

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALÚD PÚBLICA
INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO DOCENTE
“HERMANOS AMEIJERAS”

**Resultados del postoperatorio inmediato y factores pronóstico en el
paciente timectomizado por miastenia gravis.**

Hospital Hermanos Ameijeiras. Enero 1984-Diciembre 2006.

AUTOR: Dr. Armando Bárbaro Pardo Núñez *

TUTOR: Dr.C. José Antonio Lloréns Figueroa **

ASESOR: Dr.C. Rosa Jiménez Paneque***

Dra. Angela Rosa Gutiérrez Rojas ****

* Especialista de segundo grado en Medicina Interna y Medicina Intensiva. Profesor auxiliar. Jefe de Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos.

Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.

** Dr. en Ciencias Médicas. Profesor titular.

Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.

*** Dr. en Ciencias Médicas. Profesor titular. Departamento de Investigaciones y Proyectos del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.

**** Especialista de segundo grado en Bioestadística. Profesor auxiliar. Departamento de Investigaciones y Proyectos del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.

**TESIS PRESENTADA PARA OPTAR POR EL TÍTULO ACADÉMICO DE DOCTOR EN
CIENCIAS MÉDICAS**

La Habana – 2009

SÍNTESIS

Prevalece la diversidad de criterios al enfrentar la preparación y atención postoperatoria de la timectomía en el paciente miasténico. Se carece de suficientes estudios sobre el tema. Los objetivos de la investigación fueron evaluar los factores que pudieran influir sobre la morbilidad inmediata y describir los resultados de un tratamiento perioperatorio mantenido en la unidad de cuidados intensivos durante veintitrés años.

Se diseñó un estudio de cohorte, retrospectivo, que incluyó 324 pacientes desde enero de 1984 hasta diciembre del 2006. La edad promedio fue 32,9 años, predominó el sexo femenino. El 63,9 % correspondió a la clase IIb de Osserman y el tiempo promedio de diagnóstico fue 1,63 años. Se diagnosticó timoma en el 9,9 %. La estadía promedio fue 3,07 días. No se reportó mortalidad y la morbilidad fue 9,3 %. Se presentaron dos crisis miasténica. La sepsis respiratoria fue la complicación más frecuente. Concluimos que los factores asociados a la

presencia de complicaciones fueron el antecedente de utilización de anticolinesterásicos y pertenecer a la clase IV de Osseman; se obtuvieron buenos resultados con el tratamiento mantenido en el postoperatorio inmediato.

ÍNDICE

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	11
III. RESULTADOS	22
IV. DISCUSIÓN.....	38
V. CONCLUSIONES.....	52
VI. RECOMENDACIONES.....	54
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

VIII. ANEXOS..... **81**

Anexo 1

Anexo 2

Anexo 3

Figuras (1-5)

I. INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune, que se caracteriza por la presencia de debilidad muscular, que empeora con la actividad física y mejora con el reposo. El comportamiento clínico es complejo, con fluctuaciones imprevisibles de la fuerza muscular y la influencia de factores diversos que pueden favorecer la debilidad hasta desencadenar la crisis miasténica. Estas variaciones hacen difícil

medir el accionar terapéutico, al existir la posibilidad de que la mejoría o el empeoramiento no se correspondan con el tratamiento, sino con la evolución natural de la misma (1). Su prevalencia se estima en 20-40 casos por 100 000 habitantes (2). Desde la descripción original de Thomas Willis en 1693, muchos autores aparecen vinculados a la historia de la miastenia gravis. En 1877, Samuel Wilks describe pacientes con debilidad muscular que fallecen en insuficiencia respiratoria (3). Goldflan aporta en la descripción clínica en 1893 (4). Friederich Jolly contribuye a la caracterización eléctrica y en 1899 propone el nombre de miastenia gravis. Miastenia, palabra de etimología griega que significa debilidad muscular y gravis, término latino que indica gravedad del proceso. (5).

Las opciones terapéuticas en el paciente miasténico incluyen la timectomía, los anticolinesterásicos, inmunosupresores e inmunomodulación.

En 1911 el cirujano torácico Ferdinand Sauerbruch extirpó el timo en una paciente a través de una incisión cervical y reportó mejoría de los síntomas miasténicos posterior a la intervención. (6)

En 1944 Alfred Blalock, cirujano norteamericano, reporta la evolución favorable de veinte pacientes miasténicos a los que realizó timectomía por vía transesternal. (7)

Keynes encabeza esta cirugía en Europa y en 1949 publica los resultados de una serie de 151 miasténicos timectomizados por vía transesternal. (8,9)

Entre 1959-60 Simpson y Nastuck propusieron, de forma independiente, que se establecía una respuesta autoinmune a nivel de la placa motora e invocaron su asociación con otras enfermedades autoinmunes y anormalidades tímicas. (10,11). En la aplicación de la inmunología a la clínica la década del 60 fue importante para el

conocimiento de esta enfermedad, que deviene paradigma de las enfermedades autoinmunes.

La identificación en veneno de serpiente de la alfa-bungarotoxina, que se une específicamente a los receptores de acetilcolina, fue la premisa para el desarrollo de un método que identifica los anticuerpos contra dichos receptores al precisar en ellos el órgano diana del ataque inmunológico (12-15). El reconocimiento del antígeno ayudó a establecer su naturaleza autoinmune y a desarrollar un modelo animal de la enfermedad, la denominada miastenia gravis experimental autoinmune. (16,17)

La notable semejanza histológica entre las células epiteliales del timo normal y los miocitos embrionarios, la identificación de receptores de acetilcolina en su superficie, junto a la proximidad de estas células mioides con los linfocitos vecinos, capaces de intervenir en la producción de anticuerpos, han propiciado la identificación del tejido tímico como el escenario donde se gesta la fisiopatogenia autoinmune. (18-26)

Después de casi una centuria transcurrida desde la primera exéresis del timo en un miasténico, la aceptación del procedimiento quirúrgico, reconocido por Agustín Pedro Pons en su tratado de Neurología hace más de cuarenta años, tiene actualidad (27). La timectomía en la miastenia gravis antecedió a todas las teorías sobre la fisiopatogenia y aunque es un procedimiento invasivo es el único tratamiento disponible que ofrece la oportunidad de remisión. Existen no obstante, aspectos por definir y que motivan análisis. La cirugía parece ser mejor de forma precoz que tardía y la expectativa de mejoría se incrementa con el paso del tiempo desde su realización; se considera que sus beneficios potenciales disminuyen en el paciente adulto que envejece, en la medida que en paralelo el timo involuciona. No existe

consenso sobre el mejor acceso quirúrgico y la extensión de la exéresis; el advenimiento de la toracoscopia y su aplicación en la timectomía constituyen tema de estudio y demanda de evidencias. Entre los aspectos controvertidos sobre la timectomía aparece la miastenia ocular; se toma en cuenta que la enfermedad puede quedar limitada a esta forma clínica de presentación y se invoca su indicación cuando interfiere con el estilo de vida de los pacientes, el tratamiento inmunosupresor está contraindicado o se asocia a timoma. (28-51)

También se ha considerado la presencia de anticuerpos antirreceptor postsináptico de acetilcolina como asociado a la obtención de buenos resultados posteriores a la timectomía (52). Variables como el tiempo de duración de los síntomas antes de la intervención, los diversos tratamientos médicos recibidos antes y después de la cirugía, la naturaleza fluctuante de los síntomas y las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas hacen que los resultados no sean fácilmente comparables entre distintos estudios (53).

En relación a la utilización de las drogas anticolinesterásicas, hay que considerar el protagonismo de Mary Walker en la década del 30, con su propuesta del uso de fisostigmina (54). La aplicación de estas drogas marcó un hito en la historia de la miastenia gravis, no sólo porque hasta el día de hoy son las más usadas en la enfermedad, sino porque sirvieron para apoyar la idea de que el problema se hallaba en la unión neuromuscular (55-58).

La difusión generalizada de los anticolinesterásicos se sostiene sobre varias razones, entre ellas la relación causa-efecto entre su utilización y el alivio de los síntomas miasténicos, junto a la disponibilidad de más de un fármaco que permita

combinaciones entre ellos (59-62). La extendida utilización en la miastenia gravis ha favorecido conocer sus expresiones de toxicidad muscarínica y nicotínica; la crisis colinérgica es el evento de mayor gravedad, muy difícil de distinguir en la clínica de la crisis miasténica (63,64). Los antagonistas de la acetilcolinesterasa no tienen efecto sobre el proceso autoinmune y como se requiere la presencia de un adecuado número de receptores para sus acciones farmacológicas, en la medida que progresa la enfermedad pierden gradualmente su eficacia, lo que trae consigo el aumento de su demanda y en consecuencia el incremento de su toxicidad (65).

En nuestro grupo multidisciplinario se prohíben los colinérgicos en la preparación del paciente para timectomía, se busca evitar la potencial agresión de sus efectos muscarínicos, dados por aumento de secreciones respiratorias y constricción bronquial con el consecuente aumento del trabajo respiratorio. Se evade además su acción nicotínica nociva sobre el receptor postsináptico de acetilcolina en un enfermo en riesgo de crisis miasténica del postoperatorio e inmunosuprimido, en el que la deshabitación de la ventilación mecánica es el reto principal y la aparición de crisis colinérgica constituiría un evento fatal.

Entre muchos factores, que se estudian por su influencia en el resultado de la cirugía de extirpación del timo, se ha evaluado el uso de la terapéutica inmunosupresora e inmunomoduladora (66,67).

Los corticoides, desde su introducción en 1948, han mostrado un amplio rango de usos terapéuticos; la mayor parte de los efectos de estas drogas no son específicos y el éxito en el tratamiento de múltiples condiciones clínicas se atribuye a sus propiedades antiinflamatorias (68). La aceptación del origen autoinmune de la

enfermedad en la década del 60 ha respaldado el papel de la terapéutica inmunosupresora. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de los esteroides en la miastenia gravis, se considera que está relacionado con su influencia sobre la activación de los linfocitos T auxiliares y la proliferación de los linfocitos B (69). Con el inicio de esta terapéutica, se describe empeoramiento paradójico de la sintomatología miasténica, que puede llegar hasta la insuficiencia respiratoria; pero constituyen un eslabón básico para enfrentar todas las formas clínicas de presentación de la enfermedad, la estabilización en el preoperatorio y el postoperatorio inmediato de la timectomía (70).

La evidencia sobre los efectos beneficiosos de los corticoides en la miastenia gravis se sostiene en estudios observacionales y opiniones de expertos. Los estudios controlados disponibles no muestran diferencias entre ellos y otras formas de inmunosupresión. (71-73).

La medicación inmunosupresora abarca además de los esteroides, la posibilidad de combinación en esquemas dobles con azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus y micofenolato mofetil; estas combinaciones tienen utilidad clínica limitada en las exacerbaciones de la miastenia gravis y han sido valoradas en el control de la enfermedad a largo plazo (74-87).

La terapéutica de inmunomodulación en la miastenia gravis se inició con la plasmaféresis en 1976, con excelentes efectos contra la exacerbación de la debilidad miasténica que comprometía el fuelle torácico (88). Su mecanismo de acción consiste en la remoción de los anticuerpos antirreceptor postsináptico de acetilcolina, aunque la mejoría también ha sido reportada en los pacientes

seronegativos. No se dispone de estudios controlados y aleatorizados sobre la utilidad de la plasmaféresis, pero hay resultados que avalan su aplicación en situaciones de exacerbación de la enfermedad, crisis miasténica, en la estabilización preoperatoria y en el postoperatorio de timectomía (89).

En 1984 se introduce la inmunoglobulina endovenosa en el tratamiento de esta enfermedad, con resultados similares al recambio plasmático (90). Aunque se desconoce su mecanismo de acción en la modulación inmunológica, se propone que interfiere en la activación del complemento e interviene en la producción de citoquinas, el bloqueo reticuloendotelial, la provisión de anticuerpos antiidiotipo, el incremento de las células T supresoras, el decremento de la síntesis de anticuerpos y la aceleración de catabolismo de inmunoglobulina G (91).

La variabilidad en el tratamiento preoperatorio y postoperatorio al analizar el tema de la inmunomodulación es otro aspecto que expresa la carencia de uniformidad en la bibliografía consultada (92-94). Dentro de este perfil se cuenta con publicaciones de autores cubanos que expusieron sus resultados en la aplicación de la plasmaféresis y la inmunoglobulina endovenosa en esta enfermedad (95-96).

De nuestro país existen pocas publicaciones que traten la miastenia gravis y la timectomía; que se acerquen a la caracterización epidemiológica de la población de pacientes miasténicos, así como al conocimiento de nuestras particularidades clínicas y terapéuticas (97-108). Luis y colaboradores realizaron un estudio controlado en el Instituto de Neurología y Neurocirugía, en el que los 14 pacientes timectomizados tuvieron mejor evolución que los que sólo recibieron tratamiento médico (109).

En el hospital Hermanos Ameijeiras, centro de referencia nacional para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, el día 7 de enero de 1984 se realizó la primera timentomía en miastenia gravis, de la cohorte que presentamos en este trabajo. Con un enfoque de integración multidisciplinaria se asumió el cuidado de los pacientes en el preoperatorio y en el postoperatorio.

Los argumentos a favor de la timentomía obligan a ofrecer al timentomizado las mejores posibilidades en cuanto a mortalidad y morbilidad, lo que ha constituido la gran motivación de estos años de trabajo con el paciente miasténico en el postoperatorio inmediato; período de situaciones críticas en el que la crisis miasténica constituye la más temida de las complicaciones.

Identificados con la fisiopatogenia autoinmune y la potencial toxicidad de los anticolinesterásicos, el tratamiento consistió en inmunosupresión, inmunomodulación y supresión de drogas colinérgicas, a la totalidad de los pacientes para alcanzar la estabilización en el preoperatorio y en el postoperatorio inmediato. No existen publicaciones que comprendan a todos los pacientes que serán timentomizados en un tratamiento de inmunosupresión e inmunomodulación; la tendencia observada es la inclusión para la preparación con plasmáféresis de los pacientes con mayor gravedad de la enfermedad y con menor frecuencia la utilización de inmunoglobulina endovenosa con igual propósito (110). La suspensión de las drogas colinérgicas tampoco es una práctica habitual en el preoperatorio, sólo se aplica en el postoperatorio el concepto de reposo del receptor de acetilcolina, durante el período de ventilación mecánica (111,112).

Prevalece la diversidad de criterios para enfrentar la preparación y atención postoperatoria de la timectomía en el paciente miasténico. Vivimos la época en que la medicina basada en la evidencia dicta orientaciones terapéuticas, pero aún no se dispone del aval de estudios que permitan la creación de guías para la actuación en el preoperatorio y postoperatorio de timectomía en miastenia gravis (113-115).

Hay un camino recorrido en cuanto a la evaluación de resultados a mediano y largo plazo que miden remisión, mejoría, ausencia de cambios, empeoramiento y la influencia sobre éstos de diferentes factores (116-130).

El tema del postoperatorio inmediato se aborda por pocos autores y los que lo hacen no expresan con uniformidad sus resultados (131-135). Kas (133), que muestra la serie más numerosa, describe la morbilidad pero no evalúa los factores relacionados con las complicaciones; Detterbeck (134), Bulkley (132) y Huang (131) se refieren a sus complicaciones inmediatas y citan también sus resultados mediatos, este último autor incursiona en la identificación de factores con influencia en los resultados a largo plazo. Sólo Watanabe trata el tema de los factores pronóstico vinculado a la morbilidad inmediata a la cirugía; en específico al diagnóstico de crisis miasténica del postoperatorio, cuando evaluó 15 variables (135).

Es necesario profundizar en el postoperatorio inmediato en cuanto a morbilidad e identificación de factores pronóstico. La demanda de guías de actuación para esta etapa y la identificación de los factores que determinen el pronóstico inmediato en la miastenia gravis posterior a la timectomía, constituyen un problema científico no resuelto. La posibilidad de conocer desde el preoperatorio factores que se asocian a

la morbilidad postquirúrgica inmediata y actuar sobre ellos, permitirá mejorar el resultado en el postoperatorio inmediato de timectomía en miastenia gravis.-

La hipótesis de trabajo se basa en que existen factores demográficos, clínicos, histológicos y relacionados con la terapéutica; que influyen en la presencia de complicaciones en el postoperatorio inmediato en el paciente miasténico sometido a exéresis del timo.

A partir de la hipótesis planteada se propusieron como objetivos: evaluar los factores que pudieran influir sobre la morbilidad del postoperatorio inmediato y describir los resultados en la unidad de cuidados intensivos, con la aplicación de una estrategia de tratamiento durante 23 años en el paciente miasténico timectomizado. Para dar cumplimiento a estos objetivos se diseñó un estudio de cohorte, de carácter retrospectivo, que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de miastenia gravis, intervenidos quirúrgicamente de timectomía transesternal extendida; con seguimiento postoperatorio inmediato en la unidad de cuidados intensivos del hospital Hermanos Ameijeiras, desde enero de 1984 hasta diciembre del 2006.

Como potenciales factores pronóstico se consideraron variables que describen las características demográficas (sexo y edad), clínicas (clasificación de Osserman y tiempo de diagnosticada la enfermedad), histológica (histología del timo) y vinculada con la terapéutica (antecedente de uso de drogas anticolinesterásicas). El resultado pronóstico evaluado fue la presencia o no de complicaciones clínicas durante el postoperatorio inmediato.

II. MATERIAL Y MÉTODO

II. MATERIAL Y MÉTODO

Contexto y clasificación de la investigación

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, en pacientes con diagnóstico de miastenia gravis, intervenidos quirúrgicamente de timectomía transesternal extendida; con seguimiento postoperatorio inmediato en la unidad de cuidados intensivos del hospital Hermanos Ameijeiras, desde enero de 1984 hasta diciembre del 2006.

Criterios de inclusión: se consideró la inclusión de todos los pacientes intervenidos de timectomía transesternal extendida con seguimiento postoperatorio inmediato en la unidad de cuidados intensivos del hospital Hermanos Ameijeiras. No se determinaron criterios de exclusión ya que todos los pacientes timectomizados cumplen con requisitos que los convierten en un grupo homogéneo de pacientes en cuanto al propósito de este estudio. Éste, resulta entonces el dominio (o población objeto) sobre el cual se estima que recaigan las conclusiones de este trabajo.

Muestra: Todos los pacientes a los que se realizó exéresis del timo desde enero de 1984 hasta diciembre del 2006 y que inmediatamente a su salida del quirófano ingresaron en la unidad de cuidados intensivos de la misma institución hospitalaria como parte del protocolo de seguimiento de esta enfermedad. La muestra quedó conformada por 324 pacientes.

Técnicas y procedimientos.

Procedimientos para la estrategia terapéutica:

El grupo multidisciplinario estableció una estrategia de tratamiento desde su creación en diciembre de 1984, que se expone a continuación:

En el preoperatorio transcurrido en la sala de Neurología las acciones básicas fueron: suspensión de colinérgicos hasta alcanzar un reposo de los mismos por un período de tiempo no menor de 30 días previos a la cirugía; inmunosupresión con prednisona oral en la dosis de 0,5 a 1 mg/kg de peso, junto a inmunomodulación con plasmaféresis o inmunoglobulina endovenosa; en los primeros 210 pacientes se usaron dos o tres recambios de plasmaféresis de un volumen plasmático cada uno,

los últimos 114 pacientes recibieron tres dosis de 400mg/kg por día de inmunoglobulina endovenosa, la semana antes de la operación. La inmunoglobulina utilizada es de producción nacional, distribuida por IMEFA-ERON, laboratorios Grossman S. A.

Fue solicitado a cada paciente su consentimiento informado en el servicio de Neurología. Los neurólogos y cirujanos explicaron las características de la cirugía, la preparación y la atención postoperatoria.

El procedimiento quirúrgico fue realizado con anestesia general orotraqueal. Sólo se utilizaron relajantes musculares no despolarizantes en la inducción anestésica y durante el mantenimiento se evitaron; con el advenimiento de la monitorización de la función neuromuscular fueron usados según necesidades de relajación.

El tratamiento quirúrgico consistió en timectomía transesternal extendida, definida por resección completa de la glándula tímica y del tejido graso peritímico.

El postoperatorio inmediato transcurrió en todos los pacientes en la unidad de cuidados intensivos. A la llegada del quirófano continuó la inmunosupresión con la administración de 100mg EV de hidrocortisona cada seis horas en las primeras 24 horas, posteriormente fue individualizado el descenso del aporte esteroideo. La inmunomodulación se cumplió según el grupo de referencia; en el de plasmaféresis dos recambios de un volumen plasmático cada uno en días alternos y en el de inmunoglobulina endovenosa, dos dosis de 400 mg/kg cada una en días consecutivos. (anexo 2)

La deshabitación de la ventilación mecánica fue realizada según el protocolo asistencial de nuestra unidad de cuidados intensivos (anexo 3).

Una vez extubado el paciente iniciamos tratamiento con aerosoles a presión positiva intermitente y fisioterapia respiratoria con inspirometría incentivada 10 minutos cada una hora, lo que modificamos en los intervalos según los requerimientos.

Se mantuvo monitoreo de osciloscopía cardíaca continua y medición de signos vitales horarios durante las primeras 24 horas, que fueron espaciados cuando las condiciones del paciente lo permitieron.

La terapéutica antibiótica profiláctica fue realizada con ceftriaxona 1g EV en el quirófano y 1g EV a las 12 horas. En presencia de sepsis respiratoria el tratamiento se individualizó de acuerdo a las condiciones clínicas y tomando en cuenta la orientación microbiológica.

Fueron utilizados analgésicos no opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento del dolor postoperatorio.

Los pacientes fueron trasladados al servicio de Neurología, cuando mantenían respiración espontánea y sin complicaciones que lo contraindicaran.

Procedimientos para la recogida de la información:

Los datos necesarios para dar cumplimiento a los objetivos propuestos fueron obtenidos de la historia clínica de cada paciente y llevados a un formulario de recogida de datos que se presenta en el anexo 1.

La búsqueda de información fue orientada a identificar los trabajos que profundizaran el aspecto menos publicado, la morbilidad del postoperatorio inmediato y tomó en cuenta todo tipo de diseño publicado a partir del año 1998 sobre miastenia gravis.

Fue realizada en Medline utilizando como descriptor MeSH: myasthenia gravis y

como calificadores: las complicaciones, clasificación de la enfermedad, mortalidad, cirugía y terapéutica. Se excluyeron las presentaciones de un caso y las cartas al editor. Revisamos otras fuentes bibliográficas de interés, mediante otros métodos de búsqueda.

Definición de variables:

Los datos se tomaron de la historia clínica de cada paciente incluido en este estudio.

Relacionamos las variables en dos grupos: primero las que fueron medidas tal como aparece el dato en la historia clínica y el segundo grupo aquellas en las que fue necesario establecer categorización.

En el primer grupo se relacionaron las siguientes:

Sexo: femenino o masculino

Clasificación de Osseman-Genkis (1971): Utilizamos esta clasificación, que transcribimos a continuación, para evaluar la gravedad de la enfermedad en el momento en que se incluyeron los pacientes en el protocolo para tratamiento quirúrgico. La clase I fue excluida de la realización de la timectomía.

La clasificación es la siguiente:

- Clase I: miastenia ocular. Debilidad de la musculatura ocular.
- Clase IIa: miastenia generalizada ligera. Generalmente de comienzo lento, a menudo ocular, se extiende gradualmente a la musculatura esquelética y bulbar, respeta los músculos respiratorios.

- Clase IIb: miastenia generalizada moderada. El comienzo es gradual a menudo ocular, progresando a una afectación más severa de la musculatura esquelética y bulbar; pero respeta también los músculos respiratorios.
- Clase III: miastenia fulminante aguda. De comienzo rápido y con afectación generalizada que incluye los músculos respiratorios.
- Clase IV: miastenia severa tardía. La afectación respiratoria y bulbar aparece con un intervalo de al menos dos años después del comienzo de los grupos I-II.

Utilización de drogas colinérgicas: Tomamos el dato del uso de este medicamento, reportado como antecedente en la historia clínica.

Traqueostomía: considerada de manera dicotómica, según realización o no de este procedimiento

Tipo de complicaciones: Consideramos las complicaciones clínicas y quirúrgicas diagnosticadas durante su estadía en cuidados intensivos. La sepsis respiratoria se evaluó segregada en neumonía y traqueobronquitis purulenta.

Las complicaciones clínicas consideradas fueron las siguientes:

- Crisis miasténica del postoperatorio inmediato: definida como la imposibilidad de separación de la ventilación mecánica, por debilidad miasténica del fuelle torácico, transcurridas 48 horas de su estancia en cuidados intensivos.
- Neumonía: presencia de signos clínicos del síndrome de condensación inflamatoria e imagen radiológica de consolidación neumónica.
- Atelectasia: presencia de signos clínicos del síndrome de condensación atelectásica e imagen radiológica de atelectasia.

- Traqueobronquitis purulenta: presencia de secreciones respiratorias con estudio microbiológico positivo.

Presencia de complicaciones: Variable dependiente, dicotómica, que considera al paciente que presentó una o más complicaciones clínicas.

Las complicaciones quirúrgicas consideradas fueron las siguientes.

- Dehiscencia de la sutura esternal: pérdida de la integridad de la sutura esternal.
- Neumotórax: presencia de signos clínicos e imagen radiológica compatible con neumotórax.
- Hemoneumotórax: presencia de signos clínicos e imagen radiológica compatible con hemoneumotórax.
- Derrame pleural: presencia de signos clínicos de síndrome de interposición líquida e imagen radiológica de derrame pleural.

Fueron tomadas en cuenta las complicaciones quirúrgicas que podían influir en la función pulmonar, cuando aparecieron en un paciente que tenía diagnosticada una complicación clínica.

Estadía en sala: número de días en cuidados intensivos.

Estado al egreso de UCI: se consideró vivo o fallecido.

Las variables categorizadas fueron las siguientes:

Edad: en años cumplidos, en las siguientes categorías:

20 años y menos

21- 30 años

31- 40 años

41 y más años

Tiempo de diagnosticada la enfermedad: el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de miastenia gravis hasta el momento en que el paciente fue intervenido quirúrgicamente. Categorizado de la siguiente manera:

- Menor de 1 año: cuando el paciente fue timectomizado antes del año del diagnóstico.
- Entre 1 y 3 años: cuando el paciente fue timectomizado dentro de ese período de tiempo.
- Mayor de 3 años: cuando se superó ese tiempo para la timectomía.

Tiempo de Ventilación Mecánica: Tiempo de duración (en horas) de su requerimiento. Desde la llegada del paciente del quirófano hasta la retirada del tubo endotraqueal.

- Menor de 24 horas
- Entre 24 – 48 horas
- Mayor de 48 horas

Histología del timo extirpado: Según informe histológico de Anatomía Patológica.

Para el procesamiento estadístico fueron agrupadas en dos categorías:

- Timoma: enfermedad tumoral, independiente del tipo histológico.
- No timoma: hiperplasia tímica e involución del timo.

Procedimientos para el análisis de los datos y procesamiento estadístico.

El procesamiento de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 11.5 para Windows. Fueron empleadas medidas de resumen para variables cualitativas (frecuencias absolutas y porcentajes); para las variables cuantitativas fue calculado el promedio y la desviación estándar (DE).

Para evaluar la asociación entre la aparición de complicaciones (variable de respuesta) durante el postoperatorio inmediato y el resto de las variables que describen las características demográficas, clínicas, histológica y vinculada con la terapéutica (variables explicativas) fueron confeccionadas tablas de contingencia y se realizó un análisis univariado. Aplicamos la prueba de independencia chi cuadrado (χ^2) con cada una de las variables explicativas o independientes (anteriormente mencionadas) y la variable de respuesta o dependiente (presencia de complicaciones en el postoperatorio inmediato). Se empleó la prueba de existencia de tendencia lineal en la proporción de complicaciones cuando la variable independiente tenía carácter ordinal y más de dos categorías.

La relación independiente entre las variables explicativas y la de respuesta fue evaluada con la aplicación del modelo de regresión logística. Se estimaron además los odds ratio (OR) "ajustados" (controlando el resto de las variables) con intervalos de confianza del 95%. Antes de aplicar el modelo de regresión logística, para corroborar si existía asociación entre todos los pares de variables explicativas se calculó el coeficiente de contingencia. Se excluyeron aquellas variables que mostraron asociación estadística significativa brindada por este coeficiente de contingencia ($p < 0,05$).

Las variables excluidas fueron: sexo, asociada con la edad ($p = 0,002$) y con la histología del timo ($p = 0,03$) y el tiempo de diagnosticada la enfermedad, por encontrarse asociada con la clasificación de Osseman ($p = 0,012$), con el uso de colinérgicos ($p < 0,001$) y con la histología de timo ($p < 0,001$).

La variable relacionada con la gravedad de la enfermedad medida a través de la clasificación de Osseman fue tratada como variable “de diseño” (dummy), se consideró como categoría de referencia la clase II a. Para la comparación entre todos los pares de categorías fueron estimados los OR ajustados.

En todas las pruebas empleadas fue utilizado un nivel de significación del 5%.

El odds ratio o razón de productos cruzados, con intervalo de confianza, permite cuantificar el grado de asociación entre las variables explicativas y la de respuesta.

En este caso, odds de complicaciones expresa el cociente:

Proporción de complicaciones/ (1 – proporción de complicaciones).

El odds ratio es la razón de odds que se obtiene al poner en el numerador el odds de complicaciones en una de las categorías del factor y en el denominador el odds de complicaciones en la otra categoría del factor. Es posible asegurar que si un OR es mayor de 1 el riesgo de complicaciones será mayor en la categoría que está en el numerador, pero no se puede saber cuantas veces mayor es este riesgo, sólo se estima cuantas veces mayor es el odds de complicaciones en una categoría con respecto a la otra.

III. RESULTADOS

III. RESULTADOS

Se recibieron en la unidad de cuidados intensivos 324 pacientes, inmediatamente a la realización de la timectomía. La estadía promedio en los pacientes timectomizados en la unidad de cuidados intensivos fue de $3,07 \pm 1,8$ días (rango 1 -15 días).

De ellos, 235 pacientes femeninas (72,5 %) y 89 pacientes masculinos (27,5 %). La relación femenino/masculino fue de 2,6:1.

La edad promedio fue de 32,9 años, con un valor mínimo de ocho años y máximo de 77 años, la desviación estándar fue de 13,7 años.

La distribución de los pacientes de acuerdo a la edad y sexo se expresa en la tabla 1. La mayor frecuencia correspondió al grupo de 21 a 30 años con 98 pacientes (30,2%); el sexo femenino predominó en todas las agrupaciones y el masculino alcanza la máxima expresión en el de 41 y más años, donde los hombres representan el 43,4 %.

Tabla 1: Distribución porcentual de los pacientes estudiados según sexo y edad agrupada.

Grupos de edades	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
	No. (%)*	No. (%)*	
20 años y menos	48 (75)	16 (25)	64 (100)
21-30	79 (80,6)	19 (19,4)	98 (100)
31-40	61 (77,2)	18 (22,8)	79 (100)
41 y más	47 (56,6)	36 (43,4)	83 (100)
Total	235	89	324

*porcentaje calculado en base al total por grupo de edad.

Según la escala de gravedad utilizada se apreció el predominio de la clase IIb con 207 pacientes (63,9%), seguida por IIa con 72 pacientes (22,2%), las dos formas más graves (III y IV) alcanzan juntas el 13,9 % (tabla 2).

Tabla 2: Distribución porcentual de los pacientes según la clasificación de Osseman.

Clasificación de Osseman	Frecuencia	Porcentaje
IIa	72	22,2
IIb	207	63,9
III	21	6,5
IV	24	7,4
Total	324	100,0

El tiempo promedio del diagnóstico antes de la cirugía fue de 1,63 años, con valores de tiempo que oscilaron entre 8 días y 14 años. En esta serie sólo el 5,2% de los pacientes fue operado después de los 3 años de realizado el diagnóstico (tabla 3).

Tabla 3: Distribución porcentual de los pacientes según el tiempo de diagnosticada la enfermedad.

Tiempo Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Menor de 1año	56	17,3
1-3 años	251	77,5
Más 3 años	17	5,2
Total	324	100,0

El análisis anatomopatológico definió la presencia en seis pacientes de tejido tímico en involución (1,9%) y en 286 pacientes (88,2%) hiperplasia del timo, ambas agrupadas en la categoría no timoma constituyen el 90,1 % de la muestra. En 32 de los pacientes se diagnosticó timoma (9,9 %). (tabla 4)

Tabla 4: Distribución porcentual de los pacientes según la histología del timo.

Histología del Timo	Frecuencia	Porcentaje
No Timoma	292	90,1
Timoma	32	9,9
Total	324	100,0

Como se aprecia en la tabla 5, el 98,1% de los pacientes fue separado de la ventilación mecánica antes de las 48 horas de su estadía en cuidados intensivos y dentro de este grupo, el 89,5% antes de las 24 horas. En seis pacientes la ventilación mecánica se prolongó más de 48 horas, en dos de ellos por la presencia de crisis miasténica del postoperatorio y en los cuatro restantes por la aparición de otras complicaciones respiratorias.

El porcentaje de traqueostomía fue de 2,5 %, ocho pacientes; de ellos, dos fueron al quirófano traqueostomizados por eventos previos de crisis miasténica y los otros seis pacientes por ventilación mecánica prolongada en el postoperatorio.

Tabla 5: Distribución porcentual de los pacientes según el tiempo de ventilación mecánica en el postoperatorio.

Ventilación Mecánica	Frecuencia	Porcentaje
Menor de 24 horas	290	89,5
Entre 24 – 48 horas	28	8,6
Mayor de 48 horas	6	1,9
Total	324	100,0

La totalidad de los pacientes egresaron vivos de la unidad de cuidados intensivos.

Las complicaciones se dividieron en clínicas y quirúrgicas. Se presentaron 35 complicaciones clínicas en el postoperatorio inmediato en 30 pacientes (9,3%).

La sepsis respiratoria fue la más frecuente (8,4%), constituida por traqueobronquitis purulenta y neumonía, diagnosticadas en 19 y ocho pacientes respectivamente. La atelectasia se identificó en seis timectomizados (1,9 %). El evento crisis miasténica del postoperatorio ocurrió en dos pacientes (0,6%). (tabla 6).

Tabla 6: Pacientes según complicaciones clínicas.

Complicaciones clínicas	Frecuencia	Porcentaje (*)
Crisis miasténica	2	0,6
Neumonía	8	2,5
Atelectasia	6	1,9
Traqueobronquitis purulenta	19	5,9

(*)Porcentaje en base al total de pacientes estudiados (n= 324)

En siete de los 30 pacientes que presentaron complicaciones clínicas se identificó una complicación quirúrgica, lo que constituye el 23,3 %. La distribución de éstas aparece en la tabla siguiente.

Tabla 7: Pacientes según la aparición de complicaciones quirúrgicas.

Complicaciones Quirúrgicas	Frecuencia	Porcentaje(*)
Dehiscencia de la sutura esternal	1	3,33
Neumotórax	2	6,66
Hemoneumotórax	2	6,66
Derrame Pleural	2	6,66

(*) Porcentaje en base al total de pacientes complicados (n= 30)

Cuando se evaluó la asociación entre las diferentes variables estudiadas y la aparición de complicaciones se obtuvo lo siguiente:

En la tabla 8 se expresa que aunque hay predominio del sexo femenino sólo el 8% presentó alguna complicación, mientras que el porcentaje de complicaciones en el sexo masculino fue superior, 12,3 %; esta diferencia no tuvo significación estadística.

Tabla 8: Distribución porcentual de los pacientes según sexo y presencia de complicaciones.

Sexo	Complicaciones		Total
	Si No. (%)	No No. (%)	
Femenino	19 (8,0)	216 (92,0)	235 (100)
Masculino	11 (12,3)	78 (87,7)	89 (100)
Total	30	294	324

p = 0,236

En las dos agrupaciones de más edad se encontró mayor porcentaje de complicaciones; 11,3% y 9,6 % respectivamente. La edad no resultó una variable relacionada con la aparición de complicaciones y no se encontró tendencia significativa al aumento de la proporción de las mismas en relación con la edad.

(tabla 9 y figura 1).

Tabla 9: Distribución porcentual de los pacientes según edad y presencia de complicaciones.

Edad	Complicaciones		Total
	Si No. (%)	No No. (%)	
20 años y menos	5 (7,8)	59 (92,2)	64 (100)
21-30 años	8 (8,1)	90 (91,9)	98 (100)
31-40 años	9 (11,3)	70 (88,7)	79 (100)
41 y más años	8 (9,6)	75 (90,4)	83 (100)
Total	30	294	324

p = 0,863 p (para tendencia lineal) = 0,5818

Aunque no se encontró asociación con significación estadística entre la histología del timo y la presencia de complicaciones, en el grupo de pacientes con enfermedad tumoral se presentó mayor porcentaje de complicaciones (12,5 %). (Tabla 10 y figura 2).

Tabla 10: Distribución porcentual de los pacientes según histología del timo extirpado y presencia de complicaciones.

Histología	Complicaciones		Total
	Si No. (%)	No No. (%)	
Timoma	4 (12,5)	28 (87,5)	32 (100)
No timoma	26 (8,9)	266 (91,1)	292 (100)
Total	30	294	324

p =0, 505

No se encontró asociación con significación estadística entre ambas variables ni tendencia significativa al incremento aunque sí se aprecia un aumento del porcentaje de complicaciones a medida que aumenta el tiempo de diagnóstico. (tabla 11).

Tabla 11: Distribución porcentual de los pacientes según tiempo de diagnosticada la enfermedad y presencia de complicaciones.

Tiempo de Diagnóstico	Complicaciones		Total
	Si No. (%)	No No. (%)	
Menor de 1 año	3 (5,3)	53 (94,7)	56 (100)
1- 3 años	23 (9,1)	228 (90,9)	251 (100)
Mayor de 3 años	4 (23,5)	13 (76,5)	17 (100)
Total	30	294	324

$p = 0,077$ p (para tendencia lineal)= 0,0667

Se observó que el porcentaje de complicaciones se va incrementando en relación con la gravedad de la enfermedad, no se demostró asociación con significación estadística entre ambas variables, pero sí una tendencia significativa al incremento. (Tabla 12 y figura 3).

Tabla 12: Distribución porcentual de los pacientes según clasificación de Osseman y presencia de complicaciones.

Clasificación de Osseman	Complicaciones		Total
	No. (%)	No. (%)	
Ila	2 (2,7)	70 (97,3)	72 (100)
IIb	21 (10,1)	186 (89,9)	207 (100)
III	3 (14,3)	18 (85,7)	21 (100)
IV	4 (16,6)	20 (83,4)	24 (100)
Total	30 ³⁸	294	324

p = 0,112 p (para tendencia lineal) =0,0134

El antecedente de utilización de drogas anticolinesterásicas estuvo asociado a la presencia de complicaciones ($p < 0,001$). (tabla 13 y figura 4)

Tabla 13: Distribución porcentual de los pacientes según utilización de colinérgicos y presencia de complicaciones.

Uso de Colinérgicos	Complicaciones		Total
	Si No. (%)	No No. (%)	
Si	12 (19,4)	50 (80,6)	62 (100)
No	18 (6,9)	244 (93,1)	262 (100)
Total	30	294	324

p < 0,001

La influencia independiente de las variables sobre la presencia de complicaciones se evaluó mediante un análisis multivariado de regresión logística, los resultados se presentan en la tabla 14 y la figura 5.

Tabla 14: Estimación de la función de regresión logística y OR ajustados.

Variables	B	gl	Significación	OR ajustado	IC 95% OR ajustado	
					Inferior	Superior
edad	0,005	1	0,746	1,005	0,977	1,034
clasificación de Osseman (*)						
IIb	1,331	1	0,174	3,784	0,556	25,738
III	1,301	1	0,086	3,672	0,831	16,222
IV	2,326	1	0,009	10,238	1,797	58,312
uso de colinérgicos	0,997	1	0,022	2,711	1,152	6,383
presencia de timoma	0,373	1	0,536	1,452	0,446	4,730

(*) Categoría de referencia IIa

El resultado del análisis multivariado mostró que las variables que presentan relación estadísticamente significativa e independiente con la presencia de complicaciones en el postoperatorio inmediato fueron: el antecedente de utilización de colinérgicos y pertenecer a la clase IV de la clasificación de Osseman (en comparación con pertenecer a la clase IIa). El uso de anticolinesterásicos condiciona un odds ratio de 2,71 (IC 95% 1,152 - 6,383), lo que expresa que los pacientes con este antecedente tienen un chance (odds o razón “complicado/no complicado”) con respecto a los pacientes que no lo utilizaron, 2,71 veces mayor de presentar complicaciones en el postoperatorio. Los pacientes con mayor gravedad, clase IV de Osseman, mostraron un odds ratio de 10,23 (IC 95% 1,797 - 58,312), lo que expresa que estos pacientes tienen un chance (odds) 10,23 veces mayor de presentar complicaciones que los pacientes de la clase IIa. Como se observa en la tabla 14 a, no existe ningún OR significativamente distinto de 1 al comparar el resto de las clases de la clasificación de Osseman entre sí.

Tabla 14-a. Odds ratio ajustados para la comparación de las categorías de la clasificación de Osseman.

Comparación entre categorías	Odds Ratio Ajustado	Intervalo de confianza	
		Lím. inferior	Lím. superior
IIb/ IIa	3,67	0,83	16,22
III/ IIa	3,78	0,55	25,73
IV/ IIa	10,23	1,79	58,31
III/ IIb	1,03	0,26	4,08
IV/ IIb	2,78	0,90	8,55
IV/ III	2,70	0,49	14,68

IV. DISCUSIÓN

IV. DISCUSIÓN

La timectomía es la única acción terapéutica que permite la remisión de la enfermedad en el paciente miasténico, con sus casi cien años de historia aún convoca el interés de los investigadores (136-41).

Desde que se realizó la primera timectomía en miastenia gravis, enfrentar las complejidades del postoperatorio, no sólo por la envergadura del procedimiento quirúrgico sino por la posibilidad de la crisis miasténica, constituyó el reto de todos los que creyeron en el éxito de esta cirugía.

Hasta la década del setenta la mortalidad en el postoperatorio era mayor del 30% y la crisis miasténica la complicación más temida de esta cirugía. La incorporación de las unidades de cuidados intensivos al postoperatorio del paciente con miastenia gravis y la mejor comprensión de la fisiopatogenia de la enfermedad, entre otros factores, contribuyeron al descenso paulatino de la mortalidad postoperatoria hasta llegar a los valores aceptados en la actualidad del 0-3 %; en cambio, la relevancia en la morbilidad de la crisis miasténica continúa (142-45).

El análisis y la comparación de nuestros resultados se hace difícil ante la poca disponibilidad de estudios diseñados para analizar el postoperatorio inmediato; sólo encontramos cinco autores que muestran series de cien o más pacientes, se expresan alrededor de la morbilidad en cuidados intensivos y aunque con diferencias

entre ellos y con nuestro trabajo, abordan el tratamiento del preoperatorio y del postoperatorio (131-35).

Las complicaciones son evaluadas por los autores de manera heterogénea, en nuestro estudio las dividimos en clínicas y quirúrgicas; estas últimas, de acuerdo a los criterios establecidos en la metodología, mostraron que en el 23,3 % de los 30 pacientes que tuvieron complicaciones clínicas, se identificó con individualidad una complicación quirúrgica.

La realización de la timectomía tiene asociada complicaciones quirúrgicas comunes a cualquier cirugía torácica no cardíaca, sin estar influidas por la miastenia gravis; mientras que las complicaciones clínicas expresan la morbilidad relacionada con la enfermedad y la terapéutica utilizada. De éstas, la que más preocupa es la exacerbación de la debilidad miasténica hasta llegar a la insuficiencia respiratoria identificada como crisis miasténica del postoperatorio, lo que trae consigo prolongación de la ventilación mecánica en un inmunosuprimido e incremento de la posibilidad de infección respiratoria, en específico : neumonía del paciente ventilado. En nuestra serie dos pacientes presentaron crisis miasténica (0,6%), ambas mujeres jóvenes que se diferenciaron en la clasificación de Osserman y en el tiempo de evolución; una II b con tiempo de diagnóstico de un año y la otra clasificada como IV con tiempo de evolución de tres años, la histología del timo extirpado correspondió a hiperplasia en los dos casos. Sólo dos crisis miasténicas del postoperatorio y la deshabitación de la ventilación mecánica antes de las 24 horas en el 89,5 % de los pacientes, avalan el enfoque terapéutico mantenido.

Watanabe (135) reporta 11,5% de crisis miasténica y Kas (133) 21,9%; este último se refiere a insuficiencia respiratoria y no a crisis miasténica, aunque la reconoce como el principal diagnóstico para causarla. Bulkley (132) la diagnostica en el 6 % de sus pacientes, Huang (131) en el 4% y Dettterbeck (134) no reporta la presencia de crisis miasténica. De estos cinco autores Watanabe coincide con nosotros en definir la crisis miasténica sin ambigüedad, sin generalizarla al término de insuficiencia respiratoria, que incluye otras causas ajenas a la crisis miasténica, como puede ser hasta la crisis colinérgica.

Kas y colaboradores relacionan el elevado porcentaje de fracaso respiratorio a la suspensión de las drogas colinérgicas durante la ventilación mecánica y proponen en el futuro evitar la supresión de anticolinesterásicos (133).

Jaretzki (146) resalta la importancia de la descripción de la morbilidad de la serie de Kas y la necesidad de que las publicaciones se refieran al período postoperatorio inmediato; pero no atribuye el alto porcentaje de fracaso respiratorio a la suspensión de las drogas anticolinesterásicas. Señala además, que el uso preoperatorio de éstas enmascara la debilidad miasténica y retrasa en muchas ocasiones la necesidad de permeabilizar la vía aérea; reflexión que compartimos.

Dettterbeck (134) reinstaura la medicación anticolinesterásica cuando aparecen síntomas de debilidad miasténica, Bulkley (132) los utiliza según necesidades y Watanabe (135) disminuye la dosis hasta el tercer o cuarto día del postoperatorio. Huang no se refiere a su utilización (131).

A pesar de que la preparación de nuestros pacientes para la timectomía requirió la suspensión de este grupo de drogas en el preoperatorio, treinta días antes de la

cirugía, se encontró asociación entre el antecedente de su utilización y la presencia de complicaciones clínicas tanto en el análisis univariado como en el multivariado; el efecto residual de estas drogas podría ser una explicación.

La sepsis respiratoria constituida por traqueobronquitis purulenta (5,9%) y neumonía (2,5%), fueron las complicaciones que diagnosticamos con más frecuencia; menor que lo reportado por Huang con 3 % de neumonía y Watanabe con un 5 % (131,135). La atelectasia se identificó en el 1,9% de nuestros pacientes, mientras Kas (133) reporta mayor presencia de complicaciones al señalar retención de secreciones en el 11%, 10% de traqueobronquitis purulenta y atelectasia en el 2 %; él establece el siguiente orden secuencial: retención de secreciones, traqueobronquitis purulenta y atelectasia.

No podemos afirmar que el diagnóstico de traqueobronquitis purulenta en nuestra serie se deba sólo al efecto residual de la utilización de anticolinesterásicos, pues soslayaríamos la influencia de la ventilación mecánica y la inmunosupresión que coexistieron.

La evidencia sugiere que la suspensión de los anticolinesterásicos evitó la aparición de crisis colinérgica en nuestro estudio; Kas (133) en su serie la reportó en cuatro pacientes, a pesar de lo cual atribuye su elevada frecuencia de insuficiencia respiratoria a la suspensión de los colinérgicos durante la etapa de ventilación mecánica y propone una conducta diferente en sus próximos casos, con lo que obvia la gravedad que trae consigo el diagnóstico de crisis colinérgica.

La preparación con esteroides para la cirugía y la potencialidad de complicaciones debidas a su utilización se valora por los autores dentro de las particularidades del tratamiento del paciente miasténico (147,148).

Machens y colaboradores diseñaron un estudio que evaluó si la inmunosupresión con esteroides favorecía la infección postoperatoria y demostró la ausencia de asociación (149).

El uso de esteroides en timectomía transesternal es abordada por Zielinski y colaboradores, que evaluaron su impacto en la aparición de insuficiencia respiratoria postoperatoria, la necesidad de traqueostomía, la dehiscencia de sutura esternal y la mortalidad. Concluyeron que la utilización de esteroides no influyó en mayor morbilidad (150).

En la serie que presentamos, en la que en todos los pacientes se cumplió la indicación de esteroides junto a inmunomodulación, como intervenciones sobre la autoinmunidad para evitar la crisis miasténica; sólo se reportó la aparición de un evento de dehiscencia de la sutura esternal. En este enfermo coincidieron particularidades anatómicas, que propiciaron que durante un esfuerzo inspiratorio extremo en el despertar anestésico se produjera esta complicación. La reparación quirúrgica se realizó de inmediato, los esteroides siempre se mantuvieron y su evolución posterior fue favorable.

La actividad profiláctica de la inmunoglobulina endovenosa o plasmaféresis en la evitación de la crisis miasténica del postoperatorio es un tema por definir (89,94). No existen publicaciones que refieran haber incluido a todos los pacientes en el preoperatorio de timectomía en un esquema terapéutico de inmunomodulación como

el nuestro, que además abarca el postoperatorio inmediato; la tendencia expresa sólo la inclusión de los pacientes con mayor gravedad de la enfermedad (131,134).

Cuando en 1996 no se pudo continuar la utilización de plasmaféresis en el preoperatorio y postoperatorio inmediato, se dispuso de inmunoglobulina endovenosa de producción nacional que permitió mantener la terapéutica inmunomoduladora. Por eso en esta serie la inmunomodulación se cumple en un grupo con plasmaféresis y en otro con inmunoglobulina endovenosa.

En la serie de 168 pacientes de Huang (131) se describe que usó plasmaféresis e inmunoglobulina endovenosa en el preoperatorio en 80 y nueve enfermos respectivamente, sólo en las formas más graves. Detterbeck (134) en su serie de 100 casos acude a la plasmaféresis en 60 de ellos, en los que reconoció la mayor gravedad de los síntomas preoperatorios. Bulkley (132) no describe aplicación de inmunomodulación en la preparación para la cirugía y el tratamiento postoperatorio. Kas (133) y Watanabe (135) utilizaron plasmaféresis en el preoperatorio, en 35 y 10 pacientes respectivamente. Huang y Detterbeck, quienes la tuvieron en cuenta en los pacientes más graves, mostraron poca incidencia de crisis miasténica, 4 % y 0 % respectivamente (131,134). El 0,6 % de crisis miasténica de nuestra serie parece abogar a favor de inmunomodulación en todos los pacientes, no solamente en los más graves.

En una publicación previa del postoperatorio de timectomía de nuestro grupo, comparamos la inmunoglobulina endovenosa y la plasmaféresis; se concluyó que los pacientes tratados con inmunoglobulina endovenosa tuvieron menor estadía en

cuidados intensivos y una retirada más rápida del tubo endotraqueal, pero no fueron significativas las diferencias (106).

Stricker y colaboradores critican el uso de la inmunoglobulina endovenosa, al argumentar alto costo, poca eficacia en el tratamiento de los pacientes en crisis miasténica y preconizan la utilización de plasmaféresis (151).

Otros autores expresan que la inmunoglobulina es una razonable alternativa al uso de la plasmaféresis en el tratamiento de la miastenia gravis (152,153).

La revisión de la biblioteca Cochrane actualizada en Junio del 2008 sobre inmunoglobulina endovenosa muestra un resumen de estudios controlados y aleatorizados sobre su uso en la exacerbación de la miastenia gravis, se compara su eficacia contra un placebo, con la plasmaféresis y con los esteroides; reconocen su utilidad pero no abordan el tema de la aplicación en el tratamiento perioperatorio de la timectomía en todos los pacientes miasténicos (94). En la búsqueda de la mejor dosis ante situaciones de exacerbación de la miastenia gravis se ha encontrado que 1g/ Kg puede ser suficiente al compararlo con la dosis de 2g / Kg (154,155).

En la revisión sobre plasmaféresis de la misma fuente del año 2009, reportan beneficios a corto plazo, especialmente en la crisis miasténica (89).

Se dispone de estudios que evalúan la influencia de distintos factores a mediano y largo plazo después de la intervención quirúrgica (156-59). Sin embargo, la identificación de factores que influyen en la morbilidad postoperatoria inmediata espera aún por estudios que avalen su aplicación en el proceso diagnóstico y la conducta que debe seguirse con estos pacientes. Un aspecto más estudiado es la aparición de la crisis miasténica del postoperatorio de timectomía; para lo que se han

desarrollado escalas como la de Leventhal (160) y Kimura (161), que a pesar de limitaciones, como es la validación con pocos pacientes, han tenido aplicación en la práctica clínica.

Watanabe (135) alcanza individualidad por diseñar un estudio con 122 pacientes, que aunque retrospectivo, evaluó 15 factores y su posible influencia sobre el desarrollo de crisis miasténica del postoperatorio. La presencia de manifestaciones bulbares, niveles elevados de anticuerpo antirreceptor de acetilcolina y sangramiento transoperatorio mayor de mil mililitros, fueron identificados como factores pronóstico tras el análisis multivariado.

De las variables estudiadas por nosotros, en las características demográficas se expresó un predominio femenino, con una relación mujer/hombre de 2,6:1; dentro de un rango establecido para la enfermedad de 2:1 a 3:1 (162-66). En edades más avanzadas la distribución tiende a equilibrarse (167,168); en esta muestra a partir de 41 años destacó el incremento de la presencia del sexo masculino. Pertenecer a uno u otro sexo no estuvo asociado con la presencia de complicaciones.

Tschida y Mulder coincidieron en no encontrar asociación entre la edad y el diagnóstico de complicaciones en un análisis a largo plazo (169,170).

Donaldson y años más tarde Sanders, plantean que los beneficios de la timectomía disminuyen en el paciente adulto en la medida que envejece por la involución natural del timo; además no recomiendan la cirugía ante la potencialidad de mayores complicaciones en los pacientes mayores de 60 años (171,72).

Abt y Monden demostraron asociación entre la edad mayor de 55 años y la estancia más prolongada de hospitalización, con alta incidencia de reintubación y mayor tiempo de soporte ventilatorio (173,174).

Coincidimos con Aarli y Kawaguchi (175,176) en que la edad a la cual el peso del riesgo sobrepasa los potenciales beneficios debe ser evaluada según las características de cada paciente; la decisión que tomó nuestro grupo multidisciplinario fue la no exclusión de la cirugía por pertenecer a un grupo de edad u otro.

En el estudio no demostramos asociación entre la presencia de complicaciones y la edad, similar resultado encontró Watanabe para la aparición de crisis miasténica del postoperatorio (135).

Otra de las variables evaluada como factor pronóstico es el tiempo de diagnóstico; se ha establecido como teoría que la extirpación del timo precozmente en la miastenia gravis elimina la fuente de estimulación antigénica, en consecuencia disminuye el tiempo de exposición de la placa motora a la injuria inmunológica y condiciona una mejor evolución postoperatoria (177,178).

En los estudios de Akira Masaoka y colaboradores, el mayor tiempo de diagnóstico preoperatorio resultó un factor pronóstico desfavorable, en la evolución postoperatoria tardía en la timectomía (179,180).

El mayor porcentaje de los pacientes (94,8%) de nuestra serie fue timectomizado antes de los tres años del diagnóstico y la aparición de complicaciones fue menor que en el grupo operado pasados tres años, aunque no fue demostrada asociación entre el tiempo de diagnóstico y la presencia de complicaciones. Watanabe (135)

tampoco encontró como factor pronóstico el tiempo de diagnosticada la enfermedad para la aparición de crisis miasténica del postoperatorio.

La influencia de los tumores del timo ha sido tomada en cuenta, se considera que el efecto desfavorable de la enfermedad tumoral induce a diseñar las investigaciones de timectomía en miasténicos sin timoma (181).

La coincidencia de timoma y miastenia gravis es conocida, en el 10 -15 % de los miasténicos se identifica la presencia de timoma (182). En nuestros timectomizados se demostró histológicamente un 9,9 % de enfermedad tumoral. En los pacientes con timoma el 40 % tienen una o más condiciones paraneoplásicas, de ellas el 20-25 % es miastenia gravis (183). Constituyen el 20 % de los tumores epiteliales mediastinales, pero es el 50 % de todos los tumores del mediastino anterior (184). A pesar de que la etiología de los tumores epiteliales es desconocida, durante las últimas dos décadas se ha progresado en la identificación de anomalías genéticas y procesos moleculares en estos tumores, que se espera tengan aplicación en el tratamiento de estos pacientes (185-187).

Mientras Masaoka (180) establece que la ausencia de enfermedad tumoral es un factor pronóstico favorable a largo plazo, Blossom y colaboradores (188) encuentran en un grupo de pacientes con timoma mejor pronóstico, argumentan que los pacientes con diagnóstico tumoral son intervenidos en etapas tempranas de la enfermedad, con lo que se consigue buen control de las manifestaciones clínicas, análisis que considera la importancia de la precocidad de la cirugía.

El tipo histológico, el grado de invasividad macro y microscópica, la técnica quirúrgica empleada, la terapéutica adyuvante y la edad son entre otros, factores que coexisten

en la valoración de la evolución posterior a la timectomía en la enfermedad tumoral y por su diversidad hacen difícil establecer conclusiones (189-202).

El diagnóstico de timoma no estuvo asociado a la presencia de complicaciones inmediatas en el postoperatorio en esta serie, semejante al resultado de Watanabe quien no encontró asociación de la enfermedad tumoral con la crisis miasténica del postoperatorio.

Otro de los factores que consideramos en la evolución del paciente timectomizado es la gravedad de la enfermedad. Se evaluó a través de la escala de Osserman, que permite clasificar a los pacientes miasténicos en diferentes grupos que comparten características clínicas y que pueden sugerir diferente pronóstico o respuesta a la terapia. A pesar de que la clasificación original ha sufrido modificaciones en el tiempo, se mantiene la separación clásica de la forma clínica ocular (203).

Los pacientes con manifestaciones oculares, clase I de la clasificación de Osserman para la miastenia gravis, no fueron incluidos para ser timectomizados. Los autores que no recomiendan la timectomía, plantean la posibilidad de remisión espontánea de los pacientes con esta forma clínica (204,205); otros autores apoyan la definición quirúrgica precoz por la potencialidad de desarrollar las formas generalizadas de la enfermedad, estimada en el 50% de los pacientes antes de los dos primeros años. (206,207)

Los revisores de Crochrane no cuentan con estudios controlados aleatorizados que permitan definir la mejor terapéutica en la miastenia ocular. (51). La controversia se mantiene, sin que existan recomendaciones vigentes basadas en la evidencia (208).

La mayor gravedad de la enfermedad estuvo vinculada en esta serie a un incremento de la tendencia a complicaciones inmediatas. En el análisis multivariado se encontró significación estadística para la clase IV, con un odds de complicaciones mayor de diez veces que los pacientes de la clase IIa. Pertenecer a la clase IV de Osserman es la expresión clínica de una mayor exposición a la agresión autoinmune y de la magnitud de la injuria sobre la unión neuromuscular, explicación válida para esta asociación.

Coincide con nosotros Watanabe (135), que encontró relación con significación estadística entre la mayor gravedad de la enfermedad y la aparición de crisis miasténica del postoperatorio.

Otras referencias existen que valoran la gravedad de la enfermedad pero que la evalúan como factor pronóstico a largo plazo, en los que la remisión libre de síntomas y sin tratamiento es la máxima aspiración (209,210).

Está reconocida la bondad de la timectomía en las formas clínicas más graves, alcanzando índices de remisión y paliación superiores que los pacientes sometidos sólo a tratamiento médico (211,212).

Con el enfoque de evaluar resultados a largo plazo y su relación con la gravedad de la enfermedad como factor pronóstico contamos con el reporte de Masaoka (180) que no encuentra asociación entre la gravedad y la evolución de la enfermedad. No ocurre así en las cohortes descritas por Nieto y Téllez (213,214) que encuentran peor pronóstico en los pacientes pertenecientes a las clases II b, III y IV de Osserman.

En la discusión hemos comparado nuestros resultados con series que aplican otros procedimientos terapéuticos y analizado la influencia de diferentes factores

pronóstico. Aunque este trabajo está sujeto a las limitaciones de un estudio retrospectivo, provee la oportunidad de obtener información de una serie numerosa de pacientes miasténicos timectomizados, permite valorar la repercusión de una serie de variables sobre la aparición de complicaciones en el postoperatorio inmediato y evaluar el efecto sobre las complicaciones inmediatas de una estrategia de tratamiento seguida en una institución durante 23 años.

V. CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

- La hipótesis sobre la existencia de factores asociados a complicaciones en el postoperatorio inmediato se corroboró con la asociación general e independiente encontrada en dos de las variables evaluadas. En específico, se demuestra que la gravedad de la enfermedad y el uso de anticolinesterásicos pueden favorecer la aparición de complicaciones en el postoperatorio inmediato.
- Nuestros resultados refuerzan la idea de que la estrategia de tratamiento mantenida es adecuada y probablemente contribuya a evitar las complicaciones y la muerte en el postoperatorio inmediato.

VI. RECOMENDACIONES

VI. RECOMENDACIONES

- Divulgar los resultados para contribuir a incrementar la información disponible y propiciar el intercambio con los grupos dedicados al tratamiento multidisciplinario del paciente miasténico.
- Continuar la investigación con un enfoque prospectivo en lo referente a anticolinesterásicos, inmunomodulación y nuevas modalidades de inmunosupresión.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simpson JA. Myasthenia gravis: a personal view of pathogenesis and mechanism. *Muscle Nerve* 1978; 1: 45-6.
2. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Sem Neurol* 2004; 24: 17-20.
3. Keeseey J. Myasthenia gravis (History of neurology: seminars citations). *Arch Neurol* 1998; 55: 745-6.
4. Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994; 12: 231-42.
5. Mimenza AJ, Téllez JF, García G, Estañol B. La historia de la miastenia gravis. *Los hombres y las ideas. Neurología* 2007; 22:1-8.
6. Kirschner PA. The history of surgery of the thymus gland. *Chest Surg Clin N Ann* 2000; 10: 153-65.
7. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of twenty cases. *J Thorac Surg* 1944; 13: 316-39.
8. Keynes G. The surgery of the thymus gland. *Br Surg* 1946; 33: 201-14.
9. Keynes G. The results of thymectomy in myasthenia gravis. *Br Med J* 1949; 2: 611-6.
10. Simpson JA. Myasthenia gravis, a new hypothesis. *Scott Med J* 1960; 5: 419-36.
11. Nastuck WL, Strauss AJ, Osserman KF. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. *Ann J Med* 1959; 26: 394-409.

12. Chang CE, Lee CY. Isolation of neurotoxins from the venom of bungarus multicinctus and their modes of neuromuscular blocking actions. Arch Pharmacodyn Ther 1963; 144: 241-57.
13. Lambert EH, Elquist D. Quantal components of end plate potentials in myasthenic syndrome. Ann NY Acad Sci; 1971; 183: 83-99.
14. Famburg DM, Drachman DB. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptor. Science 1973; 182: 293-5.
15. Brockes JP, Bert DK. The biomechanical properties and regulation of acetylcholine receptor in normal and denervated muscle. Cold Spring Harbor Symp on Quant Biol 1976; 30: 253-62.
16. Engel AG, Tsujihata M, Lindstrom JM, Lennon VA. The motor end plate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis: a quantitative ultra structural study. Ann NY Acad Sci 1976; 174: 60-79.
17. Elquist AG, Hofmann W, Kugelberg J. An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. J Physiol 1964; 174: 417-34.
18. Hohlfeld R, Joyka K, Michels M, Heininger K, Conti B, Tzartos JS. Acetylcholine Receptor- specific human T-lymphocyte lines. Ann NY Acad Sci 1987; 505: 27-38.
19. Drachman DB, De Silva S, Ramsay D, Pestronk A. Humoral pathogenesis of myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1987; 505: 90-105.
20. Stanley EF, Drachman DB. Effect of myasthenia immunoglobulin on acetylcholine receptors of intact mammalian neuromuscular junctions. Science 1978; 200: 1285-7.

21. Leite MI, Jones M, Strobel P, Marx A, Gold R, Niks E. Myasthenia gravis thymus: complement vulnerability of epithelial and myoid cells, complement attack on them and correlations with autoantibody status. *Ann J Pathol* 2007; 171: 893-905.
22. Drachman DB, Adams R, Josifek LF. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptor and the clinical severity of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1982; 307: 769-75.
23. Vincent A, Leite MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 519-25.
24. Carrieri PB, Marano F, Perreti A, Caruso G. The thymus and myasthenia gravis: immunological and neurophysiological aspect. *Ann Med* 1999;2 Suppl: S52-6.
25. Moulian N, Wakkacha A, Gyon T. Respective role of thymus and muscle in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841: 397- 406.
26. Levison AI, Wheathey M. The thymus and the pathogenesis of myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 78: 1-5.
27. Farreras P, Codina A. Miopatías o enfermedades musculares. En: Pedro Pons A. *Enfermedades del sistema nervioso, neurosis y medicina psicosomática*. Barcelona: Salvat; 1965. p. 929-61.
28. Bachmann K, Burkhart D, Shreiter I, Kaifi J. Thymectomy is more effective than conservative treatment for MG regarding outcome and clinical improvement. *J Vasc Inter Radiology* 2009; 145:392-8.

29. Masaoka A, Monden Y. Comparison of results of transsternal simple, transcervical simple and extended thymectomy. *Ann NY Acad Sci* 1981; 311: 755-65.
30. Hankins JR, Mayer RF, Saherfield JR. Thymectomy for myasthenia gravis: 14 years experience. *Ann Surg* 1985; 201: 618-25.
31. Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, Pearson IG, Humphrey JG, Humphey HE. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 242-7.
32. Nussbaum MS, Rosenthal GJ, Samaha FJ. Management of myasthenia gravis by extended thymectomy with anterior mediastinal dissection. *Surgery* 1992; 112: 681-8.
33. Detippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 194-7.
34. Jaretzki A, Penn AS, Younger DS, Wolff M. Maximal thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Surg* 1987; 35: 283-7.
35. Austin EH, Wechsler AS. Thymoma following transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1983; 35: 548-50.
36. Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis. Analysis of controversies regarding technique results. *Neurology* 1997; 48 suppl: S52-63.
37. Meaci E, Cesario A, Manganitora S, Poziella V, Tessitore A, Cusumano G. Thymectomy in myasthenia gravis original video-assisted inframmary cosmetic incision and median sternotomy :long-term results in 180 patients. *Eu J Cardio Thorac Surg* 2009;35:1063-9.

38. Ponseti JM, Gamez J, Villalonga R, Ruiz C, Azem J, López M, Armengol M. Influence of ectopic thymic tissue on clinical outcome following extended thymectomy in generalized seropositive nonthymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2008; 34 (5):1062-7.
39. Mack M, Scuggs G. Video assisted thoracic surgery thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin V Ann* 1998; 8: 809-25.
40. Mack M. Video assisted thoracoscopy thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin North Am* 2001; 11: 389-405.
41. Yim APC, Kay R. Video assisted thoracoscopy thymectomy for myasthenia gravis. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11: 65-6.
42. Roth T, Ackerman R, Stein R, Inderbitzi R, Rösler RA. Thirteen years follow up after radical transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 664-70.
43. Mineo TC, Pompeo E, Lerut TE. Thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis: results of left side approach. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1537-41.
44. Loscertales J, Jarne J, Congregado M, Tristan A. Timectomía videotoroscópica para el tratamiento de la miastenia gravis. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 409-13.
45. Soon JL, Agasthian T. Harmonic scalpel in video-assisted thoracoscopic thymic resections. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;16: 366-9.
46. Toker A, Tanju S, Sungur Z, Parmann Y, Sertuk M. Videothoracoscopic thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: results of 90 patients. *Surg Endosc* 2008; 22: 912-6.

47. Matsumoto I, Oda M, Watanabe G. Awake endoscopic thymectomy via an infrasternal approach using sternal lifting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 311-31.
48. Ishikawa N, Sun YS, Nifong LW. Thoracoscopic robot-assisted extended thymectomy in human cadaver. *Surg Endosc* 2009; 23: 459-61.
49. Manlulu A, Lee TW, Wan I, Law CY, Chang C, Garzon JC, Yim A. Video-assisted thoracic surgery thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Chest* 2005; 128: 3454-60.
50. Mee J, Paine M, Byrne E, King J, Reardon K, O'Day I. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. *Journal of Neuro-ophthalmology* 2003; 23: 251-5.
51. Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2006. Oxford: Update software.
52. Vincent A, Leite MI, Iamuglia ME. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132: 84- 92.
53. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 7-15.
54. Walker MB. Treatment of myasthenia with physostigmina. *Lancet* 1934; 2: 1200-1.
55. Tether J. Mestinon in myasthenia gravis Preliminary report. *Dis Nerv Syst* 1954; 15: 227-31.

56. Osserman KE, Kaplan Li, Besson G. Studies in myasthenia gravis. Edrophonium chloride test as a new approach to management. *J Mt Sinai Hosp* 1953; 20: 165-72.
57. Shwendimann RN, Burton E, Minagar A. Management of myasthenia gravis. *Am J Ther* 2005; 12: 262-8.
58. Richman DP, Agius MA. Treatment principles in the management of autoimmune myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998: 457-72.
59. Shwab RS, Timberlake WH. Pyridostigmine (Mestinon) in the treatment of myasthenia gravis. *N Eng J Med* 1954; 251: 271-2.
60. Taylor P. Anticolinesterasas. En Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. España: Mc Graw-Hill Interamericana; 2007.p. 201-16.
61. Younger DS, Raksadawan N. Medical therapies in myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11: 329-36.
62. Skeie GC, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NH, Hart IK ,Harms L. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006; 13: 691-9.
63. Hudson C. Neostigmine induced alterations at the mammalian neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;25:340-56.
64. Engel AG. Study of anticholinesterase therapy effects on neuromuscular transmission on motor end-plate fine structure. *Neurology* 1973;23:1273-81.

65. Mehndiratta MM, Kuntzer T, Pandey S. Anticholinesterase treatment for myasthenia gravis (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 1, 2008. Oxford: Update Software.
66. Drachman DB, McIntosh KR, Reim J, Balcer L. Strategies for treatment of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993; 681: 15-28.
67. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressive drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 317-27.
68. Eisen A, Norris JW. Adrenal steroid therapy in neurological disease: *Can Med Assoc J* 1969; 100: 27-30.
69. Fattorossi A, Battaglia A, Buzzonetti A, Ciaraffa F, Scambia G, Evoli A. Circulating and thymic CD4 CD 25 T regulatory cells in myasthenia gravis: effect of immunosuppressive treatment. *Immunology* 2005; 116: 134-41.
70. Bae JS, Gos M, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neur Sci* 2006; 13: 1006-10.
71. Kaneda H, Saito Y, Saito T, Maniwa T, Kusaka H, Imamura H. Preoperative steroid therapy stabilizes postoperative respiratory conditions in myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 114-8.
72. Schneider C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
73. Sekine Y, Kawaguchi N, Hamada C, Sekiguchi H. Does perioperative high dose prednisolone have clinical benefits for generalized myasthenia gravis? *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 908-13.

74. Mertens HG, Hertel G, Reuther P, Ricker K. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377: 691-9.
75. Ponseti JM. Benefits of FK 506 (tacrolimus) for residual, cyclosporine and prednisone resistant myasthenia gravis: one year follow-up of an open label study. *Clin Neurol Neuro Surg* 2005; 107: 187-90.
76. Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil and myasthenia gravis. *Lupus* 2005; 14: 46-9.
77. Palace J. Azathioprine vs prednisone clinical trial. *Neurology* 1998; 50: 1778- 83.
78. Hohlfeld R, Toyka KV, Besinger UA. Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long term azathioprine. *Ann Neurol* 1985; 17: 238- 42.
79. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT. Preliminary results of a double blind randomized, placebo- controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987; 316: 719- 24.
80. Schneider C, Gold R, Reiner K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2001; 46: 79-82.
81. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001; 56: 94-6.
82. Sanders DB, Aarli JA, Cutter GR, Jaretzki A. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine and prednisone dependent myasthenia gravis. *Neurology* 2006; 66: 954-5.

83. Ponseti JM, Azem J, Fort JM, López M. Experience with starting tacrolimus postoperatively after transsternal extended thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 885-95.
84. Ponseti JM, Azem J, Fort JM, López M. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 254-63.
85. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681: 539-51.
86. Benatar M, Rowland P. The muddle of mycophenolate mofetil in myasthenia. *Neurology* 2008; 71: 390- 1.
87. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue, 4, 2007. Oxford: Update Software.
88. Pinching AJ, Peters DK, Newson- Davis J. Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet* 1976; 2: 1373.
89. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasmaexchange for myasthenia gravis. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2009. Oxford: Update Software.
90. Arsura E, Bick A, Brunner N, Grob D. High dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1365-86.
91. Lewis RA, Selwa JF, Lisa KRD. Myasthenia gravis: Immunological mechanisms and immunotherapy. *Ann Neurol* 1995; 37: 51-62.
92. Fort JM, Ponseti JM. Altas dosis de globulina gamma intravenosa en el tratamiento de la miastenia gravis. *Med Clin* 1988; 91: 325-8.

93. Edan G, Landgraf F. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 55-6.
94. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis.(Cochrane Review).In: *The Cochrane Library, Issue 1,2008.Oxford:Update Software.*
95. Pila R, García JA, Amador J. Resultados de la plasmaféresis terapéutica en la miastenia gravis refractaria. *Rev Cubana Med* 1987; 26: 37-41.
96. Pérez J, Domínguez AM, Lloréns JA, Ferrá A, Pardo A, Quiala M. Estudio comparativo entre inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis en el perioperatorio de la miastenia gravis. *Rev Neurol* 2001; 33: 413-7.
97. Pérez J, Rodríguez A. Falsos negativos en el diagnóstico de la miastenia gravis. *Rev Neurol* 2000; 30:712-5.
98. Vega WJ, Aguilera O, Luis S. Miastenia gravis en pacientes mayores de 50 años de edad. *Rev Neurol* 1999; 28:948-51.
99. Amaro A, Pérez J, Lloréns JA. Características clínicas de 217 pacientes miasténicos clasificados de acuerdo con la histología del timo. *Rev Cubana Med* 1997; 36:167-72.
100. González A, Pérez J, Lloréns JA. Enfermedades autoinmunes asociadas a la miastenia gravis en 217 pacientes timectomizados. *Rev Cubana Med* 1997; 36: 161-6.
101. Pérez J. Miastenia gravis familiar de comienzo tardío. *Rev Neurol* 2000; 31: 496-500.

102. Serantes G, Oliva J. Muerte materna por agravación de miastenia gravis durante el puerperio. Rev Cubana Obstet Ginecol 1983; 9: 360-4.
103. Alfaro I, Díaz L, Luis S, Cisneros A, Robledo M. Estudios inmunológicos en pacientes afectos de miastenia. Rev. Cubana Med 1989; 28: 17-27.
104. Lloréns JA, Parisi N, Ferrá A, Pardo A, Sánchez S, Hernández S. La timectomía en la miastenia gravis. Rev Cubana Cirugía 1986; 25: 454-63.
105. Pardo A, Ortiz M, Galí Z, Lim N, Areu A. Evolución postoperatoria de la timectomía. Rev Cubana Med Int Emer 2002; 1: 58-61.
106. Pardo A, Galí Z, Ortiz M, Lim N, Areu A. Timectomía en miastenia gravis: Postoperatorio inmediato en la unidad de cuidados intensivos. Intensivos 2001; 3: 18-21.
107. Pardo A, Ortiz M, Galí Z, Lim N, Areu A. Comportamiento clínico de las crisis miasténica en la unidad de cuidados intensivos. De Enero 1996- Febrero 2001. Rev Cubana Med Int Emer 2002; 1: 53-7.
108. Mustelier C, Almunia AL. Diferentes formas de tratamiento en los pacientes miasténicos del grupo IIa. Rev Cubana Med 1999; 38: 252-7.
109. Luis S, Ramón L, Nodarse A. Valoración de la timectomía en el tratamiento de la miastenia gravis. Rev Cubana Med 1988; 27: 64-72.
110. Barohn RJ. Treatment and clinical research in myasthenia gravis: how far have we come? Ann NY Acad Sci 2008; 1132: 225-32.
111. Churchill-Davidson HC, Richardson AT. A study of neuromuscular transmission in one hundred cases of myasthenia gravis. In Viets HR ed. Myasthenia gravis. Springfield,IL: Charles Thomas; 1961:p199-207.

112. Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis: Analysis of controversies patient management. *Neurology* 2003; 9: 77-92.
113. Jaretzki A , Barohn R, Ernstoff R, Kaminski H, Keeseey A, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000; 55: 16-23.
114. Weinberg A, Jaretzki A. Myasthenia gravis; outcome analysis 2000. *Ann Thorac Surg* 2000; 70 :1423-5.
115. Gold R, Schneiderd C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 535-41.
116. Romi I, Gilhus NE. Myasthenia gravis disease severity and prognosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 183 Suppl 1: S24-5.
117. Frist WH, Thirumalai S, Doehning CB. Thymectomy for myasthenia gravis patients factors influencing outcome. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 334-8.
118. Vazquez J, Gil J, Diaz P, García J, Roca R, Diaz F, et al. Prognostic factors and outcome of thymectomy in 80 cases of myasthenia gravis. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 166-70.
119. Pérez J, Negrín A, LLoréns JA, Pardo A, Parisi N. Thymectomy in myasthenia gravis: long term evolution and predictive factors. *Rev Neurol* 2000; 30: 801-6.
120. Kattach H, Anastasiadis K, Cleuziou J, Buckley C, Shine B, Pillai R. Transsternal thymectomy for myasthenia gravis: surgical outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 305-8.

121. Endo S, Yamaguchi T, Saito N, Otani S, Hasegawa T, Sato Y, et al. Experience with thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2006; 5: 1946-7.
122. Tomulescu V, Ion V, Kosa A, Sgarbura O, Popescu I. Thoracoscopic thymectomy mid –term results. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1003-7.
123. Ponseti JM, Caritg N, Gomez J, López M. A comparison of long term postthymectomy outcome of anti-Ach R positive, anti-AchR negative and anti-MuSK positive with non- thymomatous myasthenia gravis. *Exp Opin Biol Ther* 2009; 1: 1-8.
124. Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, Tavakolian P, Duncan A, Brons M, et al. Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 385-90.
125. Nam TS, Lee SH, Kim JT, Park MS, Kim MK, Cho KH, Choi SM. Prognostic factors after thymectomy in patients with Myasthenia gravis. *Clin Neurophysiology* 2009;120 Suppl1 :S71-6.
126. Augustin F, Schmid T, Sieb P. Video-assisted thoracoscopic surgery versus robotic-assisted thoracoscopic surgery thymectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 768-71.
127. Diaz JA, Juarez C, Rojas R, Molina L, Aleu A, Pradas J. Miastenia gravis seronegative y anticuerpos anti MuSK positivos:descrpción de una serie española.*Med Clin* 2005; 125(3): 100-2.

128. Durbin CH. Evaluating the outcome from respiratory care. *Crit Care Med* 2002; 30: 2777-8.
129. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Eur J Neurol* 2005; 12: 413-8.
130. Papatestas A, Genkins G, Kornfeld D, Eisenkraft JB, Fagesstrom R, Pozner J. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann J Med* 1986; 17: 79-87.
131. Huang CS, Huang BS, Lee HC, Huang MH. Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 108-14.
132. Bulkley G, Bass K, Stephenson G, Diener M, Reilly P, Drachman D. Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann of Surg* 1997; 226: 324-35.
133. Kas J, Kiss D, Simon V, Svastic E, Major L, Szobor A. Decade-long experience with surgical therapy of myasthenia gravis: early complications of 324 transsternal thymectomies. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1691-7.
134. Dettnerbeck FC, Walter W, James F, Thomas ME, Blair A, Starek JK. One hundred consecutive thymectomies for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 242-5.
135. Watanabe A, Watanabe T, Obama T, Mawatari T, Ohsawa H, Yasunori I. Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 868-76.
136. Murthy J. Thymectomy in myasthenia gravis. *Neurol India* 2009;57: 363-5.

137. Griggs R. Enfermedades de la unión neuromuscular. In: Andreotti T, editor. Cecil Medicina Interna .Madrid : Elsevier España, S.A; 2003.p1007-9.
138. Mussi A, Lucchi M, Muni L, Ricciardi R, Luchin L, Angeletti CA. Extended thymectomy in myasthenia gravis: a team- work of neurologist, thoracic surgeon and anaesthetist may improve the outcome. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19: 570-5.
139. Sonetti JR. Thymectomy for myasthenia gravis:optimal approach. In: Ferguson MK, editor. Difficult decisions in thoracic surgery: An evidence-based approach. Heidelberg: Springer-Verlag;2007.p 469-73.
140. Brill V, Keshavjee S. Management of myasthenia gravis: Does thymectomy provide benefit over medical therapy alone? In: Ferguson MK, editor. Difficult decisions in thoracic surgery: An evidence-based approach.Heidelberg:Springer-Verlag;2007.p 463-8.
141. Conti BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: Past, present and future. J Clin Invest 2006;116:2843-54.
142. Cohn HE, Solit RW, Schatz NJ, Shlezinger N. Surgical treatment in myasthenia gravis. A 27 year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1974; 68: 876-85.
143. Drobni S. Thymectomy for myasthenia gravis. Chirurg 1968; 39: 175-8.
144. Levasseur P, Noviant Y, Miranda R, Merlier ML, Brigand H. Thymectomy for myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg 1972; 64: 1-5.
145. Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and miasthenic crisis in US hospitals. Neurology 2009;72:1548-54.

146. Jaretzki A. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132: 315-28.
147. Fujii Y. Preoperative steroid therapy stabilizes postoperative respiratory condition in myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:114-8.
148. Kanzaki M, Obara T, Sasano S, Onuki T. Is taking preoperative high-dose steroid necessary? *Eur J Cardio Thorac Surg* 2006 ;30:688-9.
149. Machens A, Emskuter T, Busch C, Izbicki JR. Postoperative infection after transternal thymectomy for myasthenia gravis: a retrospective analysis of 125 cases. *Surg Today* 1998;28(8):808-10.
150. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. Comparison of late results of basic transsternal and extended transsternal thymectomies in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 253-8.
151. Stricker RB, Kwiatkowska BJ, Habis JA, Kiproff DD. Myasthenic crisis. Response to plasmapheresis following failure of intravenous gammaglobulin. *Arch Neurol* 1993; 50: 837-40.
152. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence –based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004; 102: 177-93.
153. Zinman L, Brill V. IVIG Treatment for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 264-70.
154. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Treatment of myasthenia gravis

- exacerbation with intravenous immunoglobulin: 2 randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005; 62: 1689- 93.
155. Gajdos P, Chevret S. Treatment of myasthenia gravis acute exacerbations with intravenous immunoglobulin. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:271-5.
156. Marano E, Pagano G, Persico G. Thymectomy for myasthenia gravis: predictive factors and long term evaluation. A prospective study. *Acta Neurol* 1993;15: 277-8.
157. Roth T, Ackerman R, Stein R, Inderbitai R, Rosler RA. Thirteen years follow up after radical transsternal thymectomy for Myasthenia Gravis. *Eur J Card Thorac Surg* 2002;21: 664-70.
158. Budde J, Morris C, Gal A, Mansour K, Miller J. Predictor of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2001;72:197-202.
159. Mantegazza R, Beghi E, Pareysm D. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol* 1990; 237: 339-44.
160. Leventhal SR, Orkin FK, Hirsh RA. Predicting postoperative ventilatory need in myasthenia. *Anesthesiology* 1979; 51: 151.
161. Kimura M, Kato H, Yuzuhira S. Scoring system for the prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Jpn J Intensive Care Med* 1985; 9: 235-41.
162. Yen JH, Chen WH, Chiu HC. Low frequency of MuSK antibody in generalized seronegative myasthenia gravis among chinese. *Neurology* 2004; 62: 2131-2.
163. Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007; 36: 651-8.

164. Huang YC, Yeh JH, Chiu HC, Chen WH. Clinical characteristics of MuSK antibody- positive myasthenia gravis in Taiwan. *J Formos Med* 2008; 107: 572-5.
165. Hill M, Shlomo Y. Neurological care and risk of hospital mortality for patients with myasthenia gravis in England. *J Neurol Surg Psychiatry* 2008; 79: 421-5.
166. Aracena R, Gaete J. Coexistencia de miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico ¿es más frecuente que lo que pensábamos? *Rev Med Chile* 2006;134:1203-5.
167. Venuta F, Rendina EA, Giacomo TD. Thymectomy for myasthenia gravis: a 27 year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 621-5.
168. Hassan K, Kynakos A, Buskley C. Transsternal thymectomy for myasthenia gravis: surgical outcome. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1003-8.
169. Tschida M, Yamato Y, Souma T, Yoshiya K, Watanabe T, Aoki T et al. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1563- 7.
170. Mulder DG, Graves M, Hermann C. Thymectomy for myasthenia gravis: recent observations and comparison with past experience. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 551- 5.
171. Donaldson DH, Ansher M, Horan S, Dutherford RB, Ringel SP. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 1990; 40: 786-90.
172. Sanders DB, Kaminski HJ, Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis in older patients. *J Ann Coll Surg* 2001; 193: 340-1.

173. Abt PL, Patel HJ, Marsh A, Schwartz SJ. Analysis of thymectomy for myasthenia gravis in older patients: a 20 year single institution experience. *J Ann Coll Surg* 2001; 192: 459-64.
174. Monden Y, Nakahara K, Fuji Y. Myasthenia gravis in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 433-6.
175. Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly. Is it different? *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132: 238-43.
176. Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, Fukutake T, Arinura K. Effects of thymectomy on late onset myasthenia gravis without thymoma. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 858-61.
177. León P, González L, Moreno N, Fontán E, León D, Naranjo JM, Muñoz JL. Timectomía en la miastenia gravis. *Arch Bronconeumol* 2001;37:235-9.
178. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 504-11.
179. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H. Extended thymectomy for myasthenia gravis: a 20 year review. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 853- 9.
180. Masaoka A. Extended transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11: 369-87.
181. Jareztki A, Kaminski HJ, Phillips LH, Sanders D. Problems in the evaluation of thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1027-8.
182. Casey EM, Loehrer P. Clinical management of thymoma patients. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 457-73.

183. Tormoehlen L, Pascuzzi R. Thymoma, myasthenia gravis and other paraneoplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 509-26.
184. Kaiser L. Surgical treatment of thymic epithelial neoplasms. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 475-88.
185. Raica M, Cimpean AM, Ribalti D. Myasthenia gravis and the thymus gland. A historical review. *Clin Exp Med* 2008; 8: 61-4.
186. Cizeron G, Le Ponce R, Frenkian M, Meraouna A, Truffault F. Thymus and myasthenia gravis what can we learn from DNA micro arrays? *J Neuroimmunol* 2008; 201: 57-63.
187. Strobel P, Morita R, Leite MI, Willcox N, Chuang WY, Jaretzky A, et al. The ageing and myasthenic thymus: a morphometric study validating a standard procedure in the histological workup of thymic specimens. *J Neuroimmunol* 2008; 201: 64-73.
188. Blossom GM, Emstoff RM, Howell GA. Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 1993; 128: 855-62.
189. Maggi L, Andree H F, Antozzi C, Baggi F, Bernasconi P, Cavalcante P, Thymoma associated myasthenia gravis: outcome, clinical and pathological correlations in 197 patients on a 20 year experience. *J Neuroimmunol* 2008; 15: 237-44.
190. Davenport E, Mattharar RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 673- 84.
191. Kazuya K, Yasumasa M. Thymoma and myasthenia gravis: A clinical study of 1,089 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 219-24.

192. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003; 105: 546 – 51.
193. Welsh JS, Wilkins KB, Green R. Association between thymoma and second neoplasm. *JAMA* 2000; 283: 1142-3.
194. Toker A, Tanju S, Ozluk Y, Serdaroglu P. Thymoma appearing 10 years after an extended thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 1155-6.
195. Riedel RF, Burfeind WR. Thymoma: benign appearance, malignant potential. *Oncologist* 2006; 11: 887-94.
196. Wakely PE. Fine needle aspiration in the diagnosis of thymic epithelial neoplasms. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 433-42.
197. Kuhn E, Wistuba J. Molecular pathology of thymic epithelial neoplasms. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 443-55.
198. Strobel P, Hartmann M, Jakob A. Thymic carcinoma with overexpression of mutated KIT and the response to Imatinib hybridization. *N Engl J Med* 2004; 350: 2625-6.
199. Lee GY, Yang WI, Jeung HC. Genome wide genetic aberrations of thymoma using cDNA microarray based comparative genomic. *BMC Genomics* 2007; 8: 305-12.
200. Wilcox N, Leite MI, Kadota Y, Jones M, Meager A. Autoimmunizing mechanisms in thymoma and thymus. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132:163-73.

201. Neibauer A. The foundation for thymic cancer research: Scope and contributions. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 563-73.
202. Suster S, Moran CA. Thymoma classification: current status and future trends. *Am J Clin Pathol* 2006; 25: 542- 54.
203. Jaretzki A, Barohn R, Ernstoff R, Kaminski H, Sanders DB. Myasthenia Gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* 2000;70 :327-34.
204. Monsel NT, Patwa HS, Knorn AM, Lesser RL, Goldstein JM. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. *J Neurological Sci* 2004; 217: 131-3.
205. Schumm FW, Wietholter H, Fatel A, Dichgans J. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Psychiatry* 1985; 48: 332-7.
206. Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Schiro C, Tonali P. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders* 2001; 11: 208-16.
207. Bever CT, Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983; 14: 516-9.
208. Kaminski HJ. Ocular myasthenia: present and future. *J Neurol Sciences* 2009; 285:S1;S48-52.
209. Remes JM, Téllez JM, Estañol B, Garduñol J, García G. Thymectomy in Myasthenia Gravis: response, complications and associated conditions .*Arch Med Research* 2002;33:545-51.

210. Nam TS, Kim JT, Choi JM, Lee SH. Predictive factors for postthymectomy myasthenia crisis in patients with myasthenia gravis. *J Neuro Sciences* 2009; 285:S1;S151-6.
211. Barohn RJ. Treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sciences* 2009; 85:S1:S47-8.
212. Park IK, Choi SS, Lee JG, Kim DJ, Chung KY. Complete stable remission after extended transternal thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30:525-8.
213. Nieto I, Robledo P, Pajuelo M, Montes JA, Giom J, Alonso JG, Sancho LG. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. *Ann Thorac Surg* 1999;67: 1568-71.
214. Téllez JF, Remol JM, García G, Estañol B, Garduñol J. Prognostic factors of thymectomy in patients with myasthenia gravis:A cohort of 132 patients. *Eur Neurol* 2001; 46: 171-7.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

PLANILLA DE RECOLECCION DE DATOS					
Nombres:	1er. Apellido:	2do Apellido:	Historia. Clínica:	Edad	Sexo
Tiempo de diagnóstico de la Miastenia Gravis:			Clasificación de Osserman:		
Antecedente de utilización de colinérgicos:				SI:	NO:
Plasmaféresis:		Inmunoglobulina Endovenosa:			
Fecha de la cirugía (Ingreso en UCI):					
Fecha del Egreso (para sala de Neurología):					
Histología del timo		Hiperplasia:	Timoma:	Involución tímica:	
Complicaciones	Neumonía	Atelectasia:	Traqueobronquitis:	Dehiscencia de sutura esternal:	
	Neumotórax	Hemoneumotórax:	Derrame Pleural:		
Traqueostomía:				SI:	NO:
Tiempo de Ventilación (horas):					
Crisis miasténica del postoperatorio:				SI:	NO:

ANEXO 2

Se reciben en la unidad de cuidados intensivos todos los pacientes procedentes del quirófano a los cuales se les practicó una timectomía como variante terapéutica de la Miastenia Gravis, cuando se ha logrado respiración espontánea y sí no han aparecido complicaciones que contraindiquen el traslado.

- La deshabitación de la ventilación mecánica y extubación se cumple según el protocolo asistencial de nuestra unidad de cuidados intensivos. Anexo 3.
- Una vez extubado el paciente se iniciará tratamiento con aerosoles a presión positiva intermitente y fisioterapia respiratoria con inspirómetro 10 minutos cada 1 hora, lo que se modificará en el tiempo según los requerimientos.
- Se mantendrá atmósfera húmeda enriquecida con oxígeno durante las primeras horas. • En cuanto la vía oral se haga expedita se iniciará la alimentación por esta vía.
- Se continúa tratamiento específico de:
 - ✓ **Hidrocortisona:** 100 mg cada 6 horas, vía EV, en las primeras 24 horas. Posteriormente se individualiza el tratamiento esteroideo.
 - ✓ **Inmunoglobulina (Intacglobin):** (frascos de 2,5 g y 3 g), dos dosis en días consecutivos de 400 mg/kg/día disueltos en 500 mL de dextrosa 5 %, por vía EV, a pasar en 6 horas.
 - ✓ **Plasmaféresis:** es una alternativa terapéutica de no disponer de inmunoglobulina; serían dos recambios, cada uno de un volumen plasmático, en días alternos.

- Monitoreo cardiovascular constante, medición de diuresis y balance hídrico estricto.
- En caso de existir dolor se tratará de acuerdo a la magnitud del mismo y las manifestaciones clínicas de cada enfermo.
- Protección gástrica en el siguiente orden de prioridades:
 - ✓ Protector de la mucosa gástrica (sucralfato, 1 g cada 8 horas, vía oral).
 - ✓ Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, 20 mg, vía oral, diario)
 - ✓ Anti-H2 (ranitidina 50 mg, vía EV, cada 12 horas o cimetidina 300 mg, vía EV, cada 12 horas).
 - ✓ Sí a las 24 horas de operado el pulmón está reexpandido y no existe evidencia de sangramiento activo, retirar la sonda de pleurotomía o drenaje torácico.
 - ✓ Antibiótico profiláctico: Ceftriaxona 1 g vía EV doce horas después de la primera dosis.
 - ✓ Ante la aparición de sepsis se usaran los antibióticos según la particularidad de cada paciente.
- Estudios complementarios a su llegada a la sala y cada vez que sea necesario teniendo en cuenta la evolución del paciente:
 - ✓ Hemograma
 - ✓ Gasometría arterial
 - ✓ Hemoquímica
 - ✓ Rx de tórax: a su llegada a la sala, después de pinzar sonda pleural (de tenerla colocada el paciente), posterior a la retirada de la misma, antes de su

egreso de la unidad y cada vez que sea necesario realizarla según las consideraciones médicas.

- Se trasladará a la sala de neurología alrededor de las 72 horas de su ingreso en la unidad de cuidados intensivos con respiración espontánea y sin complicaciones que lo contraindiquen.

ANEXO 3.

Criterios para iniciar la deshabitación de la ventilación

Para decidir si un paciente está en condiciones de comenzar la deshabitación de la ventilación, debe cumplir los siguientes criterios:

- Resolución del proceso que motivó el inicio de la ventilación.
- Estabilidad hemodinámica o al menos buena tolerancia a drogas vasoactivas
- Ausencia de arritmias cardíacas agudas.
- Normalidad en agua y electrolitos y equilibrio ácido-base
- Adecuado nivel de conciencia o al menos, un nivel que permita ventilación espontánea
- Control del dolor
- Ausencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax

Predictores o índices de deshabitación

Una vez corroborado que el paciente cumple estas condiciones, se evalúan los siguientes predictores o índices de deshabitación:

- 1• Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 300$
- 2• Presión inspiratoria máxima negativa $\geq 20 \text{ cm H}_2\text{O}$
- 3• Índice respiración rápida y superficial $(f/V_T) \leq 105$
- 4• Compliance estática $\geq 40 \text{ mL/cm H}_2\text{O}$

Acciones según predictores

Si están presentes los anteriores requisitos, se procede:

- Reducción decremental de la FiO_2 desde una concentración de 0.5
- Reducción de PEEP de 2 en 2 cm H_2O hasta un valor de 5 cm H_2O
- Ventilación con soporte de presión. Se disminuye de 5 en 5 cm H_2O la asistencia inspiratoria hasta un mínimo de 10 cm H_2O
- Ensayo de espontaneidad de 2 horas de duración
- Aerosoles a presión positiva intermitente (PPI) en los intervalos que demande el paciente
- Extubación si tolera la anterior condición.

1En todos los casos si aparecen signos de intolerancia a la prueba o ensayo de espontaneidad, se interrumpe el proceso de deshabitación hasta el siguiente día, evaluándose las causas de fracaso de la misma.

Signos de intolerancia a la ventilación en espontánea

- Apnea o bradipnea
- Polipnea mayor de 35 respiraciones por minuto
- Taquicardia mayor de 120 latidos por minuto
- Cianosis
- Respiración paradójica
- Caída de la saturación de la hemoglobina por debajo 90 %

Extubación

Una vez que se ha decidido la extubación se procede de la siguiente manera:

1• Antes de la técnica

Preparar el equipamiento de intubación por si fuera necesario reintubar al paciente.

Preparar el material para aplicar oxigenoterapia

Comunicarle al paciente el procedimiento y la necesidad de cooperación

• Durante la técnica de extubación:

Aspirar a través del tubo endotraqueal (ET)

Cortar las gasas que fijan el tubo

Pedir al paciente que abra la boca

Desinflar el balón del tubo endotraqueal.

Retirar el tubo endotraqueal

Aspirar la boca

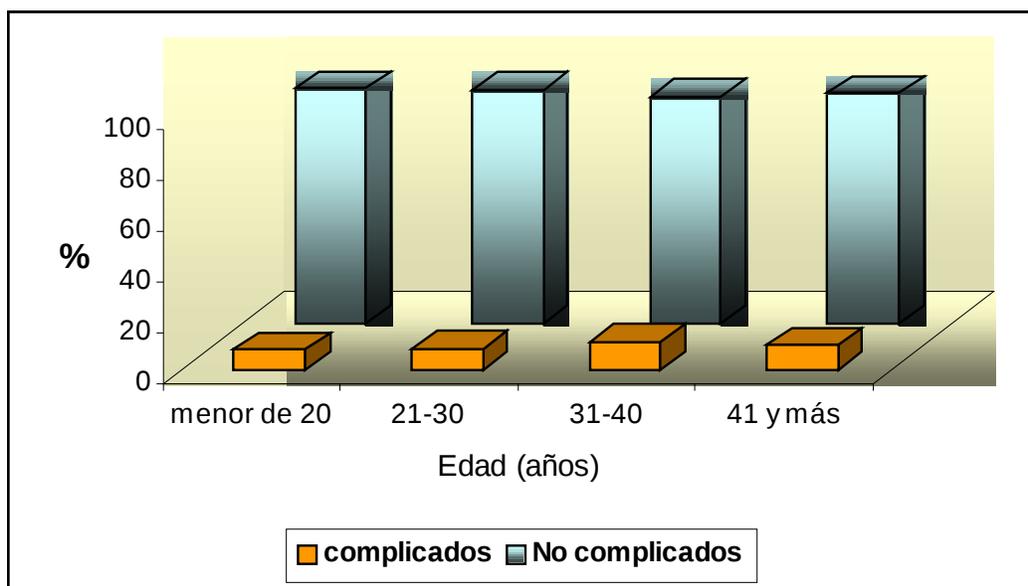
Pedir al paciente que tosa y respire por las fosas nasales de forma tranquila

Auscultar el tórax y la región cervical para detectar espasmo bronco-laríngeo

2Post extubación:

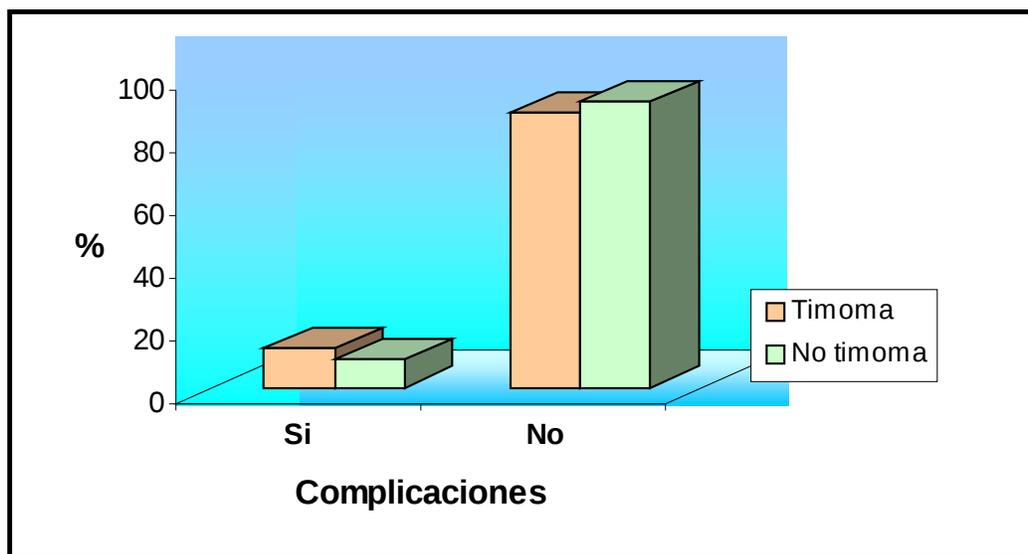
3Colocar atmósfera húmeda enriquecida con oxígeno.

FIGURAS



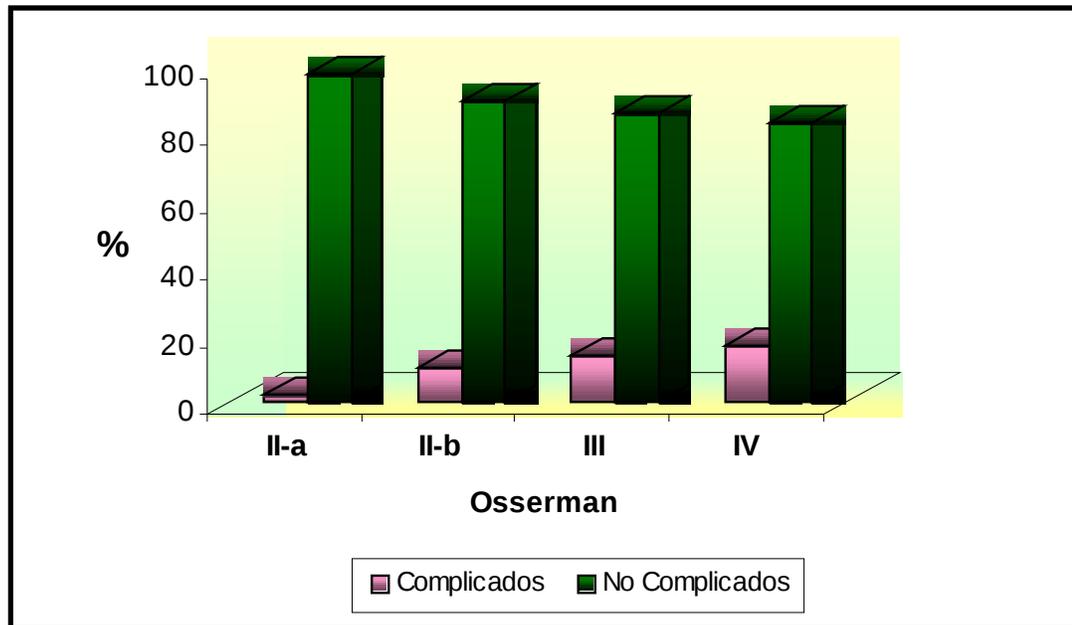
Fuente: tabla 9

Figura 1. Distribución porcentual de los pacientes según edad agrupada y presencia de complicaciones.



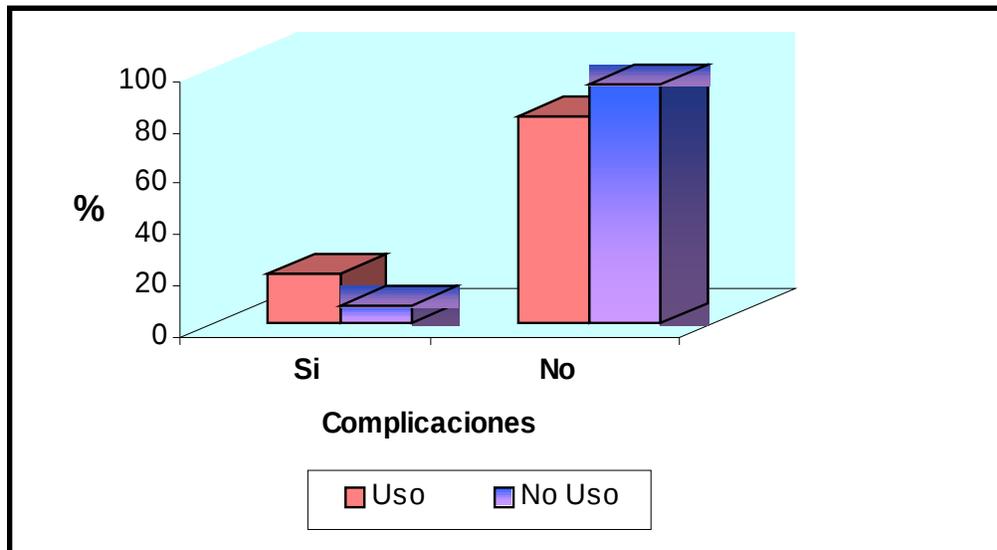
Fuente: tabla 10

Figura 2. Distribución porcentual de los pacientes según histología del timo y presencia de complicaciones



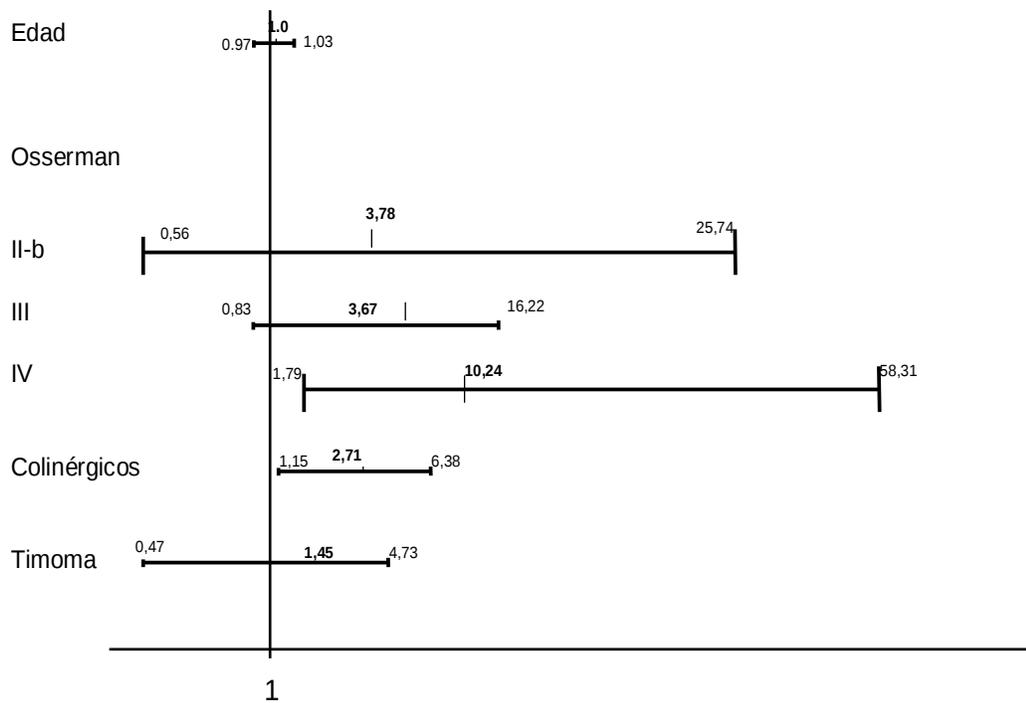
Fuente: tabla 12

Figura 3. Distribución porcentual de los pacientes según clasificación de Osseman y presencia de complicaciones.



Fuente: tabla 13

Figura 4. Distribución porcentual de los pacientes según uso de colinérgicos y presencia de complicaciones.



Fuente: Tabla 14

Figura 5. Estimación de los Odds Ratio ajustados de las variables de la Regresión Logística.