© Prensa Médica Latinoamericana. 2015 ISSN 0250-3816 - Printed in Uruguay - All rights reserved.

ARCHIVOS DEL INSTITUTO DE NEUROLOGÍA

Timectomía en pacientes portadores de Miastenia Gravis no timomatosa Revisión sistemática de la literatura

Thymectomy in Non Thymomatous Myasthenia Gravis patients. Systematic Literature Review

Dra. Silvana Albisu
Asistente de Neurología
Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Juan Higgie
Asistente de Neurología.
Sección de Enfermedades Neuromusculares. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Raúl Rozada
Posgrado de Neurología. Médico Internista. Sección de Enfermedades Neuromusculares. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Luis Urban
Médico Neurólogo. Sección de Enfermedades Neuromusculares Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Jochen Hackembruch
Ex Asistente de Neurología. Asistente de Neurofisiología. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Abayubá Perna
Profesor Adjunto de Neurología. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 37(2): 87-93

Objetivos: Evaluar la evidencia publicada sobre la efectividad de la Timectomía en pacientes con miastenia gravis no timomatosa. Metodología: Revisión sistemática de la literatura de trabajos publicados entre 01/2003 y 01/2015. Palabras clave: "Miastenia Gravis" "Timectomía" y "Timoma". Buscadores utilizados: Lilacs y Pubmed. Tipos de estudios incluidos: Ensayos clínicos (EC) randomizados, EC no randomizados, Cohortes (prospectivas y retrospectivas) que compararan diferentes técnicas quirúrgicas entre sí o con tratamiento médico en sujetos mayores de 18 años con diagnostico de Miastenia Gravis Autoinmune no timomatosa. Se excluyeron reportes de casos. El tipo de intervención evaluada fue la timectomía en todas sus modalidades. Outcome evaluado: mejoría del estatus clínico miasténico posterior a la timectomía. Resultados: La búsqueda por palabras clave seleccionó 391 artículos, de los cuales se excluyeron 325 de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionaron para análisis 66 articulos: 5 estudios prospectivos (un ensayo clínico no controlado y 4 cohortes prospectivas) y 61 retrospectivos (4 serie de casos, 27 estudios de cohorte única, 24 estudios de cohortes, 6 cohorte con grupo control). 63/66 estudios cuantifican severidad de MG por escala clínica de la Fundación Americana de Miastenia Gravis (MGFA). En 50% de los estudios la timectomía se realiza a mas de 24 meses del diagnóstico de MG. Solo 15/66 estudios realizan una pauta prefijada de tratamiento medico preoperatorio. Se detecto tejido tímico ectópico en 18/66 estudios. El estatus clínico post timectomía a largo plazo fue evaluado usando los criterios de MGFA Post Intervention Status (1) en 56% (37/66) de los estudios, MGFA Clinical Classification (1) 6% (4/66), criterios de Keynes (69) en 3% de los estudios (2/66), clasificación de De Fillipi (69) 6% (4/66) de los estudios y criterios establecidos por lo propios autores 21,2% (14/66). Conclusión: La indicación y la oportunidad de la timectomía en la Miastenia Gravis no timomatosa es aún motivo de polémica y no hay suficiente evidencia al día de hoy para laudar el tema, independientemente de la práctica asistencial habitual de algunos centros de referencia. Sin embargo, la tendencia que surge de los múltiples estudios disponibles muestra: un beneficio (mejoría/remisión) de la timectomía versus no timectomía, buenos resultados con las nuevas técnicas mínimamente invasivas, favorable de la timectomía temprana en pacientes con anticuerpos antirreceptores de acetilcolina positivos (AChRA +) y el rol crecientemente importante de la resección de tejido tímico ectópico.

Palabras Clave: Miastenia Gravis, Timectomía, Revisión sistemática.

ABSTRACT: Arch Med Interna 37(2): 87-93

Background: Thymectomy is a frequently used treatment for myasthenia gravis (MG) and is virtually always indicated in MG patients who have a thymoma. However, the evidence for thymectomy in non-thymomatous MG remains less certain. Objectives: Evaluate the published evidence on the effectiveness of thymectomy in patients with non-thymomatous myasthenia gravis.
Methods: Systematic review of the literature published between 01/2003-

Recibido: 16/06/15 – Aceptado:.10/07/15
Correspondencia: Dra. Silvana Albisu. E-mail: silvanaalbisu@gmail.com

01/2015. Keywords: "Myasthenia Gravis" "Thymectomy" and "Thymoma". Search Tools used: Lilacs and Pubmed. Search method: 2 authors read all retrieved abstracts and reviewed the full texts of potentially relevant articles. Selection criteria: randomized clinical trials, non-randomized clincal trials, Cohort (prospective and retrospective) of different surgical modalitis of thymectomy against no treatment or any medical treatment, and thymectomy plus medical treatment against medical treatment alone, in people with non-thymomatous MG older than 18 years old. Case reports were excluded. Outcome assessed: improvement of myasthenic clinical status after thymectomy. Results: The primary search keywords provided 391 articles, of which 325 were excluded according to de proposed inclusion and exclusion criteria. We selected 66 articles: 5 prospective articles (1 non-randomized non-controlled clinical trial, 4 prospective cohort) and 61 retrospective (4 case series study, 27 single cohort study, 24 cohort study, 6 cohort study with a control group). 63/66 studies measure severity of MG using MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) clinical classification. In 50% of the studies thymectomy was performed after at least 24 months since diagnose of MG. Only 15/66 studies had a predetermined pattern of pre-thymectomy medical treatement. Ectopic thymic tissue was detected in 18/66 studies. The long term clinical status post thymectomy was assessed using the MGFA Post Intervention Status (1) in 56% (37/66) of the studies, MGFA Clinical Classification (1) 6% (4/66), Keynes criteria (69) in 3% of studies (2/66), classification of De Filippi (69) 6% (4/66), and according to self proposed criteria in 21.2% (14/66) of studies. Conclusion: The indication and timing of thymectomy in non thymomatous myasthenia gravis is still under debate and there is insufficient evidence to date to provide evidence based clinical practice parameters, regardless of clinical practice on experienced centers. However, the trend that emerges from available studies shows: benefit on clinical outcome (improvement/remission) regarding thymectomy in non thymomatous myasthenia gravis, promising good results with the new minimally invasive techniques and draws attention to the favorable impact of early thymectomy in AChRA + patientes as well as the increasingly important role of ectopic thymic tissues.

Keywords: Myasthenia Gravis, Thymectomy, Systematic review.

INTRODUCCIÓN

El término "miastenia gravis" (MG), proviene del griego "miastenia", que significa debilidad muscular y "gravis" severa. Es la enfermedad más frecuente de la unión neuromuscular, con una prevalencia entre 0,5-20,4 casos por 100.000 habitantes. Tiene 2 picos de incidencia, el primero mujeres jóvenes y el segundo después de la quinta década de la vida con similar proporción de hombres y mujeres y una asociación más fuerte con timoma.

La timectomía es un procedimiento frecuentemente utilizado para el tratamiento de la MG y esta sistemáticamente indicado en aquellos pacientes con timoma.

En los pacientes no timomatosos el fundamento para su realización sería el potencial rol del timo en la génesis de la respuesta autoinmune en esta patología. Sin embargo, la evidencia sobre la timectomía en la MG no timomatosa (MGNT) es controvertida. Una revisión sistemática de la literatura[1] sobre artículos publicados entre 1966 y 1988 concluyó que hasta ese momento no había evidencia consistente en relación al beneficio de la timectomía en los pacientes con MGNT.

Con el objetivo de evaluar la evidencia publicada entre los años 2003 y 2015 sobre la efectividad de la timectomía en este tipo de pacientes es que se hizo el presente trabajo.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de trabajos publicados entre el 1 de enero de 2003 y el 1 de enero de 2015. Las palabras clave elegidas para la búsqueda fueron: "Miastenia Gravis" "Timectomía" y "Timoma". Los motores de búsqueda utilizados fueron Lilacs y Pubmed.

Teniendo en cuenta el antecedente de revisiones sistemáticas[1] que no habían encontrado estudios de alta calidad de diseño referente a la temática estudiada, se tuvo un criterio amplio en cuanto al tipo de estudios a incluir: ensayos clínicos (EC) randomizados, EC no randomizados, estudios de cohorte única (prospectivas y retrospectivas), estudios de cohortes que compararan diferentes tratamientos quirúrgicos entre sí o con tratamiento médico en sujetos mayores de 18 años con diagnostico de Miastenia Gravis Autoinmune no timomatosa (formas oculares y generalizadas) y estudios de series de casos. Se excluyeron reportes de un caso. El tipo de intervención evaluada fue la timectomía en todas sus modalidades: transesternal, transesternal extendida, supraesternal, transcervical, y toracoscopía videoasistida.

El outcome evaluado fue: mejoría de la debilidad muscular miasténica al menos 12 meses posteriores a la timectomía, remisión clínica completa (asintomáticos sin fármacos) y remisión farmacológica (asintomático con fármacos). Dos integrantes del equipo investigador realizaron en forma independiente la misma búsqueda y se cotejaron resultados. Estos dos integrantes leyeron los abstracts de la búsqueda primaria para realizar posteriormente la selección secundaria de los artículos más relevantes teniendo en cuenta los criterios de selección mencionados.

Posteriormente los textos completos de los artículos de la selección secundaria fueron distribuidos entre los autores

para la extracción de la información necesaria que se realizó en una ficha de recolección de datos.

RESULTADOS

Con los criterios de búsqueda propuestos se encontraron 391 citas (Figura 1). De estas, se excluyeron 325 por incluir población menor de 18 años, exclusivamente MGNT, reporte de casos, inaccesibilidad a texto completo (19 citas con ningún EC o cohortes con grupo sin la intervención) y *outcomes* distintos a los propuestos por esta revisión.



Fig. 1. Diagrama de selección de estudios.

Se seleccionaron 66 artículos para análisis. Son todos estudios observacionales excepto uno. Cinco estudios prospectivos (un ensayo clínico no controlado, 2 cohortes prospectivas y 2 estudios de cohorte única prospectiva) y 61 retrospectivos. Estos últimos están compuestos por 4 (6%) serie de casos, 27 (41%) estudios de cohorte única retrospectiva o histórica, 24 (36%) estudios de cohortes históricas y 6 (9%) cohortes con grupo control (sin la intervención). Dentro de los estudios de cohortes retrospectivas 10 comparan diferentes técnicas quirúrgicas de timectomía, 6 comparan timectomía en MG timomatosa y no timomatosa, 3 comparan respuesta a timectomía según perfil serológico de MG (AChRA+, Musk+ y dobles seronegativas), 2 comparan diferentes pautas de tratamiento preoperatorio y 5 comparan otras variables. Las características y resultados globales se resumen en la Figura 2 y Tabla I.

La severidad clínica preoperatoria de la MG es cuantificada por 63 de los 66 estudios por medio del MGFA clinical classification[68], los 3 estudios restantes utilizan Quantitative MG score for disease severity[68] o ADL[69].

El tiempo de evolución desde el diagnostico de MG hasta la Timectomía es registrado por la mayoría de los estudios (52/66). De estos 15,4% tenían menos de 12 meses de evolución de la enfermedad antes de la Timectomía, un 34,6% llevaba entre 12-24 meses de evolución y el 50% mas de 24 meses.

La mayoría de los estudios no cuantifican el antecedente de crisis miasténica preoperatoria (72,3%).

Solo en 22,3% (15/66) de lo estudios se establece un

Tabla I. Características principales de los artículos seleccionados.

Referencia	Tipo estudio	N	Grupos	Mejoría (%)	RCC (%)	RF (%)
Rückert et al. Surg Endosc Other Interv Tech. 2003 (2).	Cohortes R	182	VATS: 40 TET: 61 TT: 81	s/d s/d s/d	28 22 32	s/d s/d s/d
Spillane J. et al. J Neurol. 2013 (3)	Cohortes R	89	Timoma: 21 T. hiperplásico: 43 T. atrófico: 8 T. normal: 17 Total: 89	19 12 25 18 s/d	24 42 50 29 34	24 31 25 41 35
Hsu C-P et al. Surg Endosc. 2004 (4)	Cohortes P	27	VATET: 12 SxVATET: 15	s/d s/d	33,3 40	s/d s/d
Lin M-W et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2010 (5)	Cohortes R	60	TS: 22 VATS: 38	77 90	36 32	s/d s/d
Marulli G, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 (6)	Cohorte R	100		87.5	28,5	s/d
Pompeo E, et al. Eur J Cardio-thoracic.Surg. 2004. (7)	Cohorte R	32		84	s/d	s/d
Renaud S, et al. Rev Neurol. 2013 (8)	Cohortes R	31	TT: 15 DaVinci II: 6	s/d s/d	6,7 16,6	s/d s/d
Guillermo GR, et al. R. Acta Neurol Scand. 2004 (9)	Cohortes R	71	ACHRA: 57 Seronegativo: 14	30 36	21 21	s/d s/d
Huang CS et al. Acta Neurol Scand. 2005 (10)	Serie casos	5		80	s/d	s/d
Huang CS et al. Surg Today. 2011. (11)	Cohortes R	99	VATET: 33 TET: 66	s/d s/d	42,4 60,6	s/d s/d
Mantegazza R et al. J Neurol Sci. 2003. (12)	Cohortes R	206	VATET: 159 TET: 47	s/d s/d	50,6 48,7	s/d s/d
Meyer et al. Ann Thorac Surg.2009. (13)	Cohortes R	95	VATS: 48 TT: 47	s/d s/d	34,9 15,5	4,7 7,9
Ruiz et al. J Bras Pneumol. 2004 (14)	Cohorte R	46		91	s/d	s/d
Zieliński et al. Ann Thorac Surg. 2004 (15)	Cohortes R	118	TET: 58 TT: 60	s/d s/d	46,6 16,7	s/d s/d
De Perrot et al. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2003 (16)	Cohorte R	120		s/d	50	s/d
Endo et al. Ann Thorac Surg. 2004. (17)	Cohortes R	69	Corticoides programados: 48 Corticoides ocasionales: 21	s/d s/d	38 25	s/d s/d
Kawaguchi et al. Clin Neurol Neurosurg. 2007. (18)	Cohortes R. c/ Grupo. Control	34	No Timectomía: 14 Timectomía: 10	17 50	s/d s/d	s/d s/d
Park et al. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2006. (19)	Cohortes R	147	Sin timoma: 98 Con timoma: 49	s/d s/d	29,6 13	s/d s/d
Singh et al. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2003. (20)	Cohorte R	56	Sin timoma: 36 Con timoma: 20	73 55	s/d s/d	s/d s/d
Freeman et al. Ann Thorac Surg 2011. (21)	Cohorte P	75		87	28	25

Referencia	Tipo estudio	N	Grupos	Mejoría (%)	RCC (%)	RF (%)
Goldstein et al. Ann Thorac Surg 2010. (22)	Cohorte R	26		82	0	38
Mineo et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2013. (23)	Cohortes. R c/ Grupo. Control	47	Timectomía: 47 No Timectomía: 62	58 34	64 55	17 9
Saito et al, J Pneumol. 2003. (24)	Serie casos	21		90	s/d	s/d
Shrageret al. J Ann Thorac Surg. 2006.(25)	Cohorte R	151		80,8	37,1	s/d
Cakar et al. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2007. (26)	Cohortes R	19	TT: 10 Da Vinci: 9	50 11,1	s/d s/d	s/d s/d
El-Medany et al. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2003. (27)	Cohortes R	100	Sin timoma: 93 Con timoma: 7	86 28,6	45 s/d	s/d s/d
Loscertales et al. Arch Bronconeumol. 2004. (28)	Cohorte R	25		68	s/d	s/d
Nagayasu et al. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 2005. (29)	Cohortes R	51	PL: 19 s/PL:32	100 81	s/d s/d	s/d s/d
Yeh et al. J Clin Apher. 2005. (30)	Cohorte R	49	PL pretimectomía	s/d	s/d	s/d
Yuan et al. Acta Neurol Scand. 2007. (31)	Cohortes R	48	AChRA: 32 Seronegative: 16	s/d s/d	50 38	9 25
Durieux et al.Acta Chir Belg. 2008. (32)	Serie casos	19		84,2	31,6	s/d
Kim HK et al. Park J Thorac Cardiovasc Surg. 2007. (33)	Cohortes R	60	Sin timoma: 36 Con timoma: 24	19 38	42 33	s/d s/d
Prokakis et al. Ann Thorac Surg. 2009. (34)	Cohortes R	78	Sin timoma: 51 Con timoma: 27	s/d s/d	37,4 44,4	3,9 0
Tansel et al. Surg Today. 2003. (35)	Cohorte R	204		s/d	73	s/d
Yu L et al. Ann Thorac Surg. 2012. (36)	Cohortes R	247	Sin timoma: 176 Con timoma: 71	70 21	32,4 26,7	s/d s/d
Meacci et al. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2009. (37)	Cohorte R	180		39,9	55	18,3
Tomulescu et al. Ann Surg. 2011. (38)	Cohorte R	240		s/d	61,2	8,3
Toolabi et al. Neurol India. 2009. (39)	Cohorte R	31		87	35	s/d
Bachmann et al. Surg Endosc Other Interv Tech. 2008. (40)	Cohorte R	106		82,6	s/d	s/d
Dohi-Iijima et al. Intern Med. 2004. (41)	Cohorte R	57		s/d	s/d	s/d
Murai et al. J Neurol Sci 2009. (42)	Cohortes R	24	IMT: 14 TT: 10	s/d s/d	21 20	s/d s/d
Ponseti et al. Curr Med Res Opin. 2006. (43)	Ensayo Clínico No controlado	48	Tacrolimus postop	s/d	33,4	62,6
Ponseti et al. Curr Med Res Opin. 2007. (44)	Cohortes P	80	Prednisona: 39 Pred/tacrolimus: 41	s/d s/d	41 47,5	35 41
Chen et al. Ann Thorac Surg. 2011. (45)	Cohorte R	175		54,4	25,1	s/d
Fleck et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009. (46)	Cohorte R	18		s/d	27,5	40
Hammoumi et al. Hear Lung Circ. 2013. (47)	Cohorte R	43		s/d	32,5	s/d
Kattach et al. Ann Thorac Surg. 2006. (48)	Cohorte R	85		79	17	s/d
Liu et al. Ann Thorac Surg. 2011. (49)	Cohorte R	110		58,2	26,4	s/d
Sekine et al. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2006. (50)	Cohorte R	116		s/d	52,8	s/d
Shahrizaila et al. J Neurol. 2005. (51)	Cohortes R	96	UK: 22 Cuba: 75	59 88	s/d s/d	s/d s/d
Bachmann et al. Surgery. 2009. (52)	Cohortes.R c/ Grupo. Control	172	No Timectomía: 88 Timectomía: 84	36 81	s/d s/d	s/d s/d
Ponseti et al. Expert Opin Biol Ther. 2009. (53)	Cohortes R	396	AChRA: 331 Seronegative: 55 MuSK: 10	s/d s/d s/d	51,3 40 20	40,9 40,3 70
Rückert et al. Ann N Y Acad Sci. 2008. (54)	Cohorte P	95		s/d	50,5	s/d
Zielinski et al. Eur J Cardio-thoracic Surg; 2010. (55)	Cohortes R	427	TT: 60 TET: 75 VATS: 292	s/d s/d s/d	20 50,7 51,3	s/d s/d s/d
Zieliński et al. Ann Thorac Surg. 2004. (56)	Cohorte R	48		83,3	s/d	s/d
Niaz Hussain et al. J Pak Med Assoc. 2010.(57).	Serie casos	22	I: 4 IIa: 11 IIb: 6 III: 1	25 27,2 16,6 0	75 63,6 66,6 0	s/d s/d s/d s/d
Lei Yu et al. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2008. (58)	Cohorte R	36		88,9	27,8	s/d
Mansour et al. Ann Saudi Med. 2008. (59)	Cohortes. R c/ Grupo. Control	104	Timectomía: 73 No Timectomía: 23	25 27	14 0	5 0
Adnan Khan et al. JPMI. 2007. (60)	Cohortes R	27		80	55,5	s/d
Anthony Manlulu et al. CHEST. 2005. (61)	Cohorte R	38		92	22,2	s/d
Huang et al. Acta Neurol Scand 2005. (62)	Cohorte R	154		88	57,8	s/d
Jose F. Tellez-Zenteno et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003. (63)	Cohorte R	132		69	s/d	s/d
Fredrik Romi et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003. (64)	Cohortes R c/ Grupo. Control	95	Timectomía: 55 No Timectomía: 40	s/d s/d	30,9 5	7,3 5
Joseph B. Shrager et al. Ann Thorac Surg 2006. (65)	Cohorte R	61		81,9	s/d	s/d
Atsushi Watanabe et al. J thoracic and cardiovascular Surgery, 2004. (66)	Cohortes R	122	s/Crisis MG postop: 108 c/Crisis MG postop: 14	s/d s/d	23,2 20,1	s/d s/d
Norberto Lucilli et al. Rev. Argent. Cirug., 2006. (67)	Cohortes. R c/ Grupo. Control	328	Timectomía: 112 No Timectomía: 216	80,3 s/d	s/d s/d	s/d s/d

RCC: Remisión clínica completa, RF: Remisión Farmacológica , PL: plasmaferesis
Diferentes técnicas de timectomía: TT (transternal), TET (transternal extendida), VATS (cirugía toracoscópica videoasistida), VATET (cirugía toracoscópica videoasistida extendida), SxVATET (cirugía toracoscópica videoasistida subxifoidea), IMT (mediastinoscopía infraesternal extendida).

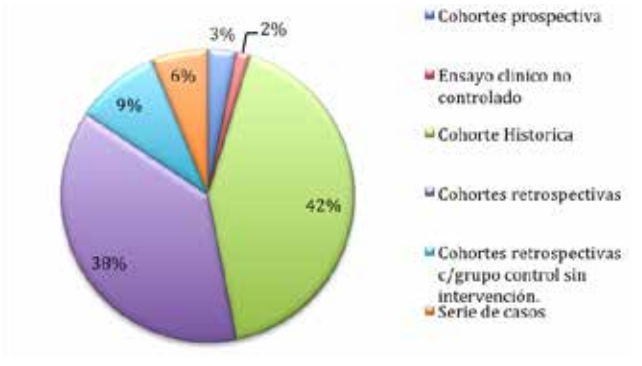


Fig. 2. Distribución según tipo de estudio.

pauta de tratamiento medico preoperatorio. De estos en 9 estudios se realizan 2 a 3 sesiones de plasmaferesis preoperatoria independientemente del estadio clínico MGFA, 3 estudios realizan dosis altas de corticoides preoperatorios y 5 estudios realizan pauta combinada de altas dosis de corticoides mas plasmaferesis o inmunoglobulinas i/v.

Con respecto al estudio anátomopatológico de las piezas resecadas destacamos que solo un 27,3% (18/66) de los estudios especifican el hallazgo de timo ectópico. Entre los 18 estudios en los que se detecta, hay gran disparidad de resultados, sin criterios claros de búsqueda sistemática de restos tímicos, encontrándose desde un 9% a un 68% de timo ectópico según la cohorte analizada.

La evaluación en el cambio de estatus clínico post timectomía (*outcome* primario) fue realizado usando los criterios de MGFA Post Intervention Status[68] en 56% (37/66) de los estudios, MGFA Clinical Classification[68] 6% (4/66), criterios de Keynes [70] en 3% de los estudios (2/66), clasificación de De Fillipi[71] 6% (4/66) de los estudios y criterios establecidos por lo propios autores 21,2% (14/66). En 4 estudios el criterio de valoración no fue detallado. Los 6 estudios de cohortes con grupo control muestran tasas de mejoría, remisión clínica completa y remisión farmacológica superiores en el grupo timectomizado que en el no timectomizado. Los demás estudios muestran mejoría clínica significativa tras la timectomía en la mayoría de los casos El status clínico post timectomía es valorado según el perfil serológico de MG en 3 estudios. En estos las tasas de mejoría clínica y remisión clínica completa son mayores en los pacientes seropositivos (AChRA +) que en los seronegativos y MuSk positivos.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La MG es una enfermedad autoinmune que tiene como diana antigénica primaria el receptor nicotínico de la acetilcolina (AChR) situado en la superficie post-sináptica de la unión neuromuscular. Los Anticuerpos contra el receptor de AChR, que interfieren con la transmisión neuromuscular, se detectan en aproximadamente el 90% de las personas con MG generalizada y 50% de los pacientes con enfermedad restringidas a los músculos oculares (miastenia ocular). Un receptor tirosina quinasa específica del músculo (MuSk) se ha propuesto como otra diana antigénica en MG negativa para anticuerpos antiAChR. No se cree los anticuerpos antiMuSk estén relacionados con anormalidades tímicas. El papel del timo en la patogénesis de la MG no ha sido ha aclarado completamente, pero podría desempeñar un rol principal como fuente de producción de los linfocitos B capaces de producir anticuerpos para el AChR. Recientemente otros auto-anticuerpos se han identificado en MG AChR y MuSk negativas (dobles seronegativos), dirigidos al receptor de lipoproteína de baja densidad asociado con la proteína 4 (LRP4)[72].

Clínicamente, la MG es una condición heterogénea que se caracteriza por un patrón de debilidad variable y fatigabilidad muscular fácil a nivel ocular, bulbar, respiratorio, tronco y las extremidades. Si bien cualquier músculo voluntario puede verse afectado, hay una clara predilección por la musculatura ocular extrínseca (ptosis palpebral y diplopía), siendo la primera manifestación clínica de MG en aproximadamente 50% de los pacientes. Entre 50 y 60% de los pacientes que debutan con síntomas oculares aislados agregan diferente grado de debilidad muscular generalizada en los dos primeros años después del diagnostico. El 10% de los pacientes con MG se presentan inicialmente con síntomas bulbares, 10% con compromiso apendicular y 30% con debilidad muscular generalizada. Los pacientes con anticuerpos antiMuSk presentan más frecuentemente un debut de la enfermedad con debilidad predominante de los músculos respiratorios. Alrededor del 30% de los pacientes con MG puramente ocular entraran en remisión completa en los siguientes 10 años al diagnostico; también lo harán un 10% de los pacientes con MG generalizada [72].

El tratamiento médico de la MG se basa en un pilar sintomático (anticolinesterásico) y un pilar modificador de la evolución de la enfermedad (inmunomodulador). Los fármacos inmunomuduladores incluyen la corticoterapia y los inmunosupresores (rol ahorrador de corticoides) tales como azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, o micofenolato de mofetilo. La plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa (IgIV) se utilizan para el tratamiento de la crisis miasténica.

El papel de la timectomía en la MGNT sigue siendo incierto. Los estudios disponibles utilizan diferentes clasificaciones de evaluación de status clínico post timectomía y presentan tasas brutas de remisión y mejoría. Los criterios de selección de candidatos a timectomía, así como los regímenes de tratamiento médico preoperatorios son muy heterogéneos. A pesar de lo anterior los estudios disponibles señalan el camino hacia la timectomía precoz en el curso de la enfermedad, la mejor respuesta en las MGNT seropositivas y la exéresis sistemática de restos tímicos ectópicos. Para contestar las interrogantes generadas por los resultados disponibles y determinar el impacto que estas consideraciones tendrán sobre la timectomía en MGNT se necesitan estudios de mayor nivel de evidencia científica.

Un ECA está actualmente en curso para abordar definitivamente los beneficios de la timectomía, tanto con respecto al control de los síntomas y un efecto economizador de esteroides (NCT00294658).

En conclusión la indicación y la oportunidad de la timectomía en la MGNT es aún motivo de polémica y no hay suficiente evidencia al día de hoy para laudar el tema, independientemente de la práctica asistencial habitual de algunos centros de referencia. Sin embargo, la tendencia que surge de los múltiples estudios disponibles muestra: un beneficio (mejoría/remisión) de la timectomía versus no Timectomía, buenos resultados con las nuevas técnicas mínimamente invasivas y favorable de la timectomía temprana en pacientes con anticuerpos antireceptores de acetilcolina positivos (AChRA +) y el rol crecientemente importante de la resección de tejido tímico ectópico.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(1):7-15.
2. Rückert JC, Sobel HK, Göhring S, Einhäupl KM, Müller JM. Matched-pair comparison of three different approaches for thymectomy in myasthenia gravis. Surg Endosc Other Interv Tech. 2003;17(5):711-5.
3. Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, Taylor C, Kullmann DM, Howard RS. Thymectomy: Role in the treatment of myasthenia gravis. J Neurol. 2013;260(7):1798-801.
4. Hsu C-P, Chuang C-Y, Hsu N-Y, Chen C-Y. Comparison between the right side and subxiphoid bilateral approaches in performing video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis. Surg Endosc. 2004;18(5):821-4.
5. Lin M-W, Chang Y-L, Huang P-M, Lee Y-C. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis: a comparison of surgical methods and analysis of prognostic factors. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37(1):7-12.
6. Marulli G, Schiavon M, Perissinotto E, Bugana A, Di Chiara F, Rebusso A, et al. Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. The American Association for Thoracic Surgery; 2013;145(3):730-6.
7. Pompeo E, Tacconi F, Massa R, Mineo D, Nahmias S, Mineo TC. Long-term outcome of thoracoscopic extended thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2009;36(1):164-9.
8. Renaud S, Santelmo N, Renaud M, Fleury MC, De Seze J, Tranchant C, et al. Robotic-assisted thymectomy with da Vinci II versus sternotomy in the surgical treatment of non-thymomatous myasthenia gravis: Early results. Rev Neurol (Paris) [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2013;169(1):30-6.
9. Guillermo GR, Téllez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Mimenza a, Estañol B, Remes-Troche JM, et al. Response of thymectomy: clinical and pathological characteristics among seronegative and seropositive myasthenia gravis patients. Acta Neurol Scand. 2004;109(3):217-21.
10. Huang CS, Hsu HS, Huang BS, Lee HC, Kao KP, Hsu WH, et al. Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. Acta Neurol Scand. 2005;112(2):108-14.
11. Huang CS, Cheng CY, Hsu HS, Kao KP, Hsieh CC, Hsu WH, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus sternotomy in treating myasthenia gravis: Comparison by a case-matched study. Surg Today. 2011;41(3):338-45.
12. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, Antozzi C, Confalonieri P, Novellino L, et al. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: Remission after 6 years of follow-up. J Neurol Sci. 2003;212(1-2):31-6.
13. Meyer DM, Herbert M a., Sobhani NC, Tavakolian P, Duncan A, Bruns M, et al. Comparative Clinical Outcomes of Thymectomy for Myasthenia Gravis Performed by Extended Transsternal and Minimally Invasive Approaches. Ann Thorac Surg [Internet]. The Society of Thoracic Surgeons; 2009;87(2):385-91.
14. Ruiz Jr RL, Reibscheid SM, Cataneo AJM, Rezende LADL. Resultado da Timectomía ampliada no tratamento de pacientes com Miastenia gravis. J Bras Pneumol. 2004;30(2):115-20.
15. Zieliński M, Kuzdzał 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(1):253-8.
16. De Perrot M, Bril V, McRae K, Keshavjee S. Impact of minimally invasive trans-cervical thymectomy on outcome in patients with myasthenia gravis. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2003;24(5):677-83.
17. Endo S, Yamaguchi T, Saito N, Otani S, Hasegawa T, Sato Y, et al. Experience with programmed steroid treatment with thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. Ann Thorac Surg. 2004;77(5):1745-50.
18. Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, Fukutake T, Arimura K, Osame M, et al. Effects of thymectomy on late-onset myasthenia gravis without thymoma. Clin Neurol Neurosurg. 2007;109(10):858-61.
19. Park IK, Choi SS, Lee JG, Kim DJ, Chung KY. Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2006;30(3):525-8.
20. Singh RS, Behera SK, Saji R, Dhaliwal RS. Thymectomy for Myasthenia Gravis: 12-Year Experience. Asian Cardiovasc Thorac Ann [Internet]. 2003;11(4):299-303.
21. Freeman RK, Ascioti AJ, Van Woerkom JM, Vyverberg A, Robison RJ. Long-term follow-up after robotic thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. Ann Thorac Surg [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;92(3):1018-23.
22. Goldstein SD, Yang SC. Assessment of Robotic Thymectomy Using the Myasthenia Gravis Foundation of America Guidelines. Ann Thorac Surg [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;89(4):1080-6.
23. Mineo TC, Ambrogi V. Outcomes after thymectomy in class i myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;145(5):1319-24.
24. Saito EH, Higa C, Nunes RA, Magalhães GC, Vaz LCA, Cervante VF. Timectomía estendida por cirurgia torácica videoassistida e cervicotomia no tratamento da miastenia. J Pneumol. 2003;29(5):273-9.
25. Shrager JB, Nathan D, Brinster CJ, Yousuf O, Spence A, Chen Z, et al. Outcomes After 151 Extended Transcervical Thymectomies for Myasthenia Gravis. Ann Thorac Surg. 2006;82(5):1863-9.
26. Cakar F, Werner P, Augustin F, Schmid T, Wolf-Magele A, Sieb M, et al. A comparison of outcomes after robotic open extended thymectomy for myasthenia gravis. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2007;31(3):501-5.
27. El-Medany Y, Hajjar W, Essa M, Al-Kattan K, Hariri Z, Ashour M. Predictors of outcome for myasthenia gravis after thymectomy. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2003;11(4):323-7.
28. Loscertales J, Ayarra Jarne J, Congregado M, Arroyo Tristán a, Jiménez Merchán R, Girón Arjona JC, et al. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for the treatment of myasthenia gravis. Arch Bronconeumol. 2004;40(9):409-13.
29. Nagayasu T, Yamayoshi T, Matsumoto K, Ide N, Hashizume S, Nomura M, et al. Beneficial effects of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;53(1):2-7.
30. Yeh JH, Chen WH, Huang KM, Chiu HC. Prethymectomy plasmapheresis in myasthenia gravis. J Clin Apher. 2005;20(4):217-21.
31. Yuan HK, Huang BS, Kung SY, Kao KP. The effectiveness of thymectomy on seronegative generalized myasthenia gravis: Comparing with seropositive cases. Acta Neurol Scand. 2007;115(3):181-4.
32. Durieux R, Radermecker M a., Dekoster G, Limet R. Extended transsternal thymectomy for myasthenie gravis: A report of 19 consecutive cases. Acta Chir Belg. 2008;108(1):102-6.
33. Kim HK, Park MS, Choi YS, Kim K, Shim YM, Han J, et al. Neurologic outcomes of thymectomy in myasthenia gravis: Comparative analysis of the effect of thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;134(3):601-7.
34. Prokakis C, Koletsis E, Salakou S, Apostolakis E, Baltayiannis N, Chatzimichalis A, et al. Modified Maximal Thymectomy for Myasthenia Gravis: Effect of Maximal Resection on Late Neurologic Outcome and Predictors of Disease Remission. Ann Thorac Surg [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;88(5):1638-45.
35. Tansel T, Onursal E, Barlas S, Tireli E, Alpagut U. Results of surgical treatment for nonthymomatous myasthenia gravis. Surg Today. 2003;33(9):666-70.
36. Yu L, Zhang XJ, Ma S, Li F, Zhang YF. Thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis with and without thymoma: A single-center experience. Ann Thorac Surg. 2012;93(1):240-4.
37. Meacci E, Cesario A, Margaritora S, Porziella V, Tessitore A, Cusumano G, et al. Thymectomy in myasthenia gravis via original video-assisted infra-mammary cosmetic incision and median sternotomy: long-term results in 180 patients. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2009;35(6):1063-9.
38. Tomulescu V, Sgarbura O, Stanescu C, Valciu C, Campeanu A, Herlea V, et al. Ten-Year Results of Thoracoscopic Unilateral Extended Thymectomy Performed in Nonthymomatous Myasthenia Gravis. Ann Surg. 2011;254(5):761-6.
39. Toolabi K, Aminian A, Javid MJ, Harirchian MH, Rabani A, Darabnia J. Mid-term results of thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. Neurol India. 2009;57(4):402-5.

40. Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, Kaifi J, Busch C, Thayssen G, et al. Long-term outcome and quality of life after open and thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis: Analysis of 131 patients. Surg Endosc Other Interv Tech. 2008;22(11):2470-7.
41. Dohi-Iijima N, Sekijima Y, Nakamura A, Morita H, Matsuda M, Haniuda M, et al. Retrospective analyses of clinical features and therapeutic outcomes in thymectomized patients with myasthenia gravis at Shinshu University. Intern Med. 2004;43(3):189-93.
42. Murai H, Uchiyama A, Mei FJ, Kojima M, Kira JI. Long-term effects of infrasternal mediastinoscopic thymectomy in myasthenia gravis. J Neurol Sci [Internet]. Elsevier B.V.; 2009;287(1-2):185-7.
43. Ponseti JM, Azem J, Fort JM, López-Cano M, Vilallonga R, Gamez J, et al. Experience with starting tacrolimus postoperatively after transsternal extended thymectomy in patients with myasthenia gravis. Curr Med Res Opin. 2006;22(5):885-95.
44. Ponseti JM, Gamez J, Azem J, Fort JM, López-Cano M, Vilallonga R, et al. Post-thymectomy combined treatment of prednisone and tacrolimus versus prednisone alone for consolidation of complete stable remission in patients with myasthenia gravis: a non-randomized, non-controlled study. Curr Med Res Opin. 2007;23(6):1269-78.
45. Chen Z, Luo H, Peng Y, Cai L, Zhang J, Su C, et al. Comparative clinical features and immune responses after extended thymectomy for myasthenia gravis in patients with atrophic versus hyperplastic thymus. Ann Thorac Surg [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;91(1):212-8.
46. Fleck T, Fleck M, Müller M, Hager H, Klepetko W, Wolner E, et al. Extended videoscopic robotic thymectomy with the da Vinci telemanipulator for the treatment of myasthenia gravis: the Vienna experience. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009;9(5):784-7.
47. Hammoumi M El, Arsalane A, Oueriachi F El, Kabiri EH. Surgery of myasthenia gravis associated or not with thymoma: A retrospective study of 43 cases. Hear Lung Circ. 2013;22(9):738-41.
48. Kattach H, Anastasiadis K, Cleuziou J, Buckley C, Shine B, Pillai R, et al. Transsternal thymectomy for myasthenia gravis: Surgical outcome. Ann Thorac Surg. 2006;81(1):305-8.
49. Liu Z, Feng H, Yeung SCJ, Zheng Z, Liu W, Ma J, et al. Extended transsternal thymectomy for the treatment of ocular myasthenia gravis. Ann Thorac Surg. 2011;92(6):1993-9.
50. Sekine Y, Kawaguchi N, Hamada C, Sekiguchi H, Yasufuku K, Iyoda A, et al. Does perioperative high-dose prednisolone have clinical benefits for generalized myasthenia gravis? Eur J Cardio-thoracic Surg. 2006;29(6):908-13.
51. Shahrizaila N, Pacheco O a., Vidal DG, Miyares FR, Wills a. J. Thymectomy in myasthenia gravis: Comparison of outcome in Santiago, Cuba and Nottingham, UK. J Neurol. 2005;252(10):1262-6.
52. Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, Kaifi J, Schurr P, Busch C, et al. Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. Surgery [Internet]. Mosby, Inc.; 2009;145(4):392-8.
53. Ponseti JM, Caritg N, Gamez J, López-Cano M, Vilallonga R, Armengol M. A comparison of long-term post-thymectomy outcome of anti-AChR-positive, anti-AChR-negative and anti-MuSK-positive patients with non-thymomatous myasthenia gravis. Expert Opin Biol Ther. 2009;9(1):1-8.
54. Rückert JC, Ismail M, Swierzy M, Sobel H, Rogalla P, Meisel A, et al. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci robotic system for myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 2008;1132:329-35.
55. Zielinski M, Hauer L, Hauer J, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A. Comparison of complete remission rates after 5 year follow-up of three different techniques of thymectomy for myasthenia gravis. Eur J Cardio-thoracic Surg [Internet]. European Association for Cardio-Thoracic Surgery; 2010;37(5):1137-43. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.029
56. Zieliński M, Kuzdzał J, Szlubowski A, Soja J. Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic “maximal” thymectomy - Operative technique and early results. Ann Thorac Surg. 2004;78(2):404-9.
57. Niaz Hussain, Syed Waqar Ahmed, Tanveer Ahmed, Abu Bakar Hafeez, Roohina Baloch, Shoukat Ali. Experience of thymectomy by median sternotomy in patients with myasthenia gravis. J Pak Med Assoc. 2010; 60:368.
58. Lei Yu, Ma Shan, Jian Jiang, Yun Jing, Nan Zang. Combined Transcervical and Unilateral-thoracoscopic Thymectomy for Myasthenia Gravis: 2 Years of Follow-up. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2008;18:489-492.
59. Mansour A. Al-Moallem, Nura H. Alkali, Mohammed A. Hakami, Radwan M. Zaidan. Myasthenia gravis: presentation and outcome in 104 patients managed in a single institution. Ann Saudi Med. 2008; 28(5) .
60. Adnan Khan, Aamir Bilal, Abdul Baseer. Thymectomy for myasthenia gravis: peshawar experience of 27 cases in five years. JPMI. 2007; 21(04):238-241.
61. Anthony Manlulu, Tak Wai Lee, Innes Wan, Chun Yat Law, Carlin Chang. Video-Assisted Thoracic Surgery Thymectomy for Nonthymomatous Myasthenia Gravis. CHEST 2005; 128:3454-3460.
62. Huang C-S, Hsu H-S, Huang B-S, Lee H-C, Kao K-P, Hsu W-H, Huang M-H. Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis.. Acta Neurol Scand 2005: 112: 108-114.
63. Jose F. Tellez-Zenteno, jose M. Remes-Troche, Guillermo Garcia-Ramos, Bruno Estañol, Juan Garduño-Espinoza. Pronostic Factors of Thymectomy in Patients with Myasthenia Gravis. Ann. N.Y. Acad.Sci. 2003; 998: 491-493.
64. Fredrik Romi, Nils E. Gilhus, Jan E. Varhaug, Andreas Myking, Geir O. Skeie, Johan A. Aaeli. Thymectomy and antimuscle antibodies in nonthymomatous Myasthenia Gravis. Ann. N:Y:Acad. Sci. 2003; 998: 481-490..
65. Joseph B. Shrager, Derek Nathan, Clayton J. Brinster, Omair Yousuf, Abraham Spence, Zhen Chen, Larry R. Kaiser. Outcomes After 151 Extended Transcervical Thymectomies for Myasthenia Gravis. Ann Thorac Surg 2006;82:1863-9.
66. Atsushi Watanabe, Toshiaki Watanabe, Takuro Obama, Tohru Mawatari, Hisayoshi Ohsawa, Yasunori Ichimiya, Noriyuki Takahashi, Katsuyuki Kusajima. Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. J thoracic and cardiovascular Surgery,2004; 04: 868-876.
67. Norberto Lucilli, Roberto Rey, Roberto Sica, Miguel Astudillo, Gonzalo Demarchi, Roberto Lamy. Tratamiento quirúrgico de la miastenia gravis. Rev. Argent. Cirug., 2006; 90 (5-6): 223-234.
68. Jaretki A, Braohn RJ, Renstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standars. Neurology. 2000; 55: 16-23.
69. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology 1999. 52: 1487-1489.
70. Keynes G. et al. Surgery of thymus gland: second thoughts.. Lancet 1954;1:1197-1202.
71. DeFilippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. Ann Thorac Surg. 1994; 57:194-197.
72. Meriggioli MN. Myasthenia Gravis: Immunopathogenesis, Diagnosis and Management. Continuum Myasthenic Disorders and ALS. 2009;15(1):35-62.