

# *Miastenia gravis* IIa

## *Timectomía vs tratamiento médico*

**Pablo Lorenzana, Alvaro Casallas, Daniel Vega, Claudio Aguirre, Daniel Hedmont, Héctor Posso, Martha Madero, Zoraida Méndez, Ignacio Vergara • Santafé de Bogotá, Colombia**

**Objetivos:** comparar dos grupos de pacientes con *miastenia gravis* IIa (generalizada leve) para definir en forma objetiva y cuantitativa el valor de la timectomía en el curso de la enfermedad.

**Métodos:** se estudiaron 29 pacientes con *miastenia gravis* IIa los cuales se asignaron aleatoriamente a dos grupos; al primero se le practicó timectomía y al segundo tratamiento médico. Los pacientes se siguieron por dos años durante los cuales se evaluaron con escalas cuantitativas para valorar fuerza y fatigabilidad muscular. Adicionalmente se aplicó una escala para evaluación subjetiva de la fuerza muscular, la situación familiar y laboral de los pacientes.

**Resultados:** la fuerza y la fatigabilidad muscular mostraron diferencias significativas a favor del grupo quirúrgico a partir de los primeros seis meses de observación, los cuales se mantuvieron hasta el final del seguimiento. En el análisis intragrupo también se observó una diferencia significativa entre los parámetros de fuerza y fatigabilidad muscular antes y después de la intervención en el grupo quirúrgico, que no se evidenció en el de manejo médico. La valoración subjetiva también fue superior en el grupo timectomizado.

**Conclusiones:** la timectomía radical ampliada es superior al solo manejo médico en pacientes con *miastenia gravis* IIa. Recomendamos este tipo de cirugía como tratamiento de elección en estos pacientes. (*Acta Med Colomb* 1999;24:151-158).

**Palabras clave:** *Miastenia gravis, timectomía, fatigabilidad muscular.*

### introducción

La *miastenia gravis* (MG) es un trastorno neuromuscular que se manifiesta clínicamente por fatigabilidad y debilidad de la musculatura esquelética. La causa de este desorden radica en la disminución del número de receptores disponibles para la acetilcolina en la placa neuromuscular, debido a un ataque inmunológico contra ellos, mediado por anticuerpos circulantes (1).

De acuerdo con el grado de severidad y la evolución de los síntomas se han elaborado escalas clínicas, la más utilizada es la diseñada por Osserman (2), de la cual existen varias modificaciones en la literatura. La que se utiliza en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá (3) agrupa a los pacientes en cinco categorías principales, a saber: I (ocular pura), IIa (generalizada leve, sin compromiso de los músculos bulbares), IIb (leve a moderada, que compromete los músculos bulbares), III (recaidas agudas, incluyendo crisis miasténica) y IV (la forma generalizada severa).

En la fisiopatología de la entidad, se conoce el papel determinante del timo. Las primeras pruebas datan de 1936, cuando Blalock encontró que la extirpación de un tumor

quístico en el timo de una paciente joven con MG producía una mejoría dramática de las manifestaciones neurológicas (2). El estudio histopatológico de los especímenes quirúrgicos demuestra anomalías de este órgano en la mayor parte de los sujetos miasténicos. Aproximadamente 70% exhibe hiperplasia linfoide folicular, en 10% se identifica tejido tumoral (timoma), y sólo 20% presentan atrofia tímica (4). Tales observaciones no resulta sorprendentes, pues dicha estructura es esencial para la multiplicación y maduración de los linfocitos T. Así mismo, es el sitio donde son eliminados los clones autoinmunes, asegurando la tolerancia a los tejidos propios. Por razones aún poco conocidas, en los individuos miasténicos, tales procesos no se llevan a cabo de manera armónica y se seleccionan dos clones que

---

Drs. Pablo Lorenzana, Daniel Vega, Claudio Aguirre, Daniel Hedmont, Ignacio Vergara: Departamento de Medicina Interna, Unidad de Neurología; Dr. Alvaro Casallas: Departamento de Cirugía, Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios; Dr. Héctor Posso: Departamento de Epidemiología, Instituto Nacional de Cancerología; Licenciadas Martha Madero, Zoraida Méndez: Departamento de Rehabilitación, Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios. Santafé de Bogotá.

reaccionan en contra de los receptores de acetilcolina de la placa neuromuscular. De acuerdo con la evidencia experimental, uno de los elementos claves en la etiopatogenia de la enfermedad está representado por las células miodes del estroma tímico. Dichas células parecen estar emparentadas con el músculo esquelético, pues de hecho exhiben en su superficie isoformas embrionarias del receptor de acetilcolina. En la MG, ocurre una reacción inmunológica mediada por anticuerpos en contra de tales moléculas, ocasionando una respuesta cruzada contra sus homólogas en la placa neuromuscular, lesionando esta estructura y produciendo los síntomas característicos (4).

En el caso del timoma, donde no es común encontrar células miodes, el mecanismo de todas maneras es similar. En esta situación, son las células neoplásicas procedentes del estroma, las que poseen epitopes similares al receptor de acetilcolina. De igual manera, aparece una respuesta inmune hacia tales determinantes antigénicos, con síntesis de inmunoglobulinas que reaccionan contra los receptores esqueléticos (5).

Por lo anterior, la extirpación quirúrgica del timo ha sido propuesta como una de las medidas terapéuticas más importantes en el tratamiento de la enfermedad (6). Sin embargo, algunos expertos cuestionan su utilidad en pacientes con formas leves (Ha en la clasificación de Osserman modificada), pues aproximadamente 20% de ellos experimenta remisión espontánea a largo plazo y, de todas maneras, la timentomía es una cirugía mayor que puede conllevar morbilidad. Sin embargo, para nuestra información, no existe en la literatura ningún ensayo clínico controlado que estudie de manera adecuada el impacto de esta cirugía en pacientes con síntomas leves.

En nuestra experiencia (3), más de 50% de los pacientes pertenece a la categoría Ha, es decir, en el grupo donde la intervención ha generado mayor controversia. El presente estudio fue efectuado para evaluar la eficacia de la timentomía transesternal radical ampliada en pacientes con MG leve. Para ello realizamos un estudio clínico experimental, con un grupo de control sometido a manejo médico exclusivamente. Las mediciones fueron realizadas a intervalos periódicos durante dos años, utilizando medidas objetivas de fuerza muscular y fatigabilidad.

### Material y métodos

En el presente estudio fueron recolectados pacientes de ambos géneros, con los siguientes criterios de inclusión:

1. Edades comprendidas entre 15 y 50 años, con debilidad y fatigabilidad muscular que comprometiera músculos inervados por los pares craneanos en forma generalizada leve sin compromiso respiratorio ni de la deglución. La evolución de los síntomas debía ser menor a cinco años.
2. Ninguno debía tener enfermedad asociada que cursara con debilidad muscular.
3. Test de bromuro de edrofonio (Tensilon) positivo con

mejoría de la fuerza muscular en un punto o más en la escala internacional de fuerza, en por lo menos tres grupos musculares.

4. Decremento del potencial de acción motor superior a 10% en la prueba de estimulación nerviosa repetitiva, con tasas de estimulación bajas, dos a tres hertz.
5. Junta médica con dos o más docentes de neurología para aceptar o rechazar el diagnóstico de MG IIa de acuerdo con la escala de Osserman modificada.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Pacientes con debilidad distal y enfermedad del tejido conectivo, hipotiroidismo y miopatías diferentes a la MG.
2. Presencia de timoma.
3. Mujeres embarazadas.

A todos los pacientes se les practicaron estudios con el fin de eliminar otras posibilidades diagnósticas y fueron asignados de manera aleatoria a dos grupos de intervención, usando una tabla de números aleatorios con el sistema de aleatorización por bloques. Los pacientes con números pares se asignaron al grupo I (timentomía) y los de números impares al grupo II (tratamiento médico). La intervención quirúrgica fue efectuada por el mismo cirujano (A.C.), en todos los casos. La técnica empleada consistió en una timentomía transesternal radical ampliada, en la que se extrae todo el tejido tímico visible, así como la grasa mediastinal y pericárdica, donde pueden encontrarse islotes de timo. Así mismo, se realiza durante el acto quirúrgico una extensión de la disección hasta el cuello, con el fin de erradicar focos tímicos localizados a este nivel.

A partir del ingreso se realizaron evaluaciones periódicas de fuerza y fatigabilidad muscular, a intervalos de tres meses hasta completar 24 meses, aclarando que los pacientes sometidos a timentomía recibieron al menos una valoración antes de la cirugía. La fuerza muscular se midió en una escala de cero a cinco, donde cero representa ausencia de contracción muscular voluntaria y cinco la fuerza normal. La fatigabilidad fue evaluada mediante varios procedimientos. Primero, los pacientes debían sostener una contracción tónica por el tiempo máximo posible en un grupo muscular predeterminado. Los valores obtenidos eran cuantificados en segundos. En la segunda parte, con el paciente en decúbito supino para la flexión y prono para la extensión, se cuantificó el número de flexiones y extensiones del cuello que el paciente era capaz de realizar. Por último, fueron realizados ejercicios de repetición con pesas de 2.5 libras, tratando de obtener el número máximo de repeticiones que el paciente era capaz de realizar. Se examinaron los siguientes grupos musculares: abducción del hombro, flexión y extensión del codo, flexión y extensión del puño, flexión de la cadera y extensión de la pierna. Para evitar sesgos, 24 horas antes de realizar los exámenes de fuerza y fatigabilidad, los pacientes debían suspender los inhibidores de la acetilcolinesterasa que estuvieran recibiendo y la evaluación era realizada a la misma hora del día. Los

examinadores eran ciegos con respecto a la mayoría de aspectos del manejo recibido por los pacientes, excepto la pertenencia al grupo quirúrgico, debido a la dificultad que existe para ocultar la cicatriz torácica. Así, todos los pacientes en los dos grupos se sometieron a valoración clínica, exámenes paraclínicos, escogencia aleatoria, cirugía u observación, tratamiento sintomático, corticoïdes o azatioprina, y evaluaciones posteriores con escalas (Figura 1). Adicionalmente, al final del período de seguimiento se realizó una encuesta para evaluar la impresión subjetiva del tratamiento en los dos grupos, en cuanto a su desempeño laboral, familiar y la percepción subjetiva de la fuerza muscular. El formulario fue contestado en forma personal o telefónica. Para la fecha en que se hizo el informe, tres de los pacientes asignados originalmente al grupo quirúrgico pero que todavía no habían sido operados, se encuestaron dentro del grupo médico. La utilización de fármacos inmunosupresores o inhibidores de acetilcolinesterasa se dejó a criterio de los médicos tratantes, de acuerdo con la evolución de los síntomas.

Todos los pacientes aceptaron y firmaron un formato de consentimiento escrito en el que se especificaba en forma clara el título del estudio y sus objetivos, la periodicidad de los controles y el tipo de exámenes clínicos y paraclínicos a los que serían sometidos. Se describían los posibles riesgos de los medicamentos usados y del procedimiento quirúrgico, se garantizaba la confidencialidad y se hacía explícito el derecho a retirarse del estudio voluntariamente sin perjuicio para su adecuado tratamiento y control.

Los criterios para retirar un paciente del estudio eran el agravamiento súbito de la debilidad muscular, con o sin crisis miasténica, que comprometiera la función respiratoria y pusiera en peligro la vida del paciente.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Departamento de Medicina Interna.

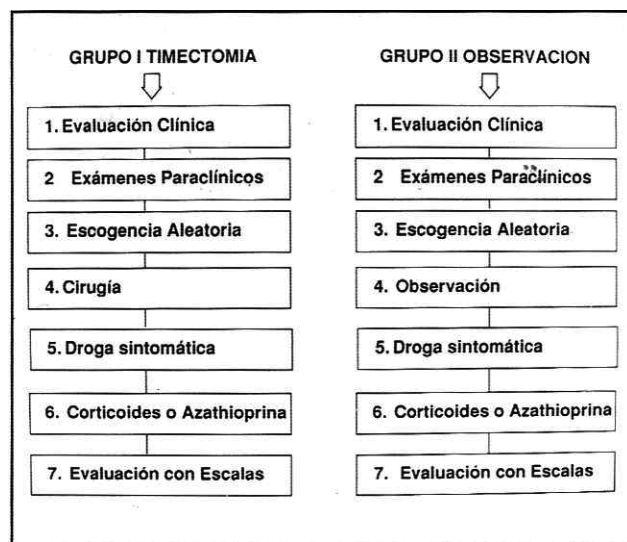


Figura 1. Diagrama de flujo para el estudio de los pacientes con miastenia gravis Ila.

### Análisis estadístico

Para el análisis comparativo entre los grupos de los parámetros de fatigabilidad, fuerza muscular, ejercicios con pesas y flexoextensión de cuello se realizó la prueba de t de Student para muestras independientes con el fin de observar diferencias entre grupos. Para valorar los cambios de antes y después, en el interior de cada grupo se usó una prueba de t de Student para muestras relacionadas. Para los parámetros cualitativos se usaron las pruebas del chi cuadrado ( $X^2$ ) o la prueba exacta de Fisher, según cada caso, para valorar las diferencias tanto inter como intragrupo. Para valorar las diferencias en los grupos en parámetros de repeticiones o conteos se usó la prueba de Wilcoxon. En todos los casos se utilizó un nivel de significancia de 5%.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se aceptó un nivel alfa de 0.05 con poder del 80% para detectar una diferencia de 20% en la fuerza entre el grupo timectomizado y el de tratamiento médico. Se usó una fórmula tradicional para experimentos clínicos, dando como resultado aproximadamente 64 pacientes, 32 en cada grupo (7).

Los datos recolectados en formularios diseñados para tal fin fueron introducidos en EPIINFO versión 6.0 y analizados con ayuda de esta herramienta y de SPSS versión 8.0 para trabajo en red.

### Resultados

Un total de 31 pacientes con diagnóstico de MG Ila y edades comprendidas entre diez y 50 años, fueron reunidos entre agosto de 1991 y agosto de 1995. Dos de las participantes se retiraron por enfermedad concurrente, acompañada por síntomas de debilidad muscular: una de ellas tenía hipotiroidismo y la otra una patología psiquiátrica severa (trastorno afectivo bipolar). El promedio de edad entre los pacientes que ingresaron en la fase de asignación aleatoria fue de 28 años de edad. La distribución por género demostró un predominio del femenino, con 26 mujeres y tres hombres en la muestra total. La presentación clínica en todos, excepto uno, consistió en debilidad muscular de predominio proximal. El tiempo de evolución de los síntomas antes del ingreso osciló entre dos y 42 meses, pero la mayoría de ellos se encontraba en el rango de seis a 18 meses. Entre los antecedentes personales, el más frecuente fue la presencia de migraña, tanto en el grupo quirúrgico como en el médico (Tabla 1).

La intervención quirúrgica fue realizada sin complicaciones intraoperatorias de importancia. La mortalidad fue nula en nuestra muestra. La única secuela a largo plazo consistió en la presencia de cicatrices queloides en cuatro de los pacientes intervenidos.

En relación con los medicamentos recibidos, encontramos que cinco de los pacientes en el grupo de observación y 11 del quirúrgico recibieron esteroides en algún momento de su evolución. La dosis promedio que recibieron, en los 24 meses de seguimiento, fue de 2.19 mg/día en el grupo médico, y de 4.49 mg/día en el quirúrgico. En cuanto a los

**Tabla 1. Características demográficas.**

Característica	Quirúrgico	Médico
<b>Edad (años)</b>		
10-20	2	4
20-30	5	4
30-40	4	4
40-50	4	2
<b>Sexo</b>		
Masculino	1	2
Femenino	10	16
<b>Evolución de la MG (meses)</b>		
0-6	1	1
6-12	4	3
12-18	3	4
18-24	2	3
24-30	-	-
30-36	2	2
36-42	1	-
42-48	-	-
> 48	1	2
<b>Antecedentes</b>		
Migraña	4	2
Familiar con MG	1	1
Familiar con enfermedad autoinmune	1	2
Asma	-	1
Tiroiditis	1	-
<b>Mortalidad</b>	0	0
<b>Morbilidad (Queloides)</b>	4	-

inhibidores de la acetilcolinesterasa, siete de los sujetos en el grupo control y nueve de los timentomizados fueron tratados con dichos agentes en algún momento de su evolución. La cantidad de piridostigmina administrada en ambos casos fue similar, con una dosis promedio de 31.29 mg/día por 24 meses en el grupo quirúrgico y de 28.16 mg/día en el médico. Al inicio del estudio, algunas personas recibieron prostigmine, el cual fue retirado después del mercado y reemplazado por piridostigmina. Sin embargo, la cantidad de prostigmine recibida también fue similar en ambos grupos (Tabla 2).

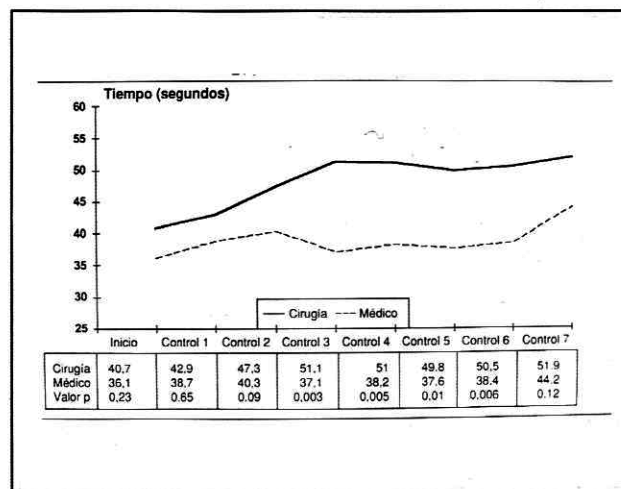
Cabe anotar que existió gran variabilidad individual en los medicamentos administrados, pues dicho parámetro no fue sometido a un control estricto durante el desarrollo del protocolo. Así, por ejemplo, algunos individuos permanecieron libres de tratamiento durante los dos años de seguimiento, pero otros requirieron un manejo agresivo, con altas dosis de corticoides e inhibidores de la acetilcolinesterasa. En cuanto a los hallazgos histopatológicos, ninguno de los pacientes presentó timoma, en uno de los sujetos se encontró atrofia tímica y, en los restantes, se observaron cambios hiperplásicos.

**Tabla 2. Dosis promedio de medicamentos recibidos durante el estudio.\***

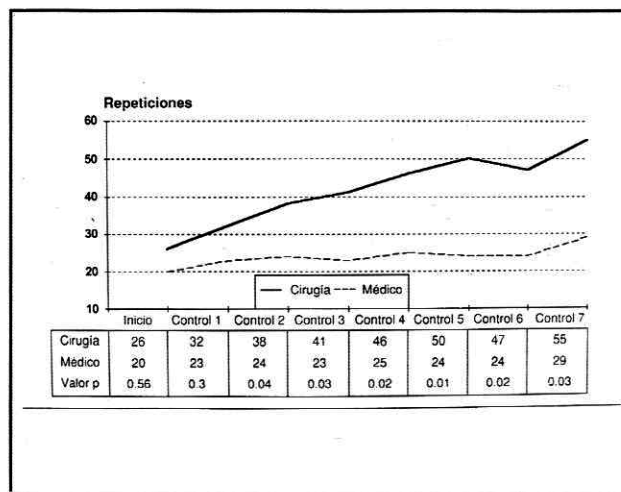
Medicamento	Grupo médico	Grupo quirúrgico
Prednisolona	2.19 mg/día	4.49 mg/día
Piridostigmina	28.16 mg/día	31.29 mg/día
Prostigmina	1.25 mg/día	1.59 mg/día

(\*Expresado como mg/día durante 24 meses).

En el análisis estadístico de los parámetros de fatigabilidad, fuerza muscular, ejercicios con pesas y flexoextensión del cuello se distribuyeron de la siguiente manera: en fatigabilidad, encontramos diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) a partir del tercer control (nueve meses), que permanecieron a lo largo del estudio (Figura 2). En los ejercicios con pesas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a partir del segundo control (seis meses), las cuales se mantuvieron hasta el final del estudio, es decir, el séptimo control efectuado a los 21 meses (Figura 3). En fuerza muscular, la diferencia se encontró a partir del tercer control, no se encontró en el cuarto y de nuevo se hizo significativa en los controles quinto y sexto (Figura 4). En la flexoextensión de cuello se observó un mayor número de repeticiones en los pacientes del grupo quirúrgico en todos los controles, pero no alcanzó significancia estadística (Figura 5). Así mismo, el análisis intragrupo demostró una mejoría significativa de los parámetros clínicos en el



**Figura 2. Evolución de la fatigabilidad. Control cuatrimestral de los pacientes con miastenia gravis IIa en los dos grupos.**



**Figura 3. Evolución trimestral de los ejercicios con pesas en los dos grupos.**

grupo quirúrgico, al comparar la fuerza y la fatigabilidad final con respecto a los valores previos a la timectomía (Tabla 3).

La fatigabilidad se comparó en ambos grupos al inicio y en el séptimo control. En el grupo médico encontramos una ganancia promedio de 2.2 segundos con respecto al inicio, pero esta diferencia no fue importante (IC95: -0.81 a 5.2,  $\rho = 0.138$ ). En el grupo quirúrgico, por el contrario, se encontró una ganancia promedio de 9.1 segundos, siendo esta diferencia significativa (IC95: 0.37 a 17.82,  $\rho = 0.043$ ).

En cuanto a la fuerza muscular, la comparación entre el primero y el séptimo controles se demostró un incremento de 2.1 en la escala de fuerza en el grupo quirúrgico, la cual fue significativa (IC95: 0.86 - 3.35,  $\rho = 0.004$ ). En contraste, no se observó beneficio en el grupo médico, con un aumento de 0.25 en la escala. (IC95: -0.80 - 1.30,  $\rho = 0.612$ ).

El análisis estadístico de los ejercicios con pesas demostró una ganancia significativa en ambos grupos entre el

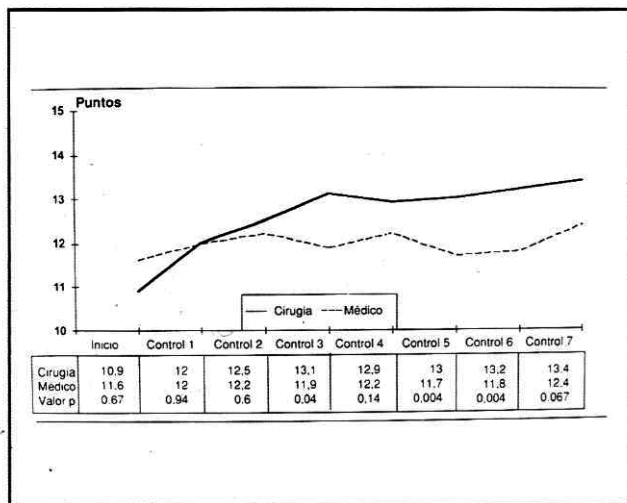


Figura 4. Evolución trimestral de la fuerza muscular en los dos grupos.

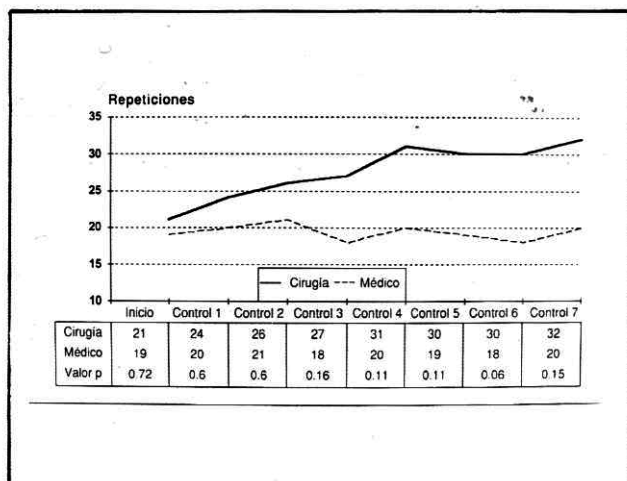


Figura 5. Evolución trimestral de la flexoextensión de los músculos del cuello en los dos grupos.

Tabla 3. Diferencias intragrupo.

	Media	Intervalo de confianza		P
		Inferior	Superior	
<b>Grupo médico</b>				
Fatigabilidad	2.16	-0.81	5.14	0.138
Fuerza	0.25	-0.80	1.30	0.612
Pesas	10.33	3.24	17.42	0.008
Flexoextensión	3.50	-1.22	8.22	0.131
<b>Grupo quirúrgico</b>				
Fatigabilidad	9.10	0.37	17.82	0.043
Fuerza	2.11	0.86	3.35	0.004
Pesas	20.55	7.21	33.89	0.007
Flexoextensión	4.50	-6.28	15.28	0.370

inicio y el final del estudio, siendo este beneficio más evidente entre los pacientes timectomizados. Así, los participantes del grupo médico obtuvieron una ganancia de 10.3 repeticiones en el séptimo control (IC95: 3.24 - 17.42,  $\rho = 0.08$ ). En el grupo quirúrgico de 20.5 repeticiones (IC95: 7.21 - 33.89,  $\rho = 0.07$ ).

En la flexión y la extensión del cuello no ocurrieron cambios significativos entre los controles primero y séptimo en ninguno de los grupos. En el quirúrgico, hubo una ganancia de 4.5 repeticiones (IC95: -6.28 - 15.28,  $\rho = 0.370$ ), y en el médico de 3.5 (IC95: -1.22 - 8.22,  $\rho = 0.131$ ).

En la evaluación subjetiva que se realizó a los pacientes, observamos en el grupo quirúrgico mejoría de la situación laboral en cinco de ellos, del rendimiento familiar en siete y nueve se encontraban mejor con respecto a la percepción subjetiva de la fuerza muscular. Una proporción menor continuó sin cambios en tales parámetros, y ninguno manifestó haber empeorado. En contraste, la mejoría laboral, familiar y subjetiva ocurrió tan sólo en tres de los participantes del grupo control, mientras que el resto permaneció igual o empeoró (Tabla 4).

### Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten concluir que la timectomía transesternal radical amplia representa una medida terapéutica eficaz, que mejora el

Tabla 4. Encuesta a pacientes con miastenia gravis.

	Mejóro	Empeoró	Igual
<b>Grupo I quirúrgico</b>			
Situación laboral	5	-	2
Situación familiar	7	-	4
Fuerza escala 1-10	9	-	2
<b>Grupo II médico</b>			
Situación laboral	3	3	7
Situación familiar	3	3	12
Fuerza escala 1-10	3	4	11

pronóstico de los pacientes con MG en la categoría IIa. Las diferencias en la fuerza muscular fueron significativas entre ambos grupos a partir del tercer control y en los ejercicios con pesas a partir del segundo (que fue el parámetro más sensible a lo largo del trabajo). Sin embargo, al final de los dos años, aunque las diferencias estadísticas continúan, fueron menores con respecto al inicio del estudio.

Las diferencias intragrupo también merecen destacarse, pues a lo largo de los dos años, las personas en el grupo médico presentaron un grado similar de fatigabilidad y debilidad, de acuerdo con las comparaciones efectuadas entre el primer control y el séptimo, excepto para los ejercicios con pesas donde sí hubo significancia estadística en este grupo. Por el contrario, en los sujetos sometidos a cirugía existió una clara mejoría en estos parámetros al final del estudio, con respecto a los valores hallados al ingreso. Esto indica que las diferencias entre ambos grupos no son explicables por un deterioro de los síntomas en el grupo médico. Al igual que en el análisis intergrupo, el único parámetro que no experimentó mejoría con la intervención quirúrgica fue la flexión y la extensión del cuello, sin que podamos dar una explicación clara de dicho fenómeno.

Desde el punto de vista subjetivo, también parece existir un claro beneficio de la timectomía, pues la mayoría de los participantes en el grupo quirúrgico manifestaron mejoría de la fuerza muscular, así como en el rendimiento laboral y familiar. Por el contrario, entre los controles médicos, lo usual fue que permanecieran igual o empeoraran en el transcurso de los dos años. Cabe anotar que la medición de los parámetros subjetivos se realizó de una manera informal, mediante un formulario con preguntas abiertas y que no ha recibido ningún tipo de validación previa. Por ello, las conclusiones obtenidas con este instrumento de medición deben ser miradas teniendo en cuenta estas limitaciones. De todas maneras, ninguno de los participantes sometidos a timectomía empeoró durante el seguimiento, requirió reintervenciones quirúrgicas ni sufrió crisis miasténica durante la duración del estudio. También vale la pena destacar que ninguno de los pacientes del estudio evolucionó hacia formas más graves de la enfermedad.

La técnica transesternal radical ampliada fue preferida sobre otras opciones quirúrgicas, como la timectomía por vía cervical (8-11) o transesternal clásica (12), pues ha sido la alternativa que mejores resultados ofrece a largo término en estudios previos. Esto se debe a que, mediante tal abordaje, es posible extraer la mayor cantidad de tejido tímico intracapsular y diseminado entre la grasa mediastinal y el cuello. Además, está asociado a baja morbilidad y mortalidad prácticamente nula cuando es realizado por manos expertas. Por ello, es la estrategia más eficaz desde el punto de vista riesgo-beneficio. Al respecto, cabe anotar la experiencia de Masaoka, quien efectuaba al inicio de los 70 el procedimiento transcervical, pero cambió por la intervención transesternal ampliada, pues encontró mejores resulta-

dos (13). En nuestra serie, la única complicación atribuible a la cirugía fue la presencia de cicatrices queloides en cuatro de los timectomizados. Excepto por un caso, todos los pacientes sometidos a cirugía presentaban hiperplasia tímica y en ninguno de ellos se demostró la presencia de timoma. Dicho hallazgo corresponde con los resultados esperados, pues los cambios hiperplásicos son descritos como la anormalidad más frecuente. Además, cómo los timomas suelen aparecer en personas mayores y con síntomas marcados, no resulta extraño que nuestros pacientes jóvenes y en estadios leves no sufrieran dicha complicación.

La inclusión de personas sólo en el rango de 15 a 50 años se consideró como un requisito necesario para asegurar la homogeneidad de la muestra. En niños, es posible encontrar casos de miastenia infantil, ocasionada por alteraciones genéticas del receptor de acetilcolina. Por supuesto, tales individuos no mejoran con la realización de timectomía o el uso de inmunosupresores. Además, el curso de la miastenia autoinmune tiende a ser más benigna en dicha población. Por otra parte, entre los mayores de 50 años, es más frecuente la presencia de timomas y, en algunas series, la mejoría a largo plazo fue menor con respecto a los pacientes jóvenes (11, 15).

Todos los sujetos tenían un tiempo de evolución de la enfermedad inferior a cinco años. Dicho criterio fue incluido porque en series previas se ha observado que los resultados de la timectomía son mejores cuando es efectuada en personas con menor duración de los síntomas (2, 9). Hasta el momento no existe una explicación satisfactoria para este fenómeno, aunque algunos autores postulan que los pacientes en estadios tempranos tienden a presentar una menor severidad de la enfermedad. También es posible que la remisión espontánea, más frecuente durante los primeros años, pueda influir en los resultados.

El diagnóstico fue confirmado mediante criterios farmacológicos (prueba con edrofonio positiva) y electrofisiológicos (decremento superior a 10% en el potencial de acción muscular compuesto durante la estimulación repetitiva). La presencia de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina no fue considerada como indispensable para el diagnóstico, pues existe una proporción importante de individuos miasténicos con resultados negativos en los exámenes inmunológicos. Aunque la electromiografía de fibra única ha sido mencionada como uno de los parámetros más sensibles y específicos, no fue realizado en nuestros pacientes, pues en ese momento carecíamos de los elementos indispensables para realizarla.

De acuerdo con los informes de la literatura, hasta 10% de los pacientes miasténicos sufren de otra enfermedad autoinmune (1). En nuestra serie la proporción fue menor, y sólo en una persona se identificó dicha eventualidad, la cual consistió en tiroiditis.

Una de las principales ventajas de nuestro trabajo es que incluyó un diseño prospectivo, con asignación aleatoria de

los pacientes. Hasta el momento, en la literatura abundan las series de casos y, para nuestro conocimiento, no existe ningún estudio experimental (2,6, 8- 24). Por tanto, el nivel de evidencia que existe hasta ahora es pobre. Por otra parte, la población escogida era muy homogénea, en edad, severidad de los síntomas y duración de la enfermedad. Esto permite controlar muchas de las variables de confusión presentes en otros ensayos. Además, en lo posible, las personas encargadas de valorar la fuerza y fatigabilidad eran examinadores ciegos, lo cual disminuye al máximo los sesgos del investigador. Otra fortaleza es la inclusión de una medida de desenlace objetiva y novedosa, que no ha sido utilizada por ningún grupo anteriormente. Por lo general, el pronóstico de los pacientes es expresado en términos de remisión o de mejoría a largo plazo, sin una clara definición de estos términos. Tales parámetros resultan muy subjetivos y poco sensibles, pues sólo permiten determinar diferencias groseras, difíciles de cuantificar. Por el contrario, la medición de la fuerza, fatigabilidad y repeticiones con pesas permiten obtener datos numéricos, susceptibles de ser analizados desde el punto de vista estadístico. Además, hace posible encontrar diferencias más sutiles.

Uno de los principales inconvenientes en el estudio fue la imposibilidad de controlar los medicamentos recibidos por los participantes. Debido al curso fluctuante, y en ocasiones errático, de la enfermedad, resultaba inaceptable establecer protocolos rígidos de manejo. Por el contrario, los médicos tratantes tenían la libertad para iniciar los fármacos que necesitara la persona, y de realizar los ajustes necesarios de acuerdo con las necesidades individuales. Por ello, encontramos diferencias importantes en la cantidad de esteroides recibidos en ambos grupos, con una dosis promedio mayor entre los pacientes timectomizados. Esto puede inducir sesgos al analizar los resultados, pues la mejoría en los parámetros de fuerza y fatigabilidad podrían ser resultado de los agentes inmunosupresores. No es claro por qué los sujetos en el grupo quirúrgico requirieron el uso más frecuente de corticoídes, aunque es probable que la cirugía misma produjera una recaída transitoria, que obligara el uso de dichos agentes. Otra posibilidad es que los pacientes del grupo quirúrgico tuvieran formas más severas de la enfermedad.

El número de pacientes recolectados fue escaso, alcanzando sólo 48% de la muestra propuesta. Sin embargo, el análisis preliminar de los datos arrojó resultados significativos, por lo cual se consideró que no era ético continuar privando a los pacientes de un recurso útil como es la timectomía. A partir de ese punto, propusimos a todos los pacientes la intervención quirúrgica. Otro inconveniente fue el seguimiento relativamente corto. Quizás las diferencias hubieran sido más contundentes en evaluaciones efectuadas tres o más años después.

En conclusión, recomendamos la realización de la timectomía en todos los pacientes con síntomas leves de la enfermedad, pues a largo plazo, la intervención produce

recuperación neurológica superior a la obtenida con manejo médico exclusivamente.

## Summary

**Objectives.** To compare two groups of patients with Myasthenia Gravis IIa (Mild generalized) and define objectively the value of thymectomy in the course of the disease.

**Methods.** 29 patients with Myasthenia Gravis were assigned randomly to two groups, the first was thymectomized and the second received medical treatment. The patients were followed up during two years and were evaluated with quantitative scales of strength and muscular fatigability. In addition a subjective scale on strength, family and workplace performance was applied.

**Results.** There was a significant difference in strength and fatigability in favour of the surgical group from the first six months of observation. This difference was maintained up to the end of the follow up period. Intragroup analysis also showed a significant difference in strength and fatigability before and after the intervention in the surgical group. This difference was not observed in the group treated medically. Subjective assessment was also superior in the thymectomized group.

**Conclusions.** Extended thymectomy is superior to medical management in patients with myasthenia gravis IIa. We recommend this type of surgery as the elective treatment for these patients.

**Key words:** Myasthenia Gravis, thymectomy, muscle fatigability.

## Referencias

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. *New Engl J Med* 1994;330:1797-1810.
2. Papatestas AE, Alpert LI, Osserman KE, et al. Studies in myasthenia gravis: Effects of thymectomy. *Am J Med* 1971;50:465-474.
3. Vergara I, Lorenzana P, Lizarazo J, et al. Miastenia gravis en el Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá. *Acta Neurol Col* 1988;4:115-120.
4. Hohfeld R, Wekerle H. The thymus in myasthenia gravis. *Neurologic Clinics* 1994;12:331-342.
5. Lovelace RE, Younger DS. Myasthenia gravis with thymoma. *Neurology* 1997;48(suppl 5):76-81.
6. Jaretki A. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of the controversies regarding technique and results. *Neurology* 1997;48(suppl 5):52-63.
7. Dennis R. Cómo estimar el tamaño de la muestra en investigaciones con humanos. *Acta Med Colomb* 1989;14:92-99.
8. DeFilippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1994;57:194-197.
9. Genkins G, Papatestas AE, Horowitz SH, et al. Studies in myasthenia gravis: Early thymectomy. *Am J Med* 1975; 53: 517-524.
10. Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C, et al. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. *J Neurol* 1988;235:272-276.
11. Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987;206:79-88.
12. Faulkner SL, Rhyai A, Fisher RD, et al. Contemporary management of myasthenia gravis: the clinical role of thymectomy. *Ann Thorac Surg* 1977;23:348-352.
13. Masaoka K, Yamakawa Y, Nuwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: A 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996;62:853-859.
14. Hankins JR, Mayer RF, Satterfield JR, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: 14-years experience. *Ann Surg* 1985;201:618-625.
15. Frist WH, Thirumalai S, Dohering CB, et al. Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 334-338.

16. **Buckingham JM, Howard FM, Bernartz PE, et al.** The value of thymectomy in myasthenia gravis: A computed-assisted matched study. *Ann Surg* 1976;**184**:453-458.
17. **Mulder DG, Herrman DG, Keesey J, et al.** Thymectomy for myasthenia gravis. *Am J Surg* 1983;**146**:61-66.
18. **Nussbaum MS, Rosenthal G, Samaha FJ, et al.** Management of myasthenia gravis by extended thymectomy with anterior mediastinal dissection. *Surgery* 1992;**112**:681-688.
19. **Glossom GF, Ernstoff RM, Howells GA, et al.** Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 1993; **128**: 855-862.
20. **Edwards FR, Wilson A.** Thymectomy for myasthenia gravis. *Thorax* 1972;**27**:513-516.
21. **Detterbeck FC, Scott WW, Howard JF, et al.** One hundred consecutive thymectomies for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1996;**62**:242-245.
22. **Hatton PD, Diehl JT, Daly BD, et al.** Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: A 15-year review. *Ann Thorac Surg* 1989;**47**:838-840.
23. **Mulder DG, Graves M, Herrman C.** Thymectomy for myasthenia gravis: Observations and comparisons with past experience. *Ann Thorac Surg* 1989;**48**:551-555.
24. **Jaretzki A, Penn A, Younger DS, et al.** "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;**95**:747-757.