,¹⁰ cada uno tiene su función y momento adecuado para su uso. Los agentes anticolinesterasas son los medicamentos más específicos para el tratamiento de esta enfermedad y pueden ser utilizados por tiempo prolongado, sin mayores efectos colaterales. Son útiles para disminuir los síntomas, pero no para curar la enfermedad. Se usan como tratamiento único en la miastenia ocular y solos o combinados en todas las formas de miastenia.

En 1912, Sauerbruch¹ y en 1917, Haberer,¹¹ informaron haber notado mejoría importante en pacientes miasténicos después de haberles extirpado un timo hipertrófico. Ambos habían intervenido a sus pacientes por bocio e hipertiroidismo y al encontrar el timo crecido lo resecaron. Esta observación fue seguida de otras¹²⁻¹⁵ y actualmente aunque no se ha podido demostrar con claridad la relación directa entre el timo y los anticuerpos circulantes, se considera la timectomía como la mejor alternativa para tratar al paciente con miastenia gravis.

En 1944, Blalock¹² publicó la primera serie de timectomías por miastenia gravis, incluyendo dos pacientes con timomas y con aparente mejoría en los 20 casos operados (100%). Jaretzki y colaboradores en 1988, informaron que un 96% de 72 pacientes con miastenia sin timoma, timectomizados, tuvieron algún beneficio con la cirugía y un 81% se encontraba en remisión a los 89 meses.¹³ Detterbeck y cols. en 1996, evaluaron después de 65 meses 100 pacientes timectomizados, encontrando que un 78% había mejorado.¹⁴ Hassantash y colaboradores timectomizaron 63 pacientes por miastenia gravis, encontrando a los cuatro años un 90.5% con mejoría.¹⁵

La plasmaféresis consiste en realizar un ultrafiltrado del suero y eliminar los anticuerpos anti-receptores de

acetil-colina; sin embargo su efecto es transitorio y, al igual que la administración de inmunoglobulinas, sólo son prácticos para el tratamiento de una crisis miasténica grave o como preparación para cirugía.

Los inmunosupresores tienen su espacio como en todas las enfermedades autoinmunes y son utilizados de rutina, generalmente asociados a la prostigmina. La prednisona y la azatioprina son los más usados.²⁰

Materiales y Métodos

Con el fin de evaluar retrospectivamente los resultados quirúrgicos de los pacientes timectomizados por miastenia gravis en el Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia, el cual es un hospital general nacional de referencia para la atención de adultos, se revisaron los expedientes de 24 pacientes operados consecutivamente en el período comprendido entre enero 1992 y marzo de 1999.

Se investigó sobre las características propias de cada paciente, la asociación con otras enfermedades autoinmunes, el tiempo de evolución de los síntomas antes de la cirugía, las manifestaciones clínicas, las pruebas de laboratorio y gabinete, el tratamiento previo, los hallazgos quirúrgicos, el tiempo de intubación, complicaciones quirúrgicas, la histología, evolución post-operatoria así como los requerimientos terapéuticos pre y post-operatorios.

De acuerdo al período estudiado, el tiempo de seguimiento de los casos varió entre siete años y seis meses. Todos los casos se agruparon utilizando la clasificación de Osserman¹⁶ de acuerdo a los criterios señalados en el Cuadro 1.

Durante el período estudiado se dieron tres variaciones importantes:

Grado I	Únicamente compromiso ocular (Ptosis, diplopia)
Grado II a	Compromiso difuso moderado de músculos esqueléticos sin déficit respiratorio (Debilidad generalizada, ptosis, diplopia)
Grado II b	Compromiso muscular severo asociado a compromiso ocular (Debilidad marcada, problemas de disfagia, disartria, masticación y oculares)
Grado III	Compromiso muscular rápidamente progresivo asociado a compromiso ocular y de músculos bulbares. (Se asocia déficit respiratorio)
Grado IV	Miastenia crónica con severo compromiso muscular difuso, ocular y bulbar, resultante de la gradual progresión de los tipos I, II, III
Grado V	Miastenia aguda con severo compromiso muscular difuso, ocular y bulbar, resultante de la aparición "de novo" de la enfermedad
Grado VI	Miastenia neonatal observada en hijos de madres miasténicas

Osserman 1971¹⁶

- La utilización de inmunoglobulinas como preparación pre-operatoria a partir de 1995.
- Varió la técnica anestésica cambiándose el uso de relajantes musculares de tipo competitivo (curare y succinilcolina) por relajantes de tipo no despolarizante (atracurium y pancuronium) a partir de 1995; También se han introducido anestésicos más modernos así como el uso de catéter peridural para el manejo del dolor pos-operatorio.
- Se varió la técnica quirúrgica de esternotomía media a esternotomía parcial a partir de 1998.

Por tratarse de una muestra con sólo 24 casos no se aplicó ninguna prueba estadística.

Resultados

De los 24 pacientes, 17 (71%) eran femeninas y 7 (29%) masculinos. Las edades variaron con un límite inferior de 20 años y uno superior de 70 años según se muestra en el Cuadro 2. No se encontró ninguna asociación con otras enfermedades autoinmunes. El tiempo de evolución de los síntomas antes de la cirugía varió: de 1 a 6 meses en 11 pacientes (45.8%); de 6 a 12 meses en 6 pacientes (25%) y más de un año en 7 pacientes (29.2%). Los síntomas más frecuentes fueron debilidad muscular, ptosis parpebral, diplopia, disfagia, disnea y disfonía. (Cuadro 3)

Cuadro 2
Distribución por edad de 24 pacientes tímectomizados por miastenia gravis, Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia, Costa Rica 1999

Edad en años	Número de casos	(%)
20 a 30	8	33.3
31 a 40	6	25.0
41 a 50	3	12.5
51 a 60	5	20.8
61 a 70	2	8.3

Cuadro 3
Síntomas y signos más frecuentes presentados por 24 pacientes con miastenia gravis tímectomizados, Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia, Costa Rica, 1999

Síntoma	Número de casos	(%)
Debilidad	22	91.7
Ptosis parpebral	18	75.0
Diplópia	15	62.5
Disfagia	13	54.2
Disnea	5	20.8
Disfonía	2	8.3

Con relación a los estudios preoperatorios, la velocidad de conducción nerviosa se realizó a 21 pacientes, de los cuales en 17 (81%) demostró una caída importante de los potenciales, en 4 casos (19%) el estudio se encontró dentro de límites normales, de estos, tres presentaban únicamente ptosis parpebral y uno ptosis y diplopia. La tomografía axial computarizada se realizó a 20 pacientes, 3 de los cuales (15%) fueron reportados con timoma, 4 (20%) con el timo aumentado de volumen y 13 (65%) sin patología. Las otras pruebas sólo se realizaron en algunos casos. Todos los casos se agruparon de acuerdo al cuadro clínico utilizando la clasificación de Osserman.¹⁶ (Cuadro 4)

La preparación pre-operatoria con gamaglobulina se realizó en los últimos 11 pacientes operados y no se administró a los 13 primeros por no encontrarse disponible en ese tiempo. Los 11 pacientes tratados con gamaglobulina pre-quirúrgica salieron extubados de la sala de operaciones. De los 13 que no recibieron gamaglobulina, 5 fueron extubados en la sala de operaciones y 8 requirieron soporte ventilatorio postoperatorio.

En relación con el relajante muscular utilizado durante la anestesia y la necesidad de ventilación mecánica postoperatoria, se encontró que la misma debió utilizarse, en 4 de 5 pacientes a los que se les administró succinilcolina, en 2 de 12 en los que se empleó atracurium y en 2 de 7 pacientes en los cuales no se anotó que se les hubiera administrado algún relajante.

No se presentaron complicaciones trans-operatorias en ninguno de los casos. En el postoperatorio se presentaron complicaciones en tres pacientes (12.5%). Dos que no habían recibido gamaglobulina, sufrieron crisis miasténica; una requirió de ventilación mecánica y otro únicamente tratamiento y traslado a cuidado intensivo pero no soporte ventilatorio. Una paciente desarrolló una neumonía en el segundo día postoperatorio que se resolvió satisfactoriamente. Ningún paciente presentó sepsis de la herida ni se anotaron otras complicaciones en la consulta externa.

De acuerdo a la histología, se reportaron timomas en 4 pacientes (16.7%), timo hiperplásico en 12 (50%) y restos de timo en 8 (33.3%).

Cuadro 4
Distribución de acuerdo a la clasificación de Osserman de los pacientes con miastenia gravis tímectomizados, Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia, Costa Rica 1999

Grado	Nº de Pacientes	(%)
I	5	20.8
II	16	66.7
III	1	4.2
IV	2	8.3

La evolución clínica postoperatoria se valoró de acuerdo a la apreciación subjetiva del médico y del paciente, de las notas de consulta externa. 4 pacientes (16.7%) continuaban en igual condición, 18 (75%) referían haber mejorado sus síntomas y 2 (8.3%) empeoraron. La respuesta a la timectomía de acuerdo a la clasificación de Osserman pre-quirúrgica, se expone en el Cuadro 5. La evolución en relación con la necesidad de tratamiento, se valoró de acuerdo a los medicamentos y dosis prescritas por el médico en los controles postoperatorios. En 12 pacientes (50%) se disminuyó la dosis de medicamentos, en 11 se mantuvo igual (46%) y en 1 se aumentó (4%). De los 4 pacientes con timoma, 3 mejoraron y 1 empeoró.

Discusión

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune y hasta la fecha no existe un tratamiento médico curativo conocido.

Aunque está bien demostrado que la miastenia gravis puede beneficiarse extirpando el timo, no debe crearse la expectativa de curación al paciente, porque aunque la timectomía tal y como ocurrió en el presente estudio, se acompaña de mejoría en el 75% a 95% de los pacientes, la mayoría debe continuar con algún tipo de tratamiento.

Se documentó que algunos tenían varios años de evolución al ser referidos. El período relativamente largo entre la aparición de los síntomas y la timectomía, demuestra un grado de desinformación sobre el beneficio de la cirugía y la utilización inicial de alternativas con mayores limitaciones.

Se observó mejoría en todos los grados de Osserman, sin embargo el grado I donde sólo había ptosis parpebral, fue el que menos respondió a la cirugía. Entre los pacientes con timoma se observó el mismo comportamiento postoperatorio que en el resto de la muestra difiriendo en este aspecto con lo que suele informarse en la literatura^{6,17} donde los pacientes con timoma tienen una peor evolución.

La tomografía axial computarizada demostró ser útil para detectar la presencia de timomas y también ser ineficaz para la detección de la hiperplasia de timo.

El uso de la gamaglobulina como preparación para la cirugía se justifica, en razón de que ninguno de los 11 pacientes requirió soporte ventilatorio postoperatorio, en contraposición a 8 de los 13 pacientes que no la tuvieron. No se pudo justificar lo anterior únicamente con base en el tipo de relajante muscular, ya que hubo pacientes con ambos tipos de relajantes y aun sin relajantes, que requirieron ventilación mecánica. Tampoco es posible asegurar con la información disponible en el presente estudio, que la gamaglobulina haya sido el único elemento responsable de la extubación temprana, ya que durante el mismo período se produjeron cambios importantes en la técnica anestésica.

La esternotomía parcial aunque no evita el queloide, mejora mucho la parte estética y garantiza una exposición adecuada. Otras vías como la timectomía trans-cervical o la toracoscópica son favorecidas por algunos autores con resultados similares a la esternotomía,²³ sin embargo otros sugieren incisiones más amplias.²²

La opinión propia es que en virtud de que el mediastino es un sitio complejo para ser revisado quirúrgicamente y de que la mejoría del paciente con miastenia gravis depende directamente de una ablación amplia y completa de todo el tejido tímico, las incisiones o vías que no garanticen una exposición apropiada, no deberían ser utilizadas. Se ha observado que la esternotomía parcial, permite una excelente exposición tanto del cuello como del mediastino y puede ser fácilmente extendida en ambas direcciones.

Se puede afirmar que la timectomía, es útil en el paciente con Miastenia Gravis que no tenga sólo ptosis parpebral, con la expectativa de mejorar su sintomatología, de disminuir el requerimiento de medicamentos o por lo menos detener el progreso de la enfermedad. Debe advertírsele al paciente que aunque las complicaciones quirúrgicas son mínimas, existe la posibilidad de que no haya mejoría.

Abstract

Background: Miastenia gravis is an autoimmune disease, its etiology has not been defined clearly. The improvement of the clinical manifestations after thymectomy was first described in 1912; and this procedure has become in one of the therapeutic alternatives for the disease nowadays. The aim of the present study was to investigate the results of thymectomy for miastenia gravis in the Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia.

Materials and Methods: Retrospective study, based in the revision of the clinical files of 24 consecutive patients in whom a thymectomy was performed as part of their treatment for miastenia gravis between January 1992 and May 1999 in the Hospital Dr. R. A. Calderon Guardia.

Results: 75% of the patients improved their condition after the surgery, 17% had no variation and 8% deteriorated their

Cuadro 5
Respuesta a la timectomía según el grado de
Osserman de 24 pacientes timectomizados
por miastenia gravis en el Hospital Rafael Angel
Calderón Guardia. Costa Rica, 1999

Condición Clínica	Grado de Osserman				N° de Casos	%
	I	II	III	IV		
Mejoría	3	13	1	1	18	75%
Sin Cambio	2	2	0	0	4	17%
Mala Evolución	0	1	0	1	2	8%

clinical condition after the thymectomy. There was no difference in the clinical outcome related to sex, age or presence of thymoma. However, patients that only had ocular manifestations previous to the surgery had a tendency to remain symptomatic after surgery. The pre-surgical preparation of the patient with intravenous gamma globulin and the improvements in the anesthetic technique lowered the need for mechanical ventilation.

Conclusion: Thymectomy improved 75% of the patients with miastenia gravis, specially those who had other manifestations apart from ocular involvement. The procedure allowed the reduction of treatment in 12 of the 24 cases studied.

Referencias

1. Pascuzzi R. The history of myasthenia gravis. *Neurologic Clinics of North America*. 1994; 12 (2): 231-242.
2. Engel A, Lambert E, Howard F. Immune complexes (IGG and C3) at the motor end plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiological correlations. *Mayo Clin Proc*. 1977; 52: 267-280.
3. Lindstrom J. Antibody to acetylcholine receptor in Myasthenia Gravis: prevalence clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1976; 26:1054-59.
4. Toyka K, Drachman B, Pestronk A. Myasthenia gravis. Passive transfer from man to mouse. *Science*, 1975; 190:397.
5. Rowland L. Diseases of chemical transmission at the nerve muscle synapse: myasthenia gravis. Kandel ER. Schwartz JH. Jessel TM. editores. *Principles of neural science*. 3 era. Edición: Nueva York. 1991: 235-243.
6. Monden Y, Uyama T, Taniki T. et al. The characteristics of thymoma with myasthenia gravis: a 28 year experience. *J of Surg Oncol* 1988; 38:151-154.
7. Thorvinger, B. Lyttkens, K. Samuelsoon, L. Computed Tomography of the thymus gland in myasthenia gravis. *Acta Radiológica*. 1987; 28(4): 399-401.
8. Ellis K, Austin J, Jaretzki A. Radiologic detection of thymoma in patients with myasthenia gravis. *AJR*. 1988; 151: 873-881.
9. Nicolaou S, Muller N, Li D, Oger J. Thymus in myasthenia gravis: comparison of CT and pathologic findings and clinical outcome after thymectomy. *Radiology*. 1996; 201:471-474.
10. Martínez J, Mariscal A. Tratamiento de la miastenia grave. *Medicina Clínica*. 1993; 101(18).
11. Haberer, H. Zur Klinischen bedeutung der thymusdruse. *Arch Clin Chir*. 1917; 109:193-249.
12. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: Report of 20 cases. *J Thorac Surg* 1944; 13: 316-339.
13. Jaretzki III A, Penn A, Younger D, Wolff M, Olarte M, Lovelace R, Rowland L. Maximal Thymectomy for myasthenia gravis. *J of Thorac and Cardiovasc Surg* 1988; 95: 747-57.
14. Detterbeck F, Scott W, Howard J, Egan T, Keagy B, Starek P, Mill M, Wilcox B. One Hundred Consecutive Thymectomies for Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 242-245
15. Hassantash A, Ashbaugh D, Verrier E, Maier R. Surgical treatment of myasthenia gravis in two major Middle East teaching hospitals: factors influencing outcome. *Thorax*. 1996; 51: 193-196.
16. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med*. 1971; 38: 497-537.
17. Masaoka A. y cols. Extended thymectomy for Myasthenia Gravis patients: 20 year review. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 853-859.
18. Bril V, Kojic J, Werner I, Cooper J. Long-term clinical outcome after transcervical thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1520-1522.
19. Buckley G. y cols. Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of Myasthenia Gravis. *Ann of Surg* 1997; 226 (3): 324-335.
20. Lopate G, Pestronk A. Miastenia greve autoinmune. *Hospital practice* 1993; 8 (6): 5-19.
21. Stanton E. Myasthenia gravis. *Henry Ford Hosp Med J* 1989; 37(2): 81-85.
22. Scelsi R. y cols. Detection and morphology of thymic remnants after video-assisted thoracoscopic extended thymectomy in patients with Myasthenia Gravis. *Int Surg* 1996; 81:14-17.
23. Yim A, Kay R, Ho J. Video- assisted thoracoscopic thymectomy for Myasthenia Gravis. *Chest*. 1995; 108(5):1440-1443.