

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA
MIASTENIA GRAVIS (TRECTOMIA)**

HERBERT OSVALDO MADLONADO DIAZ

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Cirugía General
Para obtener el grado de
Maestro en ciencias en Cirugía General

Mayo 2,013



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Herbert Osvaldo Maldonado Díaz

Carné Universitario No.: 100014802

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Cirugía General, el trabajo de tesis **"Valoración de los resultados quirúrgicos en el tratamiento de la miastenia gravis; (tímectomía)"**.

Que fue asesorado: Dr. Erwin Mejicanos

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para mayo 2013.

Guatemala, 30 de abril de 2013

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Guatemala Octubre de 2,012.

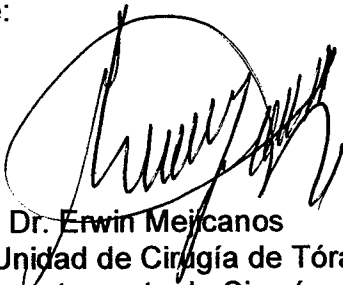
Doctor:
Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

Estimado Doctor Ruiz:

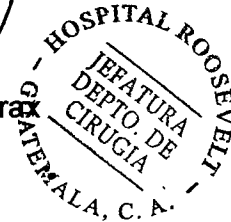
Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas.

El motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado "VALORACION DE LOS RESULTADOS QUIRURGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS (TIRECTOMIA)", realizado por el Doctor HERBERT OSVALDO MALDONADO DIAZ, de la maestría de Cirugía durante su residencia en este hospital. Por lo que doy aval para que continúe con los trámites pertinentes.

Sin otro particular Atentamente:


Dr. Erwin Mejicanos
Jefe Unidad de Cirugía de Tórax
Departamento de Cirugía
Hospital Roosevelt

Asesor





Oficio CPP.EEP/HR 078/2012
Guatemala, 05 de agosto de 2012

Doctor
Luís Alfredo Ruiz Cruz
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimada Doctor Ruiz:

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR el trabajo de tesis titulado: "Valoración de los resultados quirúrgicos en el tratamiento de la miastenia gravis (Timectomia)" Realizada por el Doctor *Herbert Osvaldo Maldonado Díaz*, de la Maestría de Cirugía General, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,

Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.
Docente Investigación Programa Postgrado
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Revisor



c.c. Archivo
ERBB/lai

INDICE

	Pág.
I. Introducción	1
II. Antecedentes	2-13
III. Objetivos	14
IV. Material y Métodos	15-18
V. Resultados	19-23
VI. Discusión y Análisis	24-27
VII. Referencias Bibliográficas	28-31

RESUMEN

En la presente investigación se valoró los resultados quirúrgicos de la timectomía en el tratamiento de la miastenia gravis en la unidad de cirugía de tórax del departamento de cirugía del Hospital Roosevelt durante el periodo de Enero 2,002- Octubre 2,009.

Se realizó un estudio descriptivo de quince pacientes sometidos a timectomía por miastenia gravis mayores de 12 años, con o sin enfermedad de base.

El 86.6% de los pacientes fue de sexo femenino. La edad media fue de 25.7 años. El síntoma más frecuente fue la debilidad generalizada 53.3%. La clasificación de Osserman Ila 46.7% fue la más frecuente en el pre operatorio. El 60% de los pacientes tuvo mejoría en los síntomas clínicos luego de la timectomía. Se redujeron las dosis de anticolinesterásicos de una media de 220mg a 132mg luego de la cirugía. Dos pacientes son asintomáticos y sin necesidad de tratamiento médico 13.3%.

La timectomía si mejora la sintomatología en los pacientes con miastenia gravis observándose mejoría clínica según la evolución. Se ha logrado disminuir y eliminar el uso de fármacos para el tratamiento de la miastenia gravis. Se debe continuar con el seguimiento de los pacientes a largo plazo para determinar el resultado final.

I. INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune asociada a anticuerpos contra receptores de acetilcolina de la membrana postsináptica neuromuscular. Sus síntomas principales son fatigabilidad y debilidad de la musculatura voluntaria. A pesar de los avances en el tratamiento médico, la timectomía continúa siendo una parte importante del manejo o tratamiento de las formas graves de la Miastenia Gravis. (10)

La prevalencia de la Miastenia grave en Estados Unidos es estimada en 14/100,000 individuos en la población. Mortalidad de un 9% con sintomatología grave. Aproximadamente 36,000 estudios previos en Estados Unidos muestran que las mujeres son más afectadas que los hombres con relación de 2:1. Actualmente, la timectomía es una herramienta importante en el tratamiento de la Miastenia Gravis, pudiendo lograr mejoría de los síntomas en el 80% de los pacientes y un 30% de remisión de la enfermedad a los 5 años de la intervención. (1)

La timectomía ha mostrado efectos positivos en el tratamiento de Miastenia Gravis desde que Blalock lo sugirió por primera vez en 1,939. Actualmente, las opciones terapéuticas para Miastenia Gravis son: agentes anticolinesterásicos, inmunosupresores, plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas y timectomía quirúrgica (el abordaje quirúrgico puede ser transternal, transcervical, videotoracoscópico y/o video asistido). (19)

La literatura nacional sobre este tema es escasa, por ello en el presente estudio se describieron los resultados quirúrgicos en pacientes que fueron sometidos a timectomía en la unidad de cirugía de tórax del departamento de cirugía del Hospital Roosevelt durante el periodo de Enero 2,002- Octubre 2,009.

II. ANTECEDENTES

Miastenia Grave.

La miastenia grave (MG) es una enfermedad autoinmune, de etiología no conocida, que afecta la unión neuromuscular. Clínicamente se caracteriza por la aparición de debilidad muscular tras una actividad prolongada, con tendencia a la recuperación después de un período de inactividad o con la administración de fármacos anticolinesterásicos. El mecanismo patogénico consiste en la destrucción específica de los receptores de acetilcolina de la membrana postsináptica de la placa motora mediada por anticuerpos. El tratamiento inmunomodulador que se realiza actualmente en la miastenia ha cambiado su pronóstico, que raramente es ahora grave o fatal. (17)

Epidemiología. La Miastenia Gravis es poco frecuente, afectando a todas las razas por igual. La incidencia de nuevos casos es de 2 a 5 pacientes por millón por año y su prevalencia aproximada es de 50-120 enfermos por cada millón de habitantes. La relación mujer:varón es en general de 2:1; en edades tempranas de la vida es de 4:1, igualándose en la vejez. (17)

Cuadro clínico. Los pacientes con miastenia grave presentan fatigabilidad muscular de los músculos voluntarios craneales o de las extremidades, que es variable y en general peor al anochecer. La fuerza muscular varía de un día a otro, incluso de un momento a otro, siempre en relación con el ejercicio efectuado. Tras el reposo, los pacientes recuperan total o parcialmente la fuerza muscular, al igual que tras la administración de fármacos anticolinesterásicos. Las manifestaciones clínicas se localizan sobre todo en la musculatura ocular extrínseca, con diplopía y ptosis palpebral, generalmente asimétricas y cambiantes. Hasta un 90% de pacientes presentan a lo largo de la enfermedad síntomas oculares. La debilidad y fatigabilidad de los músculos bulbares produce voz nasal, disartria y disfagia. En las extremidades, se afectan con mayor frecuencia los proximales que los distales. Puede afectar la musculatura respiratoria produciendo disnea y en algunos casos crisis respiratoria aguda.

La exploración clínica ha de demostrar la debilidad muscular tras el ejercicio y esto se realiza mediante la repetición de un movimiento un número elevado de veces, como por ejemplo flexionar el cuello o elevar los brazos.



Clasificación : Según la evolución clínica y la respuesta a los tratamientos utilizados, se ha realizado una clasificación de las diferentes formas o estadios clínicos en los pacientes miasténicos. La más empleada es la de Osseman de 1958, modificada en 1971, que clasifica a los pacientes en cuatro estadios: (10)

Estadio I. Miastenia ocular (20%). Durante los 2 primeros años, el riesgo de desarrollar una miastenia generalizada es del 60%.

Estadio IIa. Miastenia generalizada "leve"; progresión lenta, sin crisis y con buena respuesta farmacológica (30%).

Estadio IIb. Miastenia generalizada "moderada" con afectación de la musculatura bulbar, aunque sin crisis. Tratamiento farmacológico menos eficaz (20%).

Estadio III. Miastenia aguda de curso fulminante, con progresión rápida de la sintomatología y respuesta pobre a los fármacos. Crisis de insuficiencia respiratoria y alta incidencia de timoma, mayor riesgo de mortalidad. (11%).

Estadio IV. Miastenia grave de aparición tardía, con comportamiento similar al estadio III. Cierta riesgo de mortalidad. (9%).

Etiopatogenia. Está bien demostrado que la patogenia autoinmune de la miastenia grave está mediada por inmunidad humoral, específicamente por anticuerpos circulantes frente al receptor de acetilcolina (anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AcRAch)). El valor patogénico de estos anticuerpos, presentes en el 80-90% de pacientes, se ha demostrado mediante diversos experimentos como son que es posible provocar síntomas miasténicos en animales a los que se inyecta IgG purificada procedente de pacientes con miastenia grave y que la inmunización de animales con RAch purificados de otra especie desencadena no solo una respuesta de AcRAch sino miastenia grave experimental. (17)

La pérdida de receptores nicotínicos de acetilcolina (RAch) postsinápticos de la unión neuromuscular es la que causa la debilidad muscular y la fatigabilidad que presentan los pacientes miasténicos. Una serie de experimentos han demostrado que los AcRAch producen la pérdida de los RAch mediante tres mecanismos básicos: endocitosis, degradación por fijación de complemento y bloqueo funcional.

La frecuente afectación de la glándula tímica, sugiere la existencia de antígenos compartidos por las células del timo y los receptores de acetilcolina.

Anatomía patológica. En la placa motora, y en estudios ultraestructurales, se observan alteraciones en los pliegues y en las hendiduras sinápticas. Usando alfabungarotoxina marcada se comprueba una pérdida de receptores de acetilcolina, y con técnicas inmunohistoquímicas, existencia de IgG y complemento en la membrana postsináptica. En el músculo esquelético en ocasiones existen agregados perivasculares de linfocitos (linforragias).

Timo: Alrededor del 65% de los pacientes tiene hiperplasia tímica. En el 15% de los casos existe un tumor tímico, timoma, en su mayoría benigno y afectando a varones en un 60% de casos. La miastenia asociada a tumor tímico (benigno o maligno) es excepcional antes de los 30 años. (17)

Diagnóstico. El diagnóstico de miastenia grave se confirma mediante la práctica de diferentes pruebas: administración de fármacos anticolinesterásicos, estudio electrofisiológico y determinación en el suero de los AcRAch.

La prueba del edrofonio (Tensilón[®]), consiste en la administración de 2 mg por vía intravenosa y, en caso de que no exista reacción de hipersensibilidad, 8 mg más en los siguientes 30 seg. Debe producirse una mejoría franca de la debilidad muscular en 0,5-1 min., volviendo a las condiciones basales a los 4-5 min. Antes de iniciar el test se debe establecer el músculo en el que se va a objetivar la mejoría (elevador del párpado, recto externo). En ocasiones la prueba es falsamente negativa y, en casos excepcionales, falsamente positiva. Debe desconfiarse de las mejorías "subjetivas" tras la práctica de la prueba. En ocasiones, su práctica puede ir seguida de bradicardia, náuseas, dolores abdominales y vómitos, debidos todos ellos al efecto muscarínico. Si éstos aparecen, puede ser necesaria la administración de atropina. (17)

El estudio electromiográfico es también de ayuda en el diagnóstico de la enfermedad. Con la estimulación repetitiva se observa un decremento progresivo en la amplitud de los potenciales evocados (sensibilidad del 77%). Este estudio puede ser negativo cuando la enfermedad se limita a la musculatura ocular. Utilizando la electromiografía de fibra única, se puede detectar un aumento del *jitter* o intervalo interpotencial entre fibras musculares que pertenecen a una misma unidad motora (sensibilidad del 92%).

La determinación de AcRach si es positiva confirma el diagnóstico de miastenia grave. El 85% de los pacientes con MG generalizada y el 50 % de los pacientes con miastenia ocular presentan positividad de dichos anticuerpos. La relación entre la clínica y los títulos de AcRach es válida de forma individual. Así, un paciente en remisión clínica que ha negativizado los anticuerpos es muy poco probable que presente recaída de la enfermedad, mientras que un paciente en remisión clínica pero con anticuerpos positivos es probable que la presente. Aunque globalmente no existe una estrecha correlación entre los títulos de estos anticuerpos y la gravedad de la enfermedad, a nivel individual constituyen un buen marcador del tratamiento ya que los títulos disminuyen con el tratamiento inmunosupresor. (17)

La existencia de timoma se debe descartar con la tomografía computarizada (TC) o la Resonancia Magnética (RNM) torácica que son las técnicas de elección.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con los estados de fatiga emocional y la debilidad muscular histérica o simulada, así como con la distrofia oculofaríngea, las miopatías mitocondriales, las parálisis agudas motoras oculares, como el botulismo, la polineuropatía aguda que afecta los pares craneales y la encefalopatía de Wernicke. La polimiositis puede recordar en algún momento a la miastenia grave, aunque no cursa con afectación ocular.

Tratamiento

Anticolinesterásicos El Mestinon (piridostigmina) es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, enzima presente en la unión neuromuscular, responsable de la fragmentación e inutilización de la acetilcolina unida al receptor, que será de nuevo sintetizada en la terminación nerviosa para su posterior utilización. El Mestinon tiene un tiempo de acción de entre 3 y 6 horas, tardando una media hora en iniciar su efecto terapéutico tras su ingesta, y obteniendo su máximo efecto a las 2 horas. El paciente no deberá nunca modificar las dosis de medicación

prescritas por su médico, ya que la sobredosis es la causa desencadenante de la crisis colinérgica. (17)

Es importante tomar Mestinón a la hora y exactamente cómo ha sido prescrito.

- Si se pierde una dosis dentro de una hora de la dosis prescrita, el paciente debería tomar la dosis perdida y continuar con las otras dosis como está programado.

- Si se pierde durante más de una hora, el paciente debería tomar la dosis inmediatamente y luego esperar a las 4 horas requeridas antes de tomar la siguiente dosis. Las dosis siguientes deberían tomarse también con los intervalos prescritos. Por ejemplo, si una dosis de Mestinón perdida a las 12.00 se toma a las dos de la tarde, la dosis siguiente, debería tomarse a las 6 de la tarde, o como haya sido prescrito por el médico.

Entre las reacciones adversas que se pueden dar al Mestinon tenemos:

- Trastorno gastrointestinal, náuseas, vómitos.
- Retortijones abdominales y diarrea.
- Aumento de saliva y lágrimas.
- Aumento de secreciones bronquiales.
- Aumento de sudor.
- Calambres musculares.
- Tirones musculares.
- Debilidad muscular.
- Dolor de cabeza.

Todas las reacciones adversas deberían ser comunicadas a su médico. Muchos de los efectos adversos pueden aliviarse con un cambio de dosis de Mestinón. Si el cambio de dosis no soluciona el problema, el médico puede añadir otra medicación para ayudar a controlar las reacciones adversas.

Corticoides Los corticoides, así como otros inmunosupresores, actúan disminuyendo la actividad del sistema inmunitario. Suelen utilizarse cuando la miastenia no mejora totalmente a pesar de los medicamentos anticolinesterásicos. Son tratamientos cuyo beneficio se logra a largo plazo, por lo que deberán ser administrados de manera continuada para obtener y conservar su eficacia.

Los corticoides son medicamentos que hay que administrar con precaución puesto que conllevan, en algunos casos, efectos indeseables e incluso potencialmente graves. Se deben dar con discernimiento y bajo vigilancia médica rigurosa. En ocasiones, al inicio del tratamiento con prednisona aparece un primer período de empeoramiento de la clínica miasténica, por lo que es recomendable iniciar el tratamiento estando ingresado en un centro hospitalario. Un régimen alimenticio asociado permite limitar muchos de sus efectos secundarios. (17)

Los corticoesteroides (que incluyen prednisona) son relativamente baratos y tienden a actuar a medio plazo, produciendo una notable mejoría en pocas semanas o meses. A pesar de sus efectos secundarios, se pueden emplear en la mayoría de enfermos, aunque no hay que olvidar que en pacientes hipertensos, diabéticos, con cataratas o con problemas psiquiátricos, la prednisona puede empeorar la enfermedad de base. Altas dosis de corticoides pueden producir una mejoría total que, posteriormente, una vez lograda, podrán ir reduciéndose gradualmente hasta obtener una dosis mínima de mantenimiento. Se ha observado que la prednisona puede ser útil incluso administrada a días alternos; de esta forma se puede reducir su yatrogenia. No se debe iniciar el descenso de la dosis de corticoides hasta que no se haya obtenido la desaparición de los síntomas miasténicos. La dosis mínima de mantenimiento es variable en cada paciente. Si reaparecen los síntomas miasténicos con la reducción de la dosis de corticoides, el enfermo se verá obligado a aumentarla de nuevo, retornando a la dosis que lo mantenía asintomático. (17)

Dada la alta yatrogenia de la prednisona utilizada a largo plazo, con la finalidad de poder reducir su dosis terapéutica se han introducido en el tratamiento de la miastenia otros medicamentos inmunosupresores como: la azatioprina, la ciclofosfamida, la ciclosporina, el tacrolimus y el micofenolato mofetilo. Los médicos han utilizado durante mucho tiempo estos medicamentos en combinación para potenciar su beneficio y minimizar sus efectos secundarios.

Plasmaféresis En la miastenia se producen unos anticuerpos anómalos que son responsables de la debilidad muscular. Estos anticuerpos, llamados anticuerpos antireceptores de acetilcolina (AChR), bloquean y destruyen los receptores, dando como resultado la falta de fuerza y la fatiga fácil características de la enfermedad. Aunque en los pacientes seronegativos son otros los anticuerpos que interfieren en la unión neuromuscular, aquellos son igualmente responsables de la debilidad. La plasmaféresis es la técnica que elimina los anticuerpos anómalos del torrente circulatorio. (17)

Los anticuerpos responsables de la miastenia son inmunoglobulinas presentes en el plasma sanguíneo. La plasmaféresis, también llamada recambio de plasma, es una técnica que permite la separación de la sangre en sus dos componentes, celular y plasmática. Posteriormente se substituye el plasma del enfermo que contiene los anticuerpos por albúmina o plasma de otros sujetos sanos que, junto con sus células sanguíneas se transfunden de nuevo al paciente. De esta manera se eliminan los anticuerpos del torrente circulatorio. También hay técnicas de plasmaféresis que, mediante el paso de la sangre a través de filtros especiales, permiten eliminar exclusivamente los anticuerpos, para transfundir de nuevo al paciente tanto sus propias células como su propio plasma. La posibilidad de poder reutilizar el plasma propio del paciente evita el expolio de otros elementos importantes que se encuentran en su plasma, y que no contiene el plasma conservado en el laboratorio.

Inmunoglobulinas El tratamiento con altas dosis de inmunoglobulinas endovenosas consiste en la administración de una globulina inmune procedente del plasma de donantes sanos (se necesitan entre 1000 y 5000 donantes). También se conoce con el nombre de inmunoglobulinas humanas inespecíficas. Se ha utilizado IVIg durante décadas en aquellos pacientes afectados de hipogammaglobulinemia, así como en tratamientos de enfermedades infecciosas o inflamatorias. (17)

Las inmunoglobulinas se emplean en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como: inmunodeficiencias primarias y secundarias, púrpura trombocitopénica idiopática, leucemia linfocítica crónica de células B, enfermedad de Kawasaki, infecciones, enfermedad injerto contra huésped tras el trasplante de médula ósea, anemia hemolítica autoinmune y síndrome de Guillain-Barré. Desde 1984 se utilizan extensamente en el tratamiento de algunos trastornos neurológicos autoinmunes, incluyendo la miastenia. En la actualidad existen múltiples publicaciones nacionales e internacionales que avalan a las IVIg como tratamiento efectivo para los pacientes con miastenia. Los tratamientos IVIg, se administran por vía intravenosa. La medicación es introducida lentamente durante un número de horas. La dosis se basa en el peso del individuo. Muchos pacientes son tratados con una serie de medicación que va desde tres a cinco días. Otros pacientes, pueden tener intervalos de medicación más separados. Los pacientes que son tratados con terapia de mantenimiento de larga duración, tienen una sola medicación cada pocas semanas.

Puede que se necesiten una o dos semanas antes de que el paciente sienta el inicio de la mejoría, aunque esto varía de unos pacientes a otros. La duración de la mejoría se limita de IVIg, se limita generalmente a unas pocas semanas o a unos pocos meses.

Las inmunoglobulinas son anticuerpos que el organismo fabrica naturalmente para defenderse contra las agresiones. Se trata de un tratamiento alternativo utilizado durante los accesos cuando los anticolinesterásicos y/o los inmunosupresores se revelan insuficientes.

En la Miastenia, la perfusión (gotero) intravenosa de inmunoglobulinas permite neutralizar los anticuerpos antireceptores de acetilcolina.

Timectomía El primer tratamiento eficaz para la miastenia fue la timectomía, practicada por primera vez en 1912. Fue el doctor Sauerbruch el que realizó la primera intervención con éxito, y el paciente recuperó la fuerza muscular un tiempo después de la extirpación de su tumor tímico. (20)

El timo es una glándula situada detrás del esternón, en el mediastino anterior, que desempeña un papel importante en el sistema inmunitario antes del nacimiento. El timo sufre una atrofia progresiva durante las primeras décadas de vida, quedando finalmente sustituido por tejido graso. La timectomía es la extirpación quirúrgica del timo. Los pacientes miasténicos presentan alteraciones en la glándula tímica: alrededor de un 15% tienen un tumor tímico (llamado timoma), y en un 65% encontramos un tejido tímico anormal (anomalías de carácter histológico como la hiperplasia de centros germinales, y la presencia de corpúsculos de Hassall). Hay evidencias de que estas anomalías podrían ser el punto de origen de la enfermedad, y ser las responsables de desencadenar la producción de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina.

Pese a no existir ensayos clínicos (prospectivos y randomizados, doble ciego) que avalen la validez de la técnica quirúrgica, la práctica de la timectomía está aceptada de forma universal por la mayoría de centros especializados. La mayoría de centros de referencia con gran experiencia en el cuidado de pacientes miasténicos consideran la timectomía como parte integral del tratamiento de la enfermedad. No existe un tratamiento único para la miastenia; todo el arsenal terapéutico, que incluye la timectomía, forma parte de la terapia, y cada medida será empleada en determinados momentos de la evolución de la enfermedad según las necesidades. La timectomía se realiza, especialmente, en pacientes con miastenia generalizada y edad inferior a 55 años, así como en todos los casos en que existe tumor tímico, prescindiendo de la edad. En los tumores tímicos hay una alta incidencia de

tumores invasivos que precisarán tratamiento con radioterapia o quimioterapia después de la cirugía. La timectomía parece ser más eficaz si se realiza al principio de la evolución de la enfermedad por lo que, en caso de estar indicada, será importante no demorar la decisión quirúrgica. La timectomía va seguida, en gran número de casos, de una mejoría o curación, pero este beneficio no aparece de forma inmediata tras la operación. La mejoría se manifiesta de forma progresiva tras un intervalo libre de meses o años después de la intervención, por lo que el enfermo deberá continuar bajo tratamiento médico hasta que aparezca el beneficio de la timectomía. Pese a que no siempre se obtiene una remisión completa de los síntomas, en la mayoría de casos la timectomía estabiliza la enfermedad, reduce las necesidades terapéuticas y disminuye la incidencia de crisis miasténicas. (20)

La timectomía no actúa con la misma eficacia en todos los pacientes miasténicos. Sus resultados están relacionados con factores como: sexo, edad, histología tímica, presencia o ausencia de anticuerpos y tiempo desde el inicio de la enfermedad. La timectomía es más eficaz en los casos con hiperplasia tímica, menos en la involución grasa y mucho menos en los casos con tumor tímico.

TIMECTOMIA VIDEOTORACOSCOPICA.

Técnica quirúrgica

Bajo anestesia general, con intubación selectiva, se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo semisupino de 30°, para colapsar el pulmón derecho. El abordaje se efectúa por el hemitórax izquierdo, donde se debe tener especial cuidado con el cayado aórtico y por el mal dominio del tronco venoso braquiocefálico, el abordaje por el hemitórax derecho tiene un perfecto control siguiéndolo desde el confluente de Pirogoff. (2)

Se utilizan 4 puertas de trabajo en los espacios tercero y sexto en las líneas axilar posterior, media, anterior y medioclavicular derechas (fig. 1). En algunos pacientes se utilizan solamente sólo 3 puertas. La cámara se introduce por el trocar inferior, en el sexto espacio de la línea axilar media, aunque puede cambiarse a puertas superiores para facilitar la disección de los polos inferiores. El cirujano se sitúa a la derecha del paciente, el instrumentista a su derecha, y los cirujanos ayudantes, enfrente. Trabajando con 2 monitores, uno a cada lado del paciente. (2)

Una vez localizada la glándula tímica, se abre la pleura mediastínica, a unos 2 o 3 cm. en sentido medial del nervio frénico, con el fin de no lesionarlo. Seguidamente se tracciona el lóbulo tímico derecho y se disecciona del pericardio primero; después, el cayado aórtico hasta la zona de entrada cervical, donde se ligan con clips vasos procedentes de la arteria tiroidea inferior. Se sigue la disección del cuerno derecho tímico hasta que termine el polo superior por encima del tronco venoso, lo que en ocasiones resulta difícil. El extremo final del cuerno se coagula o se sujeta con un clip. Hecho esto, levantando el cuerno y yendo hacia la izquierda se disecan y hemostatisan las venas tímicas (una o 2) que desembocan en el tronco venoso innominado izquierdo. En algunos casos se utiliza el bisturí armónico con perfecta hemostasia, mientras que en otros se utilizan clips (fig. 2). Posteriormente, se disecciona el polo inferior de la glándula hasta el ángulo cardiofrénico, se abre la pleura mediastínica por debajo del esternón para liberar su cara anterior y se realizan las mismas maniobras para la liberación del cuerno superior izquierdo, sin perder de vista el nervio frénico contra lateral, siendo algo más difícil por la posición la liberación de su polo superior por encima del tronco venoso innominado izquierdo, aunque siempre se ha extirpado entero. Una vez extraída la glándula se debe proceder a realizar una exhaustiva exéresis de la grasa peritímica del espacio pretraqueal, la que hay alrededor de los vasos mamarios internos y ángulos pericardiofrénicos (fig. 3), pues es frecuente (32%) la localización en ella de tejido tímico ectópico. Tras hacer un correcto repaso del campo quirúrgico, comprobando la hemostasia, se coloca un tubo de drenaje por el orificio inferior, el de la cámara, y por último se observa con visión directa la reexpansión pulmonar. (2)

Los pacientes pasan a la sala de cuidados intensivos y se les da de alta a las 24 h a la sala de hospitalización

Timectomía transcervical y transesternal:

Los detalles quirúrgicos de la cirugía son difíciles de explicar, sin embargo, existen dos posibilidades para reseccionar o extirpar al timo en caso de presencia alterada. La primera y más sencilla es la timectomía por abordaje del cuello (transcervical), donde se realiza una incisión en la parte anterior del cuello con resección del timo hasta la parte superior o por detrás del esternón, garantiza un abordaje limitado y suficiente para reseccionar el timo o el tumor. (2)

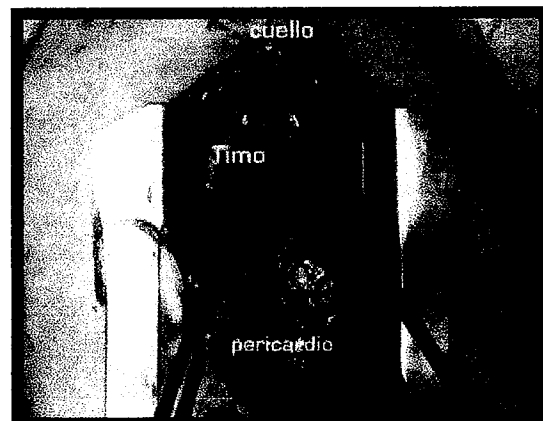
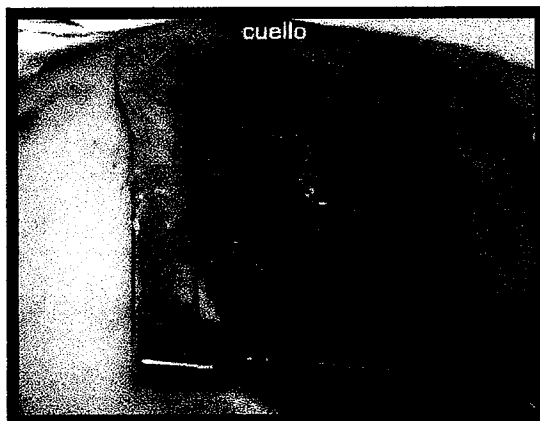
El otro abordaje quirúrgico es la timectomía trans-esternal por medio de estereotomía media, pudiéndose ampliar hasta el cuello, donde se asegura el vaciamiento completo de los espacios mediastinales y cervicales, dejando menor riesgo de dejar tejido tímico aberrante o ectópico. (2)

Los resultados son satisfactorios en ambos abordajes, el cervical, mayormente utilizado para casos en que no existe presencia de timoma. En caso de que el paciente tenga evidencia de tumor, se recomienda el abordaje combinado, timectomía transesternal y extensión a cuello, llamada timectomía máxima. La elección de la cirugía no es sencilla, se debe de valorar las condiciones del paciente, síntomas, gravedad del caso, experiencia del equipo quirúrgico y la infraestructura del Hospital donde se realice.

En algunos casos es necesario realizar plasmaféresis previa ala cirugía en casos especiales donde el paciente se encuentra muy delicado, se debe de contar con una Unidad de Terapia Intensiva para la vigilancia estrecha y en caso de ser necesario, colocar al paciente bajo apoyo ventilatorio hasta su mejoría.

Las situaciones son difíciles, por lo cual se insiste en la adecuada valoración particular de cada caso y la cuidadosa elección del procedimiento quirúrgico a seguir en caso de que el paciente requiera cirugía.

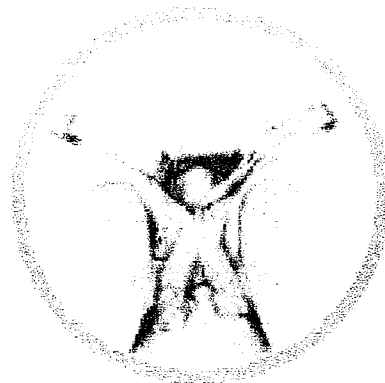
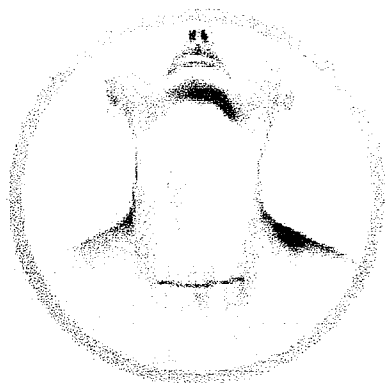
Timectomía Torácica



Timectomia Cervical

La operacion se realiza bajo anestesia general , por médio de una incision en la region cervical de aproximadamente 7 centímetros por la cual se procede a retirar el timo y tejido peritímico dejando drenajes.(2)

Generalmente los pacientes se dan de alta a las 48 horas post timectomia, recobrando su actividad normal.



III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL:

Evaluar los resultados quirúrgicos en el tratamiento de la miastenia gravis (tímectomía)

3.2 ESPECIFICOS:

- 3.2.1 **Determinar la mejoría en la sintomatología clínica de la miastenia gravis post-tímectomía.**
- 3.2.2 **Comparar el uso de medicamentos pre y post tímectomía en pacientes con miastenia gravis.**
- 3.2.3 **Correlacionar los resultados post-tímectomía con la clasificación de Osserman.**
- 3.2.4 **Describir las complicaciones más frecuentes de la tímectomía.**

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO:

Estudio Descriptivo: porque se revisaron los expedientes clínicos de pacientes sometidos a timectomía en la unidad de cirugía de tórax del departamento de cirugía del Hospital Roosevelt durante el periodo entre Enero 2,002 a Octubre 2,009.

4.2 POBLACION:

Pacientes hospitalizados en el Hospital Roosevelt con diagnóstico de Miastenia Gravis.

4.3 SUJETO DE ESTUDIO:

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis sometidos a Timectomía en la Unidad de cirugía de tórax del departamento de cirugía del Hospital Roosevelt.

4.4 CALCULO DE LA MUESTRA:

Total de la población de pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis sometidos a Timectomía en la unidad de cirugía de tórax del departamento de cirugía del Hospital Roosevelt durante el periodo entre Enero 2,002 a Octubre 2,009.

4.5 CRITERIOS DE INCLUSION:

- 4.5.1 Pacientes intervenidos de Timectomia por miastenia gravis en la unidad de cirugía de tórax del Departamento de Cirugía del Hospital Roosevelt.
- 4.5.2 Pacientes mayores de 12 años.
- 4.5.3 Pacientes intervenidos de Timectomia por miastenia gravis con o sin enfermedad crónica de base

4.6 CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 4.6.1 Pacientes intervenidos quirúrgicamente (timectomia), sin registro clínico en archivo.
- 4.6.2 Pacientes sometidos a timectomia con diagnostico de timoma.

4.7 PROCEDIMIENTO

- 4.7.1 Presentación y aprobación del anteproyecto por el comité de tesis.
- 4.7.2 Presentación y aprobación del protocolo por el comité de tesis.
- 4.7.3 Se elaborara boleta de recolección de datos.
- 4.7.4 Se solicitara acceso al departamento de registros clínicos del Hospital Roosevelt.
- 4.7.5 Se revisaran los registros clínicos de los pacientes a quienes se les realizo timectomia durante enero del 2,002 a octubre del 2,009.
- 4.7.6 Se tabularan los datos.
- 4.7.7 Se analizaran en forma descriptiva los resultados.
- 4.7.8 Se elaboraran las conclusiones y recomendaciones pertinentes de la investigación.
- 4.7.9 Presentación informe final.

CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Cuantitativa	Numérica	Años
Sexo	Sexo humano al que pertenecen los pacientes.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Duración Miastenia Gravis	Tiempo transcurrido durante el cual la patología afecta específicamente la unión neuromuscular.	Cuantitativa	Nominal	Meses Años
Clasificación de Osseman*	Clasifica la Miastenia Gravis según estadios.	Cualitativa	Ordinal	Estadio I Estadio IIa Estadio IIb Estadio III Estadio IV
Procedimiento Quirúrgico (Tímectomía)	La cirugía se practica con el paciente bajo anestesia general. Estemotomía media de acceso, se realiza tímectomía.	Cualitativa	Nominal	Tímectomía transternal Tímectomía cervical
Tratamiento Médico	Tratamiento sin intervención quirúrgica.	Cualitativa	Nominal	Anticolinesterásicos Corticoides Plasmaféresis Inmunoglobulinas
Complicaciones	Secundaria a, patología de base.	Cualitativa	Nominal	Crisis miasténicas Intubación Traqueostomía UTIA Otros
<p>*Clasificación de Osseman <i>Estadio I.</i> Miastenia ocular (20%). Durante los 2 primeros años, el riesgo de desarrollar una miastenia generalizada es del 60%. <i>Estadio IIa.</i> Miastenia generalizada "leve"; progresión lenta, sin crisis y con buena respuesta farmacológica (30%). <i>Estadio IIb.</i> Miastenia generalizada "moderada" con afectación de la musculatura bulbar, aunque sin crisis. Tratamiento farmacológico menos eficaz (20%). <i>Estadio III.</i> Miastenia aguda de curso fulminante, con progresión rápida de la sintomatología y respuesta pobre a los fármacos. Crisis de insuficiencia respiratoria y alta incidencia de timoma, mayor riesgo de mortalidad. (11%). <i>Estadio IV.</i> Miastenia grave de aparición tardía, con comportamiento similar al estadio III. Cierta riesgo de mortalidad. (9%).</p>				

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Edad: _____	Sexo _____
Duración Enfermedad MG: _____	
Estadio Osseman:	<ol style="list-style-type: none">1.- Grado I2.- Grado IIa3.- Grado IIb4.- Grado III5.- Grado IV
Procedimiento Quirúrgico:	<ol style="list-style-type: none">1.- Timectomia Transesternal2.- Timectomia Cervical3.- Otros
Tratamiento Medico:	<ol style="list-style-type: none">1.- Anticolinesterásicos2.- Corticoides3.- Plasmaféresis4.- Inmunoglobulinas5.- Otros
Complicaciones:	<ol style="list-style-type: none">1.- Crisis miastenicás2.- Intubación3.- Traqueostomia4.- UTIA5.- Otros

V. RESULTADOS

CUADRO No. 1

VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS QUIRURGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA
MIASTENIA GRAVIS (TRECTOMIA)

DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO

Genero	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	13	86.6%
Masculino	2	13.3%
Total	15	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO No. 2

DISTRIBUCIÓN POR EDAD

Rango Etareo	Frecuencia	Porcentaje
12-18	3	20%
19-25	6	40%
26-35	4	27%
36-50	2	13%
Total	15	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO No. 3
TIEMPO DE EVOLUCION

Rango Tiempo Evolución (meses)	Frecuencia	Porcentaje
6-10	5	33%
11-14	4	27%
15-20	4	27%
21-26	2	13%
Total	15	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO No. 4
SINTOMAS MÁS FRECUENTES

Sintomas	Frecuencia	Porcentaje
Debilidad Generalizada	8	53.3%
Ptosis Palpebral	2	13.3%
Voz Nasal	3	20.0%
Voz Nasal + Debilidad General	1	6.7%
Ptosis + Debilidad General	1	6.7%
Total	15	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO No. 5

CLASIFICACION DE OSSERMAN PRE Y POST OPERATORIA

Clasificacion de Osserman	Pre Operatorio Frecuencia	Porcentaje	Post Operatorio Frecuencia	Porcentaje
Asintomatico	0	0.0%	2	13.3%
Osserman I	2	13.3%	4	26.7%
Osserman Ila	7	46.7%	6	40.0%
Osserman III	6	40.0%	3	20.0%
Total	15	100.0%	15	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO No. 6

DOSIS NEOSTIGMINA PRE Y POST OPERATORIA

Dosis Neostigmina (mg) Pre Operatorio	Frecuencia	Porcentaje	Dosis Neostigmina (mg) Post Operatorio	Frecuencia	Porcentaje
180	7	46.7%	0	2	13.3%
240	7	46.7%	120	6	40.0%
360	1	6.7%	180	7	46.7%
Total	15	100.0%	Total	15	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO No. 7

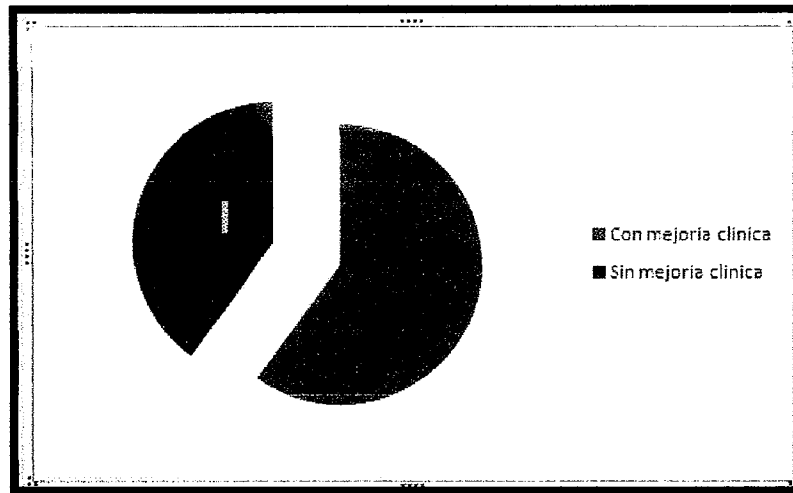
DOSIS IMURAN PRE Y POST OPERATORIO

Dosis Imuran (mg) Pre Operatorio	Frecuencia	Porcentaje	Dosis Imuran (mg) Post Operatorio	Frecuencia	Porcentaje
0	8	53.3%	0	8	53.3%
100	1	6.7%	50	3	20.0%
150	6	40.0%	100	4	26.7%
Total	15	100.0%	Total	15	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA No. 1

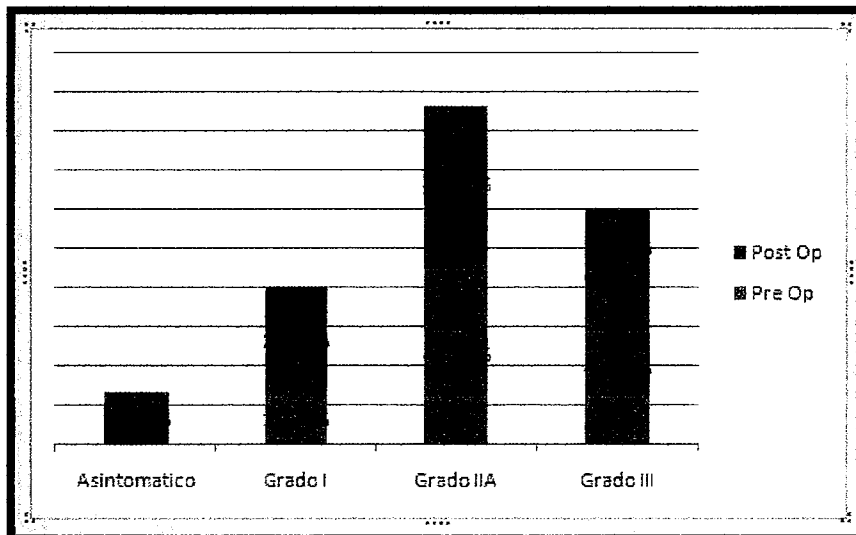
PORCENTAJE DE PACIENTES CON Y SIN MEJORÍA CLÍNICA POST TIMECTOMIA



Fuente: Cuadro tabulación de datos No. 5

GRAFICA No. 2

MEJORIA CLINICA SEGÚN EL GRADO DE CLASIFICACION DE OSSERMAN EN PACIENTES POST TIMECTOMIA



Fuente: Cuadros tabulación de datos No. 5

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

En la presente investigación se evaluaron los resultados quirúrgicos de la timectomía en el tratamiento de la miastenia gravis en la unidad de cirugía de tórax del departamento de cirugía del Hospital Roosevelt durante el periodo de Enero 2,002- Octubre 2,009.

Se tomaron en cuenta en el estudio a todos los pacientes de ambos sexos, mayores de 12 años, intervenidos de Timectomía por miastenia gravis en la unidad de cirugía de tórax del Departamento de Cirugía del Hospital Roosevelt siendo un total de 15 pacientes. El procedimiento quirúrgico realizado fue: Esternotomía media, timectomía y vaciamiento mediastínico anterosuperior hasta cuello.

Según la literatura la incidencia de miastenia gravis es con una relación mujer-hombre de 2:1; en el presente estudio el porcentaje del sexo femenino fue superior con un 86.6% y pacientes de sexo masculino solamente se presentaron 2 casos. No existe reportado alguna edad específica de prevalencia en el apareamiento de la enfermedad. Se encontró que la edad media es de 25.7 años. La edad mas baja fue de 12 años y la edad máxima fue de 49 años. El tiempo medio de evolución de la enfermedad que presentaron los pacientes estudiados fue de 13.9 meses con una desviación estándar de mas menos 6.2 meses.

El síntoma mas frecuente fue debilidad generalizada presentándose en un 53.3% de los pacientes. La procedencia de los pacientes en su mayoría correspondía al departamento de Guatemala, solamente 4 pacientes provenían del interior del país. Solamente 3 pacientes tenían antecedentes de hospitalizaciones previas en dos ocasiones por crisis miasténicas. Dos pacientes tenían antecedentes médicos de importancia hipotiroidismo e hipertensión arterial los cuales no tuvieron repercusión significativa en la evolución pre y post operatoria.

La clasificación de Osserman es la más utilizada a la hora de estadificar la enfermedad según los síntomas presentados en el momento de la evaluación clínica, por lo que en el presente estudio se toma como referencia para comparar la evolución pre y post operatoria encontrando los siguientes datos. En el periodo pre operatorio el estadio Ila fue el mas frecuente con un 46.7%. Seis pacientes se presentaron con clasificación estadio III los cuales 3 presentaron insuficiencia respiratoria y tratamiento intensivo para reanimación. Luego de la cirugía el 60% de los pacientes tuvo mejoría clínica de un grado en la clasificación de Osserman. Un 13.3% de ellos llego a estar asintomático.

Están descritos diferentes tratamientos para la miastenia gravis desde los médicos hasta quirúrgicos y la combinación de los mismos. De los pacientes estudiados se encontró que la dosis media de anticolinesterásicos utilizada fue de 220mg la cual se redujo post operatoria a una media de 132mg. Se utilizo la combinación con Imuran un antimetabolito inmunosupresor en 7 pacientes obteniendo el mismo resultado con respecto a la media de la dosis pre y post 70mg y 36mg. Dos pacientes han logrado dejar los medicamentos ya que tuvieron una buena respuesta al tratamiento quirúrgico.

Todos los pacientes luego de la cirugía fueron tratados en la unidad de cuidados intensivos evolucionando satisfactoriamente y dados de alta para continuar su seguimiento por consulta externa; únicamente un paciente tuvo una complicación post operatoria la cual se trato de una atelectasia pulmonar la cual resolvió, no se tuvo mortalidad relacionada al tratamiento quirúrgico.

En base a los objetivos de la presente investigación podemos decir que la timectomia si mejora la sintomatología en los pacientes con miastenia gravis en un 60%. La mayoría de los pacientes mejoro su estado clínico según la clasificación de Osseman y redujeron un grado en esta escala luego de la cirugía habiendo dos pacientes asintomáticos. Se han reducido dosis de medicamentos y combinación de los mismos, dos pacientes actualmente no necesitan tratamiento 13.3%.

Se tuvo la inconveniencia que por razones administrativas no fue posible revisar dos expedientes clínicos ya que no se encontraron en archivo. Probablemente, porque el expediente es muy antiguo o porque se extravió.

Con esto podemos decir que nuestros resultados son similares a los reportados en la literatura mundial, sin embargo se debe de continuar con el seguimiento de estos pacientes ya que esta reportado que pueden haber cambios significativos hasta 10 años luego de la timectomia.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La timectomia si mejora la sintomatología clínica en los pacientes con miastenia gravis en un 60%.
- 6.1.2 Luego de la timectomia 9 pacientes de 15 tuvieron mejoría de un grado en la escala de Osserman, llegando a estar sin síntomas 2 de ellos.
- 6.1.3 Se redujeron las dosis de anticolinesterásicos de una media de 220mg a 132mg e Imuran de 70mg a 36mg luego de la timectomia en los 15 pacientes.
- 6.1.4 Un 13.3% de los pacientes actualmente no utiliza medicamentos para el tratamiento de la miastenia gravis.
- 6.1.5 No existió mortalidad en los pacientes post timectomia.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Todos los pacientes con miastenia gravis deben ser sometidos a timectomía.
- 6.2.2 Continuar con el seguimiento de estos pacientes ya que según la literatura los resultados finales pueden llevarse has 10 años en presentarse.
- 6.2.3 Mejorar la calidad en la que se archivan los expedientes médicos a fin de no perder la evolución de los pacientes.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Adams, R. 1999. Principios de neurología. McGraw Hill Interamericana. México, D.F., México. Daras, M., Lawrence, M., Samkoff, and Koppel, B. 1996. **Exacerbation of Myasthenia gravis associated with cocaine use** *Neurology*. 46 (1):271.
- 2.- Argudin, Dra. Mercedes y Dr. Blas Hernández Suárez³ **Anestesia para timentomía toracoscópica, vídeo asistida. Reporte de 4 casos** *Rev Cubana Pediatr* v.72 n.2 Ciudad de la Habana abr.-jun. 2000
- 3.- Blanco. Dr.A.M. Poblete, N. Gómez,G. González, R.Erazo. **Timentomía Toracoscópica en Miastenia Gravis** *Cirugía y Neurología, Hospital Luis Calvo Mackenna*
- 4.- Blanco-Gallardo A, Torres-Parada LG, Herrera MF **Timentomía transcervical: alternativa quirúrgica en el tratamiento de la miastenia gravis** *Salud Tab* 1999; 5(1): 263-266.
- 5.- Cañizares, MA, A Arnau, A Alberola, A Pérez, F Hostalet, E Montalvá, E Martín y A Cantó. **Timomas. Estudio retrospectivo** (*Arch Bronconeumol* 1999; 35: 324-328)
- 6.- Cardemil, Gonzalo, Eduardo Fernández, Manfred Zink, (2)Guillermo Zepeda, Fernando Vargas. **Timentomía por cirugía torácica videoasistida (vats) en miastenia gravis.** *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile* Vol. 12 N°3 año 2001
- 7.-. Carvalho TP, Dolengevich SH, Berger AP, Irigoyen MMC **Tratamiento de la miastenia gravis: timentomía** *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1995; 40(4): 152-157.
- 8.- Dhavalkumar D. Patel, M.D., Ph.D., Maria E. Gooding, B.A., Roberta E. Parrott, B.S., Kimberly M. Curtis, B.S., Barton F. Haynes, M.D., and Rebecca H. Buckley, M.D. **Thymic Function after Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for the Treatment of Severe Combined Immunodeficiency**

- 9.- Drachman, Daniel B. New England Journal of Medicine **Myasthenia Gravis**
- 10.- Henríquez A. Dr. Ruben | Dr. Jose M. Escobar | Dra. Ninoska Estanga | Dra. Carolina Rondon M **Escolar con Miastenia Gravis**Hospital Dr. "Domingo Luciani
- 11.- Hernandez, Dr. Alfredo Amaro, Dr. Jesús Pérez Nellar y Dr. José A. Lloréns Figueroa Hospital Clinicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". **Características clínicas de 217 pacientes miasténicos clasificados de acuerdo con la histología del timo** Servicios de Neurología y Cirugía General
- 12.- ILLa Sendra, Dra. ISABEL **MIASTENIA GRAVE** Servicio de Neurología. Sección Patología Neuromuscular. Profesor de Neurología. Universidad Autónoma de Barcelona
13. - Loscertales^a, J Ayarra Jarne^a, M Congregado^a, A Arroyo Tristán^a, R Jiménez Merchán^a, JC Girón Arjona^a y C Arenas Linares^a. **Timectomía videotoracoscópica para el tratamiento de la miastenia gravis** Servicio de Cirugía General y Torácica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España. Arch Bronconeumol 2004; 40: 409 – 413 ISSN : 0579-2129 DOI artículo : 10.1157/13065175
- 14.- Martinez Blanco Dr. Carlos A. 1 Dr. José A. Lloréns Figueroa2 y Dr. Jesús Pérez Nellar3 **Timomas y miastenia gravis. Supervivencia y factores pronósticos.** Catorce años de experiencia Hospital Clinicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de La Habana
- 15.- Mainieri Hidalgo José A., Ivannia Lépez Corderon **Timectomía por Miastenia Gravis en el Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia** reporte de 24 casos.
- 16.- Navarro RFP, Pérez RAR, De la Escosura RG, Lorenzo SJM, Cicero SR **Timectomía y miastenia gravis** Rev Inst Nal Enf Resp Méx 1997; 10(4): 286-293.
17. - New England Journal of Medicine **Edad, el Timo y Linfocitos**
- 18.- P León Atancea, F González Aragonesea, N Moreno Mataa, E García Fontána, D León Medinaa, JM Naranjo Gómeza, JL Muñoz Blancob, E Orusco Palominoc y E Folqué Gómezc. **Timectomía en la Miastenia Gravis** Cirugía Torácica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. bNeurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. cCirugía Torácica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Arch Bronconeumol 2001; 37: 235 – 239 ISSN : 0579-2129

19.- Ponseti Bosch Dr. Jose Maria **Miastenia Gravis y Timoma Factores Pronostico**
Hospital Valle Hebron Departamento Cirugía General Barcelona 2,001

20.- Riveros S Dr Pedro y Dr Carlos Alvarez Z **TIMECTOMIA EN MIASTENIA GRAVIS**
Equipo de Cirugía Torácica-Hospital Barros Luco Trudeau Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Santiago de Chile

21.- Riveros S Dr Pedro y Dr Carlos Alvarez Z **TIMECTOMIA EN MIASTENIA GRAVIS**
Equipo de Cirugía Torácica-Hospital Barros Luco Trudeau Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Santiago de Chile

22.- SEGUER Drs. ENRIQUE Y COL. Servicio de Cirugía y Neurología, Hospital Regional de
Concepción, Departamento de Cirugía, Universidad de Concepción **Resultados de la**
timectomía transesternal en miastenia gravis Rev. Chilena de Cirugía. Vol 55 - Nº 5,
Octubre 2003; págs. 440-444

23.- Suárez G.a. **Miastenia gravis: Diagnóstico y Tratamiento** Departamento de
Neurología. Mayo Clinic. Rochester, Minnesota, EEUU.

24. - **Timectomía como tratamiento de miastenia gravis.** Experiencia en el Hospital
Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú

25.- VERGNAUD J.P., MD; S. PENAGOS, MD; C. LOPERA, MD; J. VASQUEZ, MD.
TIMOMA Y MIASTENIA GRAVIS Hospital Pablo Tobón Uribe"; Inst de Ciencias de la
Salud, C.E.S., Medellín, Colombia.

26.- Farrugia Maria Elena MD **A LIMITED EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF**
SEROPOSITIVE MYASTHENIA GRAVIS IN TAYSIDE SMJ 2002: 47(6) 132-135
Department of Neurology Ward 23A, Ninewells Hospital & Medical School, Dundee DD1
9SY.

27.- Gajdos P, Chevret S, Toyka KV **Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis**

28.- H J Sagar, K Gelsthorpe, A Milford-Ward, G A Davies-Jones **Clinical and immunological associations in myasthenia gravis. 1: Autoantibodies.** Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1980;43:967-970, doi:10.1136/jnnp.43.11.967

29.- Takahiro Higuchi, MD Junichi Taki, MD Seigo Kinuya, MD Masahito Yamada, MD Michio Kawasuji, MD Osamu Matsui, MD Akitaka Nonomura, MD Hisashi Bunko, MD Norihisa Tonami, MD **Thymic Lesions in Patients with Myasthenia Gravis: Characterization with Thallium 201 Scintigraphy** Published online: September 18, 2001

30.- **THE DIAGNOSIS OF MYASTHENIA GRAVIS** The Lancet, Volume 327, Issue 8482, Pages 658 – 660 doi:10.1016/S0140-6736(86)91733-2Cite or Link Using DOI

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS QUIRURGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS (TMECTOMIA)" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.