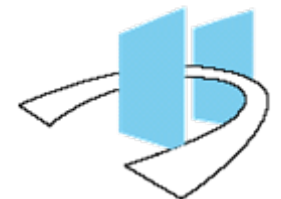


Timectomía en el tratamiento de la Miastenia Gravis

**Félix Heras Gómez
Servicio de Cirugía Torácica
Hospital Clínico Universitario de Valladolid**



Miastenia Gravis (MG)

Enfermedad autoinmune crónica con afectación neuromuscular

Clínica:

Fatigabilidad anormal al esfuerzo de músculos voluntarios

Electrofisiológica:

Decremento de la respuesta a la estimulación repetitiva

Farmacológica:

Mejoría de los síntomas con anticolinesterásicos

Inmunológica:

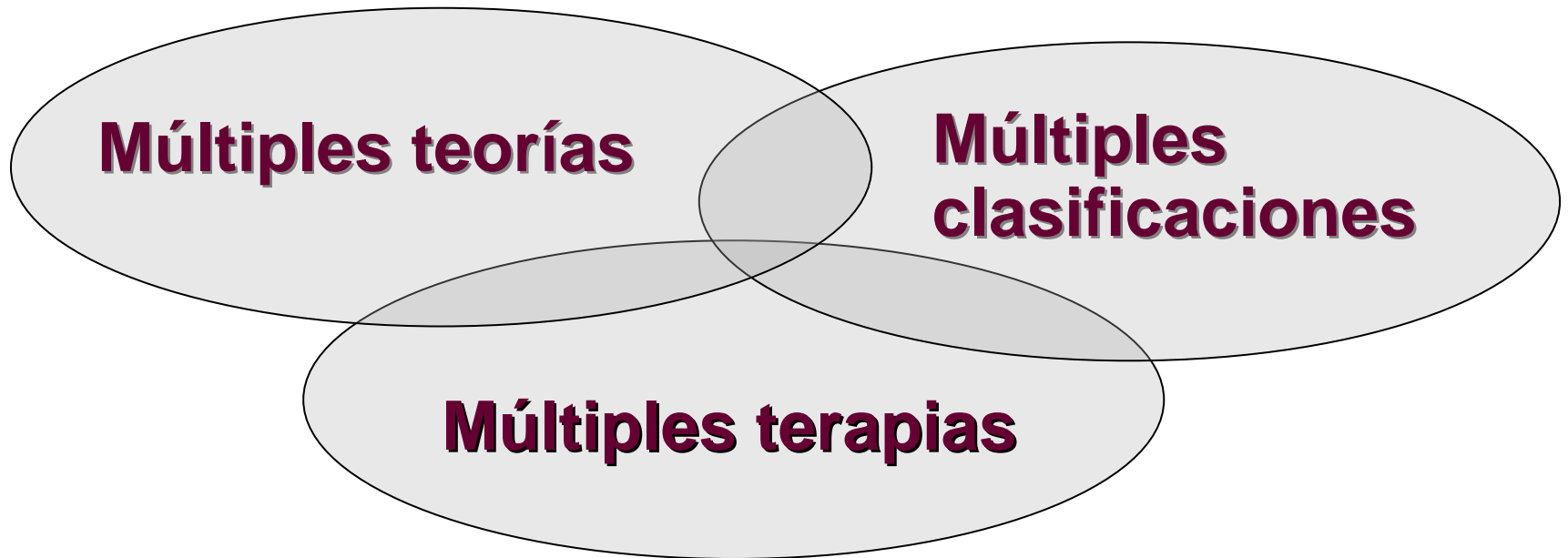
Presencia de Ac circulantes frente receptor de Ach

Respuesta favorable a la inmunosupresión

Anatomopatológica:

Anomalías tímicas: Hiperplasia, Involución, Neoplasias

Miastenia Gravis (MG)



Historia natural: remisiones y exacerbaciones espontáneas
Respuesta impredecible a las diferentes terapéuticas

“la mejor desconocida de las enfermedades autoinmunes”

Miastenia Gravis (MG)

Entidad heterogénea

Diversas terapéuticas

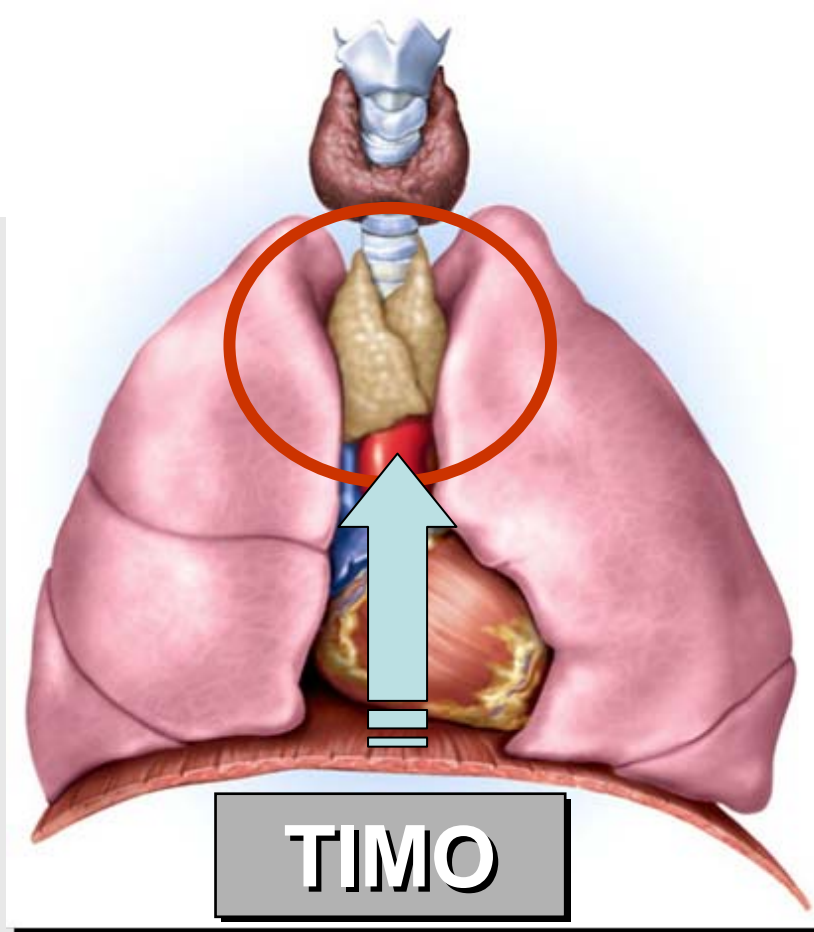
Anticolinesterásicos

Inmunosupresores

Plasmaféresis / Aféresis

Timectomía

Miastenia Gravis (MG)



Timectomía

Timo

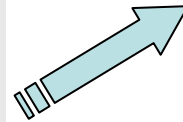
Organo linfoepitelial situado en mediastino ántero-superior

Embriológicas

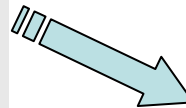
Anatómicas

Histológicas

Fisiológicas



**Indicación de
timectomía en la
MG**



Vía de abordaje

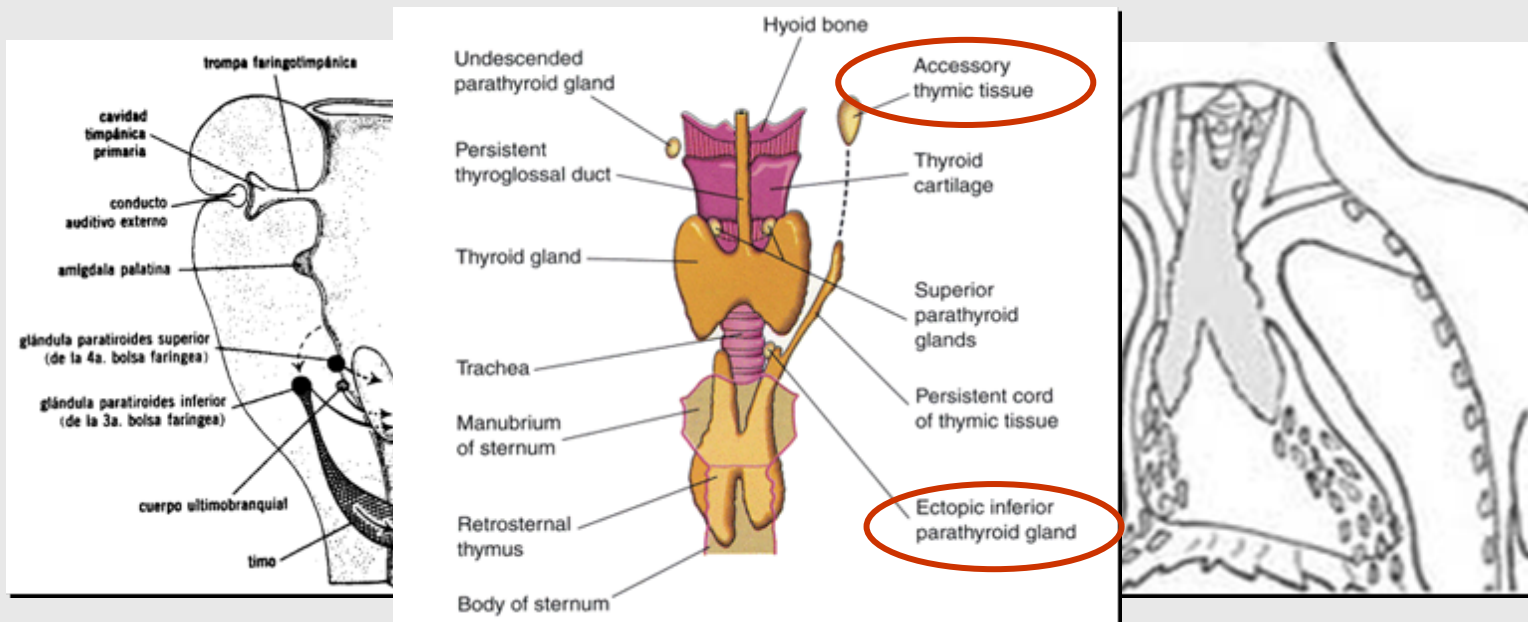
Timo

Organo linfoepitelial situado en mediastino ántero-superior

Embriología:

Procede del epitelio plano de la 3ª bolsa faríngea

Relacionado íntimamente con las glándulas paratiroides



Restos tímicos en cuello y adenomas de paratiroides en mediastino

Timo

Organo linfoepitelial situado en mediastino ántero-superior

Anatomía:

Tamaño y formas variables

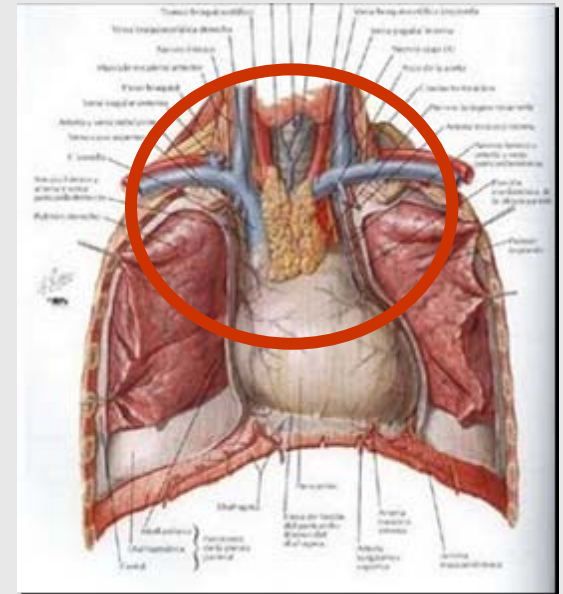
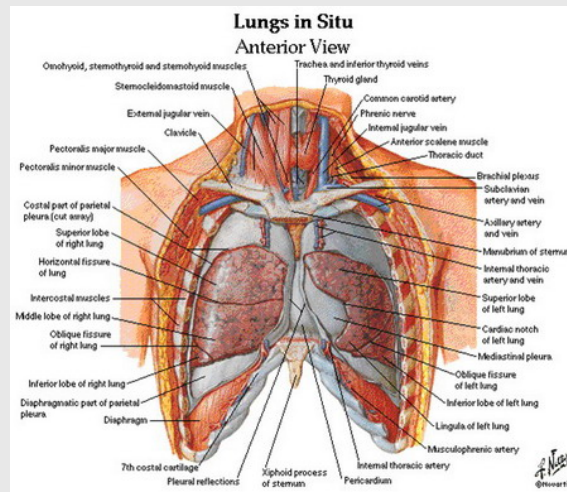
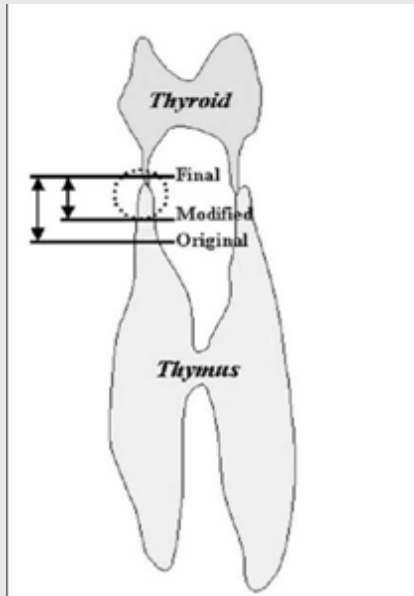
Unido al tiroides por bandas fibrosas

Cubierto parcialmente por las reflexiones pleurales

Relación con los grandes vasos

Situado sobre el pericardio

Amplia vascularización



Timo

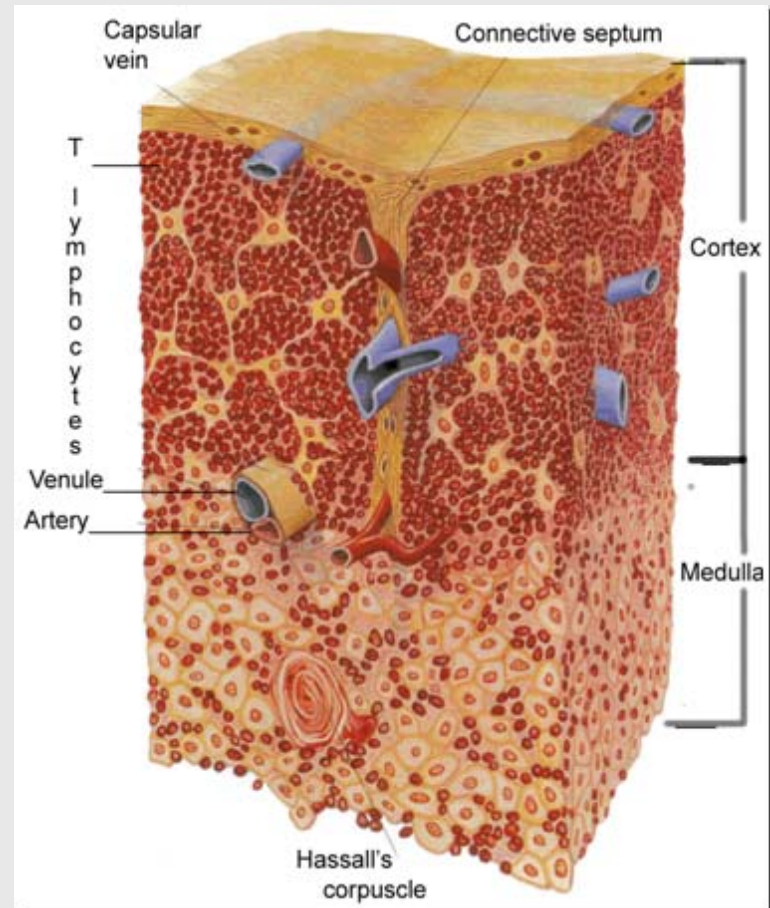
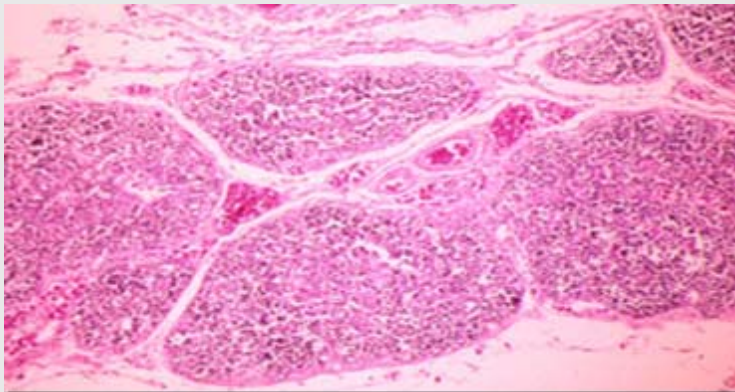
Organo linfoepitelial situado en mediastino ántero-superior

Histología:

Corteza externa subcapsular
linfocitos (timocitos)

Corteza interna
linfocitos no proliferantes

Médula
células reticulares
corpúsculos de Hassall



Timo

Organo linfoepitelial situado en mediastino ántero-superior

Fisiología:

Imprescindible para la adquisición de la inmunocompetencia de los linfocitos T durante el periodo embrionario

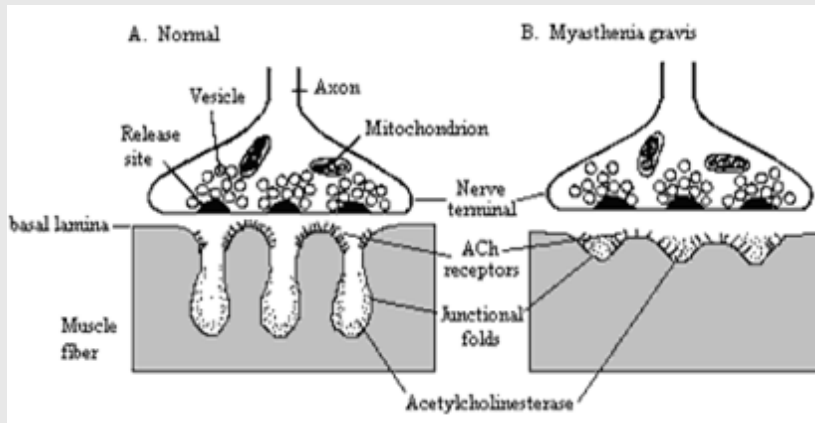
Durante su maduración intratímica los timocitos:

Se dividen en distintas subpoblaciones

Adquieren los receptores específicos frente a Ag

Preparados para reconocimiento antigénico

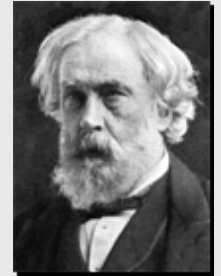
Tolerancia frente a los propios componentes



Timo y Miastenia Gravis (MG)

1817: Samuel Wilks (Inglaterra)

Fallecimiento mujer joven “*histérica*” por parálisis respiratoria sin patología en el SNC



1895: F. Jolly

La denomina: *myasthenia gravis pseudoparalytica*



1901: Carl Weigert (Alemania)

Primero que relaciona el timo con la MG al hallar en la autopsia de una mujer joven con MG la presencia de un tumor en mediastino anterior: linfosarcoma

1903: Hermann Oppenheim (Alemania)

Hallazgo de tumor tímico “*del tamaño de una mandarina*” en autopsia de un paciente con síntomas de MG



1917: Bell

En 57 autopsias de pacientes con MG:
27 presentaban anomalías tímicas: 17 hiperplasias y 10 timomas

Timo y Miastenia Gravis (MG)



1912: Ferdinand Sauerbruch

Primer caso de tiroidectomía y timectomía **transcervical** en paciente con E. Basedow y MG

1917: Von Haberer

En pacientes con tirotoxicosis realiza:
40 tiroidectomías y timectomías por **cervicotomía**



1936: Alfred Blalock

Reseca los restos quísticos tímicos de una joven de 20 años con MG tratada previamente con RT y con sintomatología severa

Abordaje por **esternotomía** media parcial superior
Casi completa remisión de la sintomatología pasados 20 años
(prostigmina)

Timo y Miastenia Gravis (MG)



1936: Alfred Blalock

Aconseja *”exploración del mediastino y timentomía en pacientes con MG severa”*

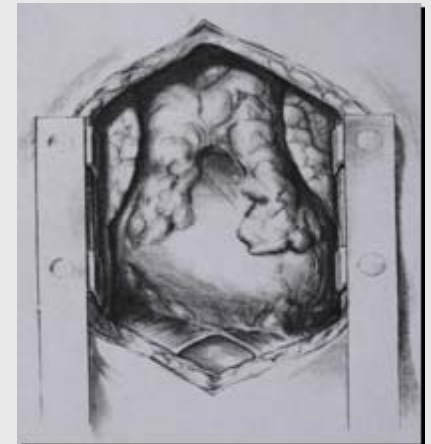
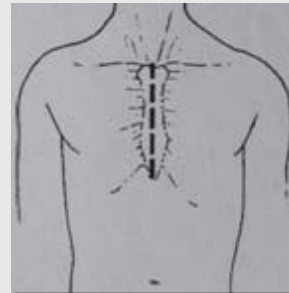
1941: Alfred Blalock

Propone la esternotomía parcial como vía de abordaje para la timentomía total ya que *“el timo está situado en el mediastino y el abordaje cervical es insuficiente”*, además *“los lóbulos del timo se extienden lateralmente hacia las pleuras”*

1955: Keynes (Inglaterra): 260 casos

1955: Clagett (EEUU): 121 casos

1961: Schwab (EEUU): 130 casos



Tímo y Miastenia Gravis (MG)

La revisión de las series muestra:

Resultados desalentadores

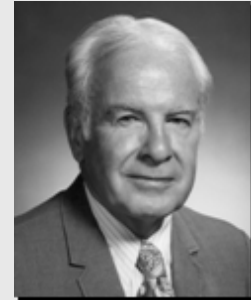
Confusión para valorar los resultados de la timectomía

Alta mortalidad perioperatoria:

Blalock: 15 %

Keynes: 33 %

Schwab: 31 %



Causas:

Problemas respiratorios

Insuficiente control farmacológico de los síntomas

Resultados dispares por:

Mezcla de pacientes intervenidos con y sin timoma (Keynes)

1955 Clagget: Cuestiona la timectomía en varones y timomas

Timo y Miastenia Gravis (MG)

1959: E. Carlens (Suecia)
Describe la mediastinoscopia
(adenopatías mediastínicas)

1965: Akakura (Japón)

1966: Crile (EEUU)

1968: Carlens (Suecia)

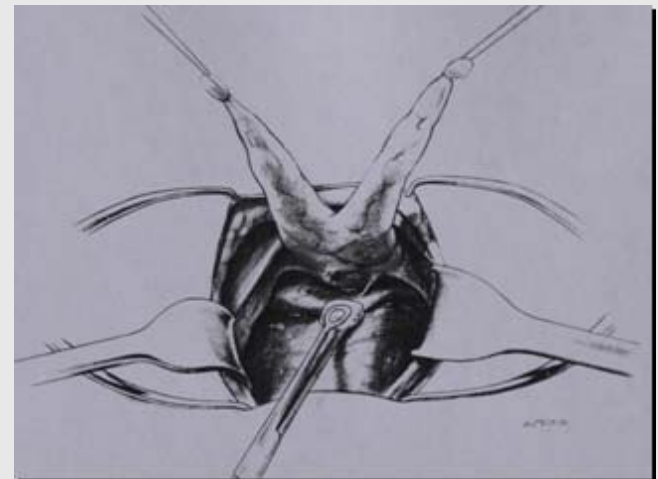
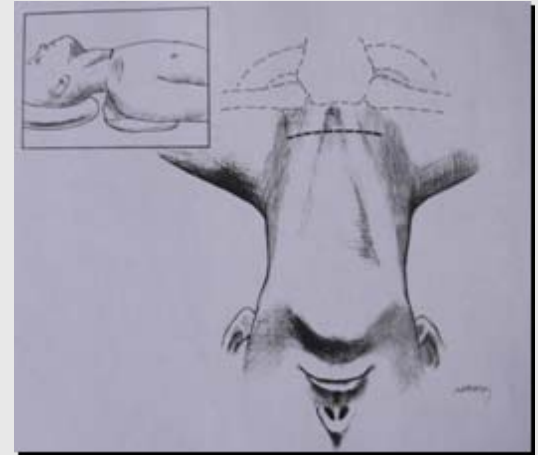
Se implanta la vía cervical por:

Menor morbimortalidad

Mayor confort

Rápida movilidad

Menor estancia hospitalaria



Timo y Miastenia Gravis (MG)

1987: Papatestas

Publica una serie de 700 timectomías por vía cervical

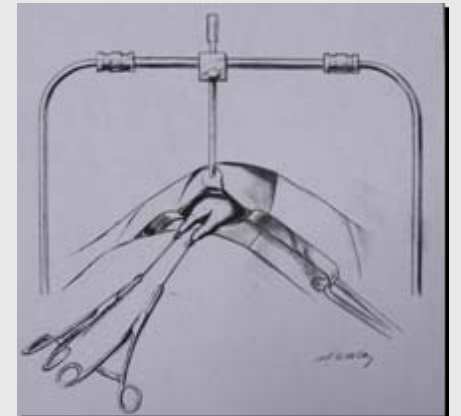
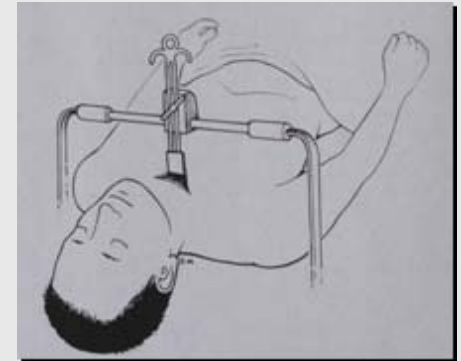
1988: Cooper

Describe dispositivo para facilitar la disección mediastínica por vía cervical

La mejora en los resultados operatorios se acompañaba de peores resultados en la evolución de la MG por:

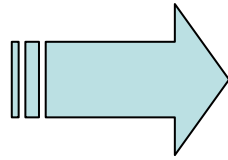
Resecciones incompletas

Presencia ocasional de timomas

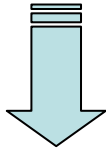


Timo y Miastenia Gravis (MG)

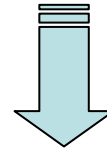
MG



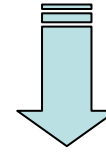
Anomalías timo 75-90%



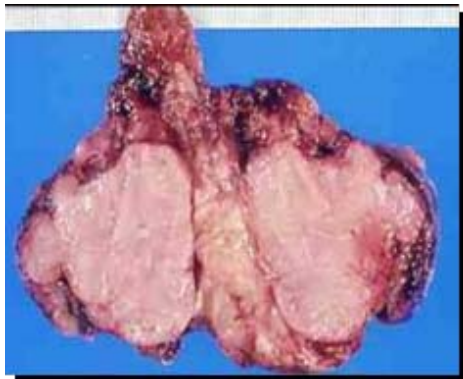
Timo normal
10-25%



Hiperplasia
85-90%



Timoma
10-15%



Timoma



Con MG 30-50%

Sin MG 50-70%

Timo y Miastenia Gravis (MG)

Evaluación de resultados

Remisión o mejoría en 80-90% de las timectomías **(MG sin timoma)**

Mejores resultados en mujeres jóvenes con historia corta de enfermedad

Peores resultados en las timectomías incompletas o en presencia de restos tímicos aberrantes

Diferente curso evolutivo de la MG dependiendo de la presencia de timoma

Adecuada clasificación de la MG y de los Timomas

Timo y Miastenia Gravis (MG)

Clasificaciones

MG

Osserman 1958
(clínica)

Osserman y Genkins 1971
(clínica y extensión)

Compston 1980
(inmunobiológica)

Oosterhuis 1984
(severidad)

Engel y Banker 1986
(inmunobiológica)



2000 Jaretzki

Clinical classification

Quantitative score for
disease severity

Therapy status

Thymectomy classification

Postintervention status

Morbidity and mortality

Ann Thorac Surg 2000; 70: 327-34

Timo y Miastenia Gravis (MG)

Clasificaciones

Timomas

1932 - 1959
(11 clasificaciones)

Bernatz 1961
(clásica, clínica)

Levine y Rosai 1978
(histológica)

Masaoka 1981
(clínico-patológica)

**Marino y Müller Hermelink
1985**
(clínico-histológica)

Masaoka

Clasificación por estadios
Relaciona agresividad
tumoral y supervivencia

Marino y Müller Hermelink

Relaciona características
histológicas con la MG

Alta incidencia de MG en
timomas corticales (**66%**) y
Ca tímicos bien
diferenciados (**77%**)

Timoma y Miastenia Gravis (MG)

Relación entre distintas Clasificaciones

Tipo	Estadio	MG	Pronóstico
Medular	E I	33 %	Bueno
Mixto	E I y II	39 %	Regular
Cortical	E III y IV	66%	Malo
Ca bien dif.		77 %	
Otros Ca		0 %	

Timoma y Miastenia Gravis (MG)

Características de la MG asociada a Timoma:

Se considera síndrome paraneoplásico

No relacionada con sexo. Predominio 4ª a 6ª décadas

Los síntomas miasténicos son más severos y más difíciles de controlar en el postoperatorio

Síntomatología leve preoperatoria puede exacerbarse en el postoperatorio

Pobre respuesta a la timectomía y timomectomía

Se pueden precisar resecciones ampliadas: pericardio, pulmón, vena cava, frénico, etc.

Mayor morbimortalidad perioperatoria

Menor supervivencia a largo plazo

Indicaciones de la Tinectomía

Timectomía en la Miastenia Gravis

Indicaciones de la Timectomía

Pacientes con MG sin Timoma

Edad:

No indicada en:

MG neonatal

Niños < 10 - 12 años (¿desarrollo inmunidad?)

Adultos > 60 - 65 años (involución)

Sintomatología:

Duración e intensidad de los síntomas

Respuesta al tratamiento médico

Presencia de Ac circulantes frente receptor Ach *

Presencia de hiperplasia tímica *

* Mulder DG. Ann Thorac Surg 1989; 48: 551

Timectomía en la Miastenia Gravis

Indicaciones de la Timectomía

Pacientes con MG sin Timoma

Timectomía “precoz”:

Indicada en formas juveniles con:

Síntomas severos

Falta de respuesta al tratamiento médico

Indicada en adultos:

Síntomas generalizados *

**Tan pronto como se establezca el diagnóstico
(evitar destrucción progresiva de la placa motora)**

* Jaretzki A. Contemp Surg 1989; 34: 65

Timectomía en la Miastenia Gravis

Indicaciones de la Timectomía

Pacientes con MG sin Timoma

Timectomía:

Afectación orofaríngea y/o respiratoria

MG con síntomas oculares que interfieren en la calidad de vida

Pacientes sin clínica generalizada pero con manifestaciones EMG y sintomatología ocular * (en pacientes > 40 años mayor incidencia de timomas)

Fracaso del tratamiento médico y empeoramiento

Efectos secundarios severos

Con buena preparación preoperatoria todos los pacientes con MG, independientemente de la edad

* Papatestas AE. Contemp Surg 1989; 34: 65

Timectomía en la Miastenia Gravis

Indicaciones de la Timectomía

Pacientes con MG y Timoma

Indicación siempre de:

Timectomía

Timomectomía

Estructuras adyacentes

(criterio oncológico)



Vías de abordaje y técnica

Timectomía en la Miastenia Gravis

Vías de abordaje

Cervicotomía

Esternotomía media
total / parcial

Cérvico-esternotomía

Toracotomía ántero-lateral

Clamshell

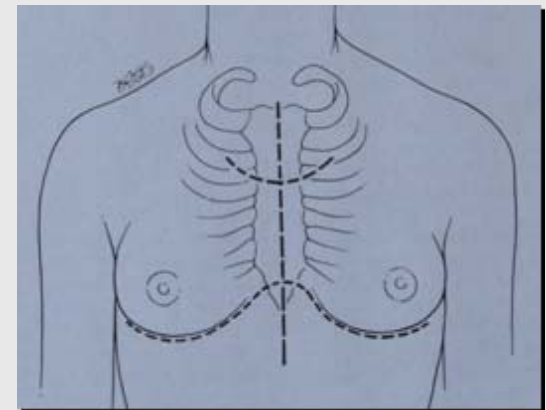
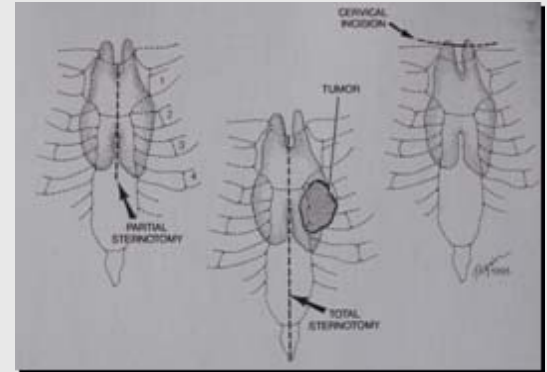
Toracoscopia

derecha / izquierda / bilateral

Toracoscopia

cervicotomía / infraesternal

Cirugía robótica *



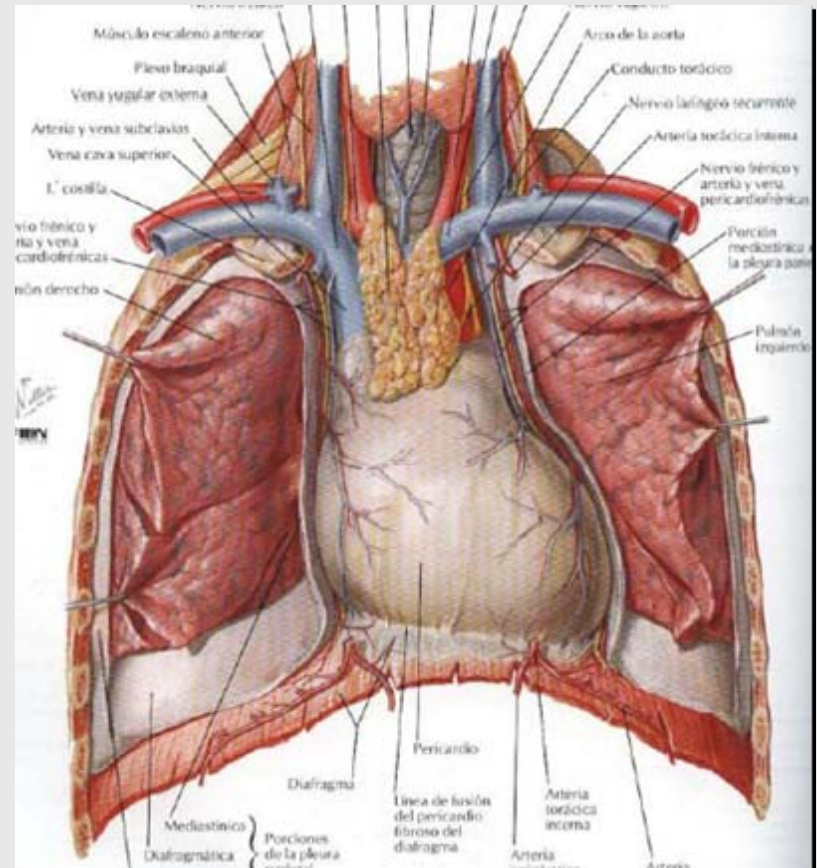
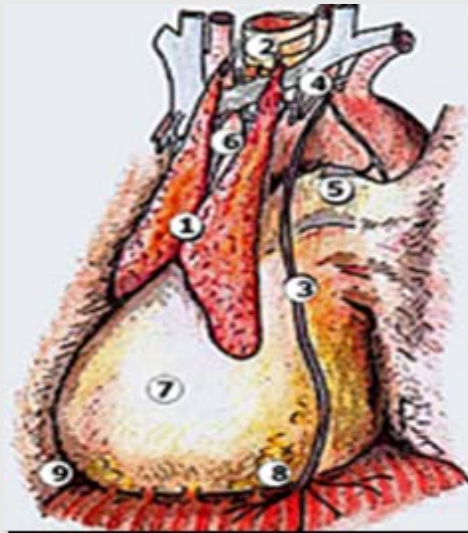
* Rückert JC. Ann N Y Acad Sci 2008; 1132: 329-35

Timectomía en la Miastenia Gravis

Técnica quirúrgica

Timectomía

- Simple
- Extendida
- Radical
- Completa
- Total
- Máxima



Timectomía en la Miastenia Gravis

Vías de abordaje

Clasificación de la Timectomía *



- T-1** **Timectomía Transcervical**
 - (a) Básica
 - (b) Extendida

- T-2** **Timectomía Videotoracoscópica**
 - (a) Clásica
 - (b) VATET (extendida)

- T-3** **Timectomía Transesternal**
 - (a) Estándar
 - (b) Extendida

- T-4** **Timectomía Transcervical y Transesternal**

* Jaretzki A. Ann Thorac Surg 2000; 70: 327-34

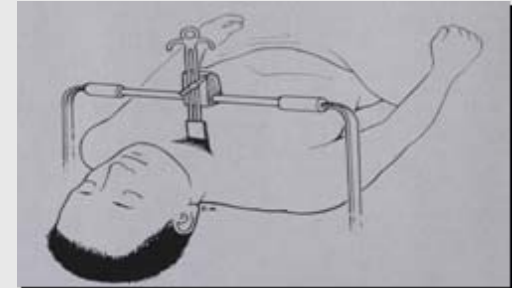
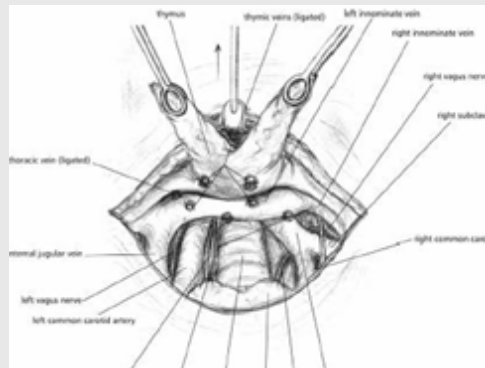
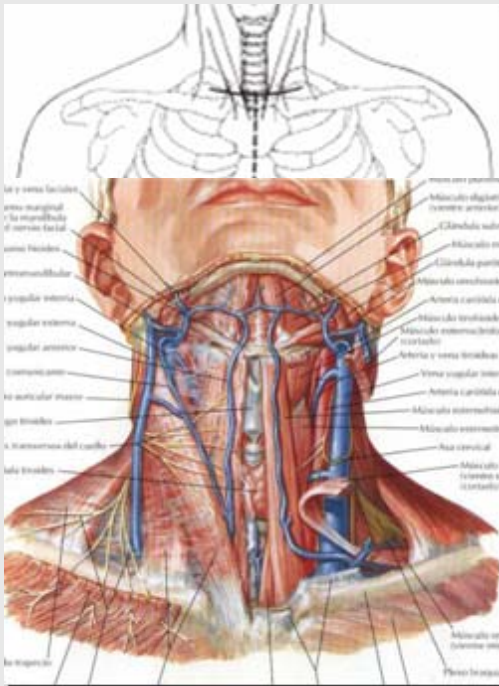
Timectomía en la Miastenia Gravis

Vías de abordaje

T-1: Timectomía Transcervical

(a) Básica

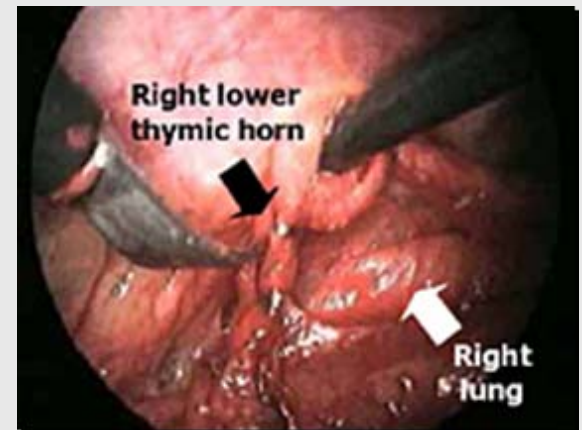
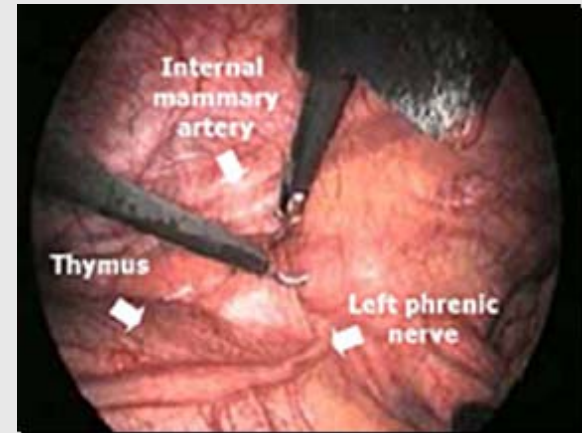
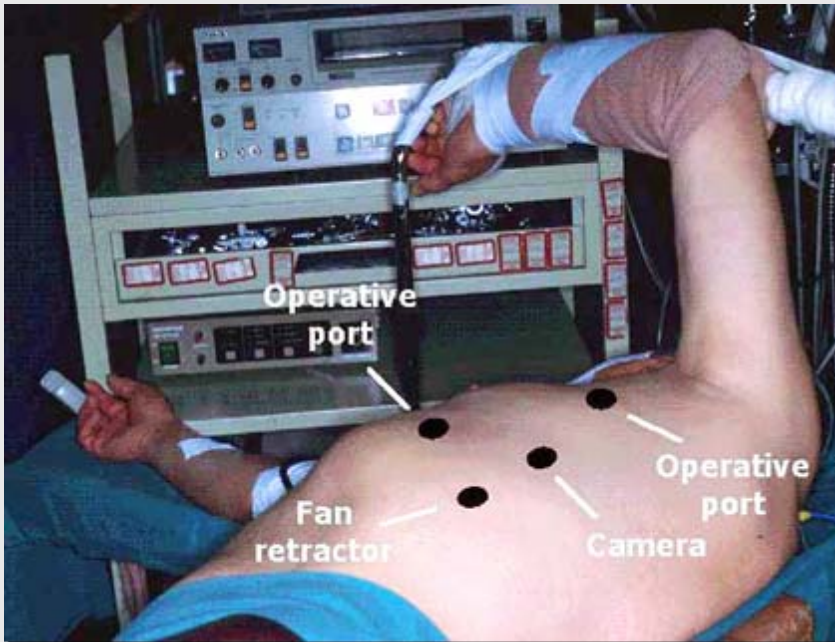
(b) Extendida



Timectomía en la Miastenia Gravis

Vías de abordaje

T-2: Timectomía Videotoracoscópica (a) Clásica (b) VATET



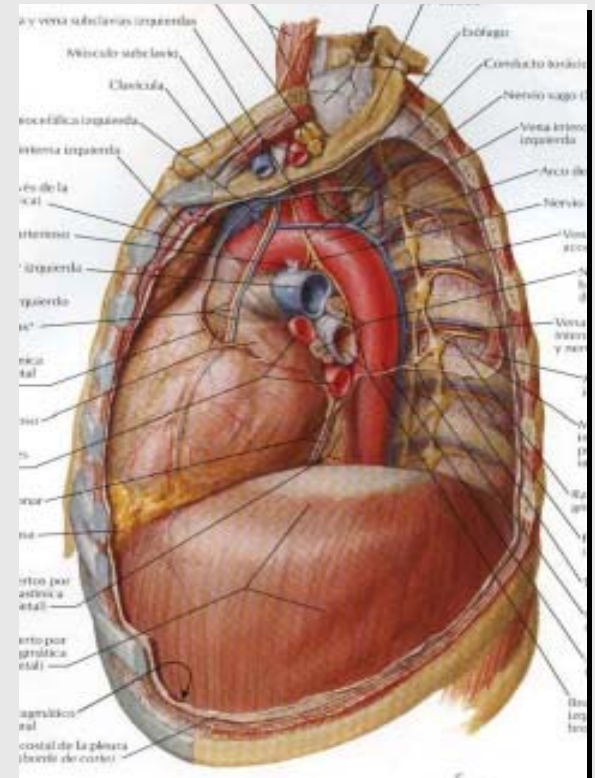
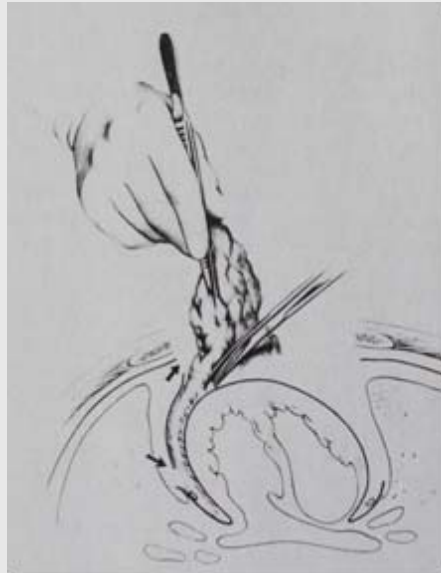
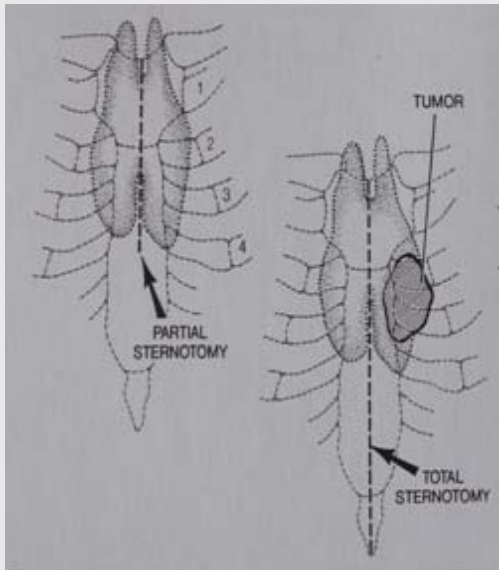
Timectomía en la Miastenia Gravis

Vías de abordaje

T-3: Timectomía Transesternal

(a) Estándar

(b) Extendida



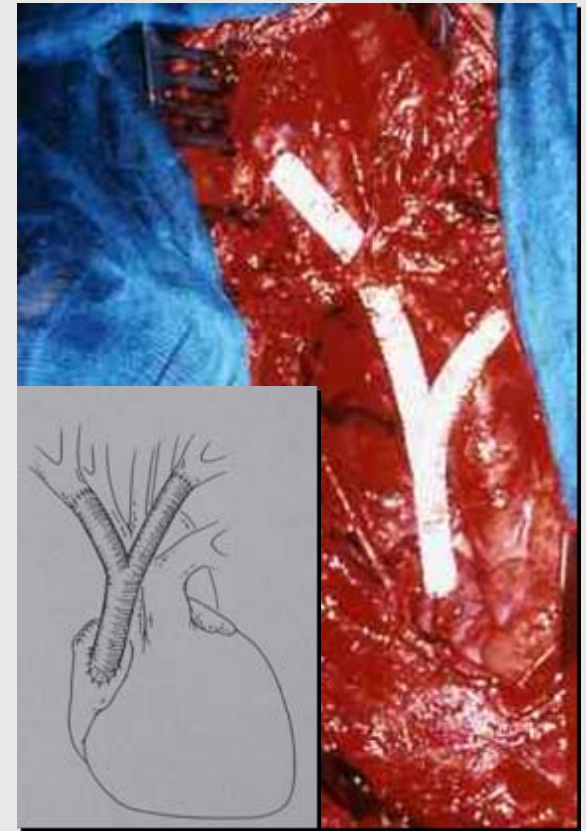
Timectomía en la Miastenia Gravis

Vías de abordaje

T-3: Timectomía Transesternal

(a) Estándar

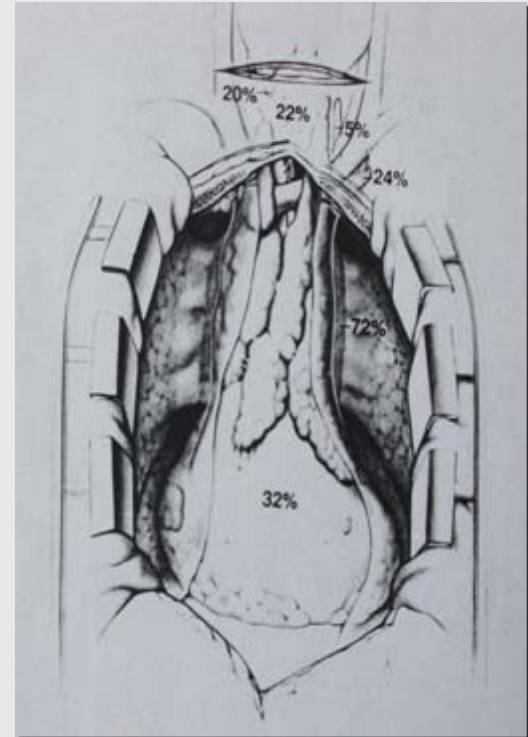
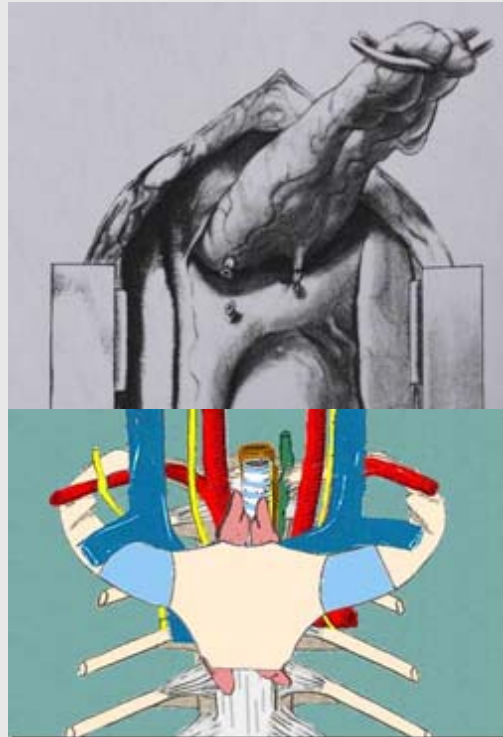
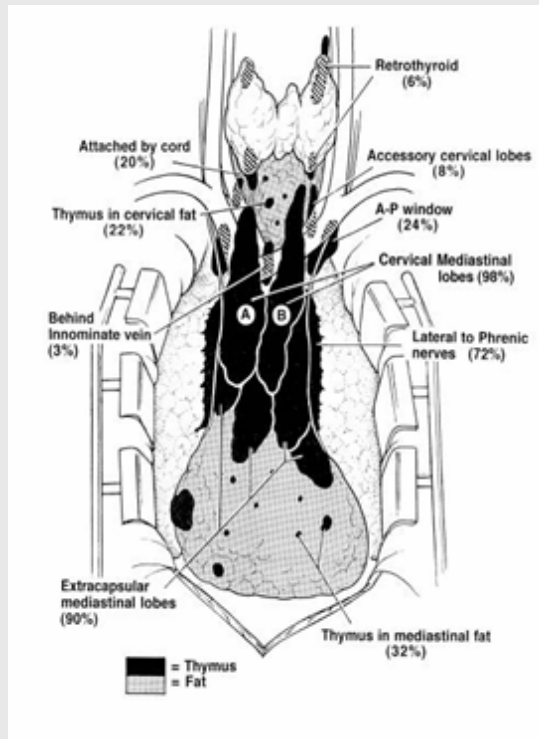
(b) Extendida



Timectomía en la Miastenia Gravis

Vías de abordaje

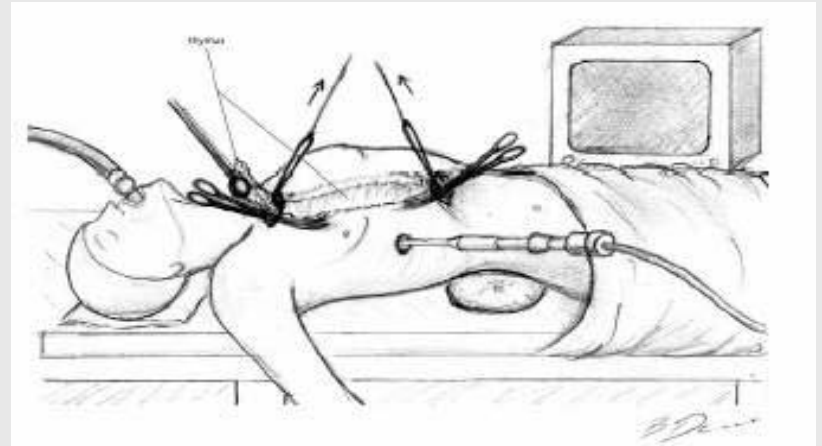
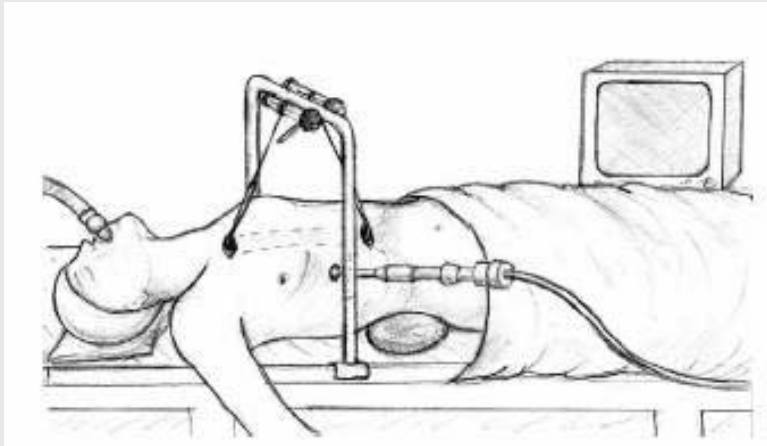
T-4: Timectomía Transcervical y Transesternal



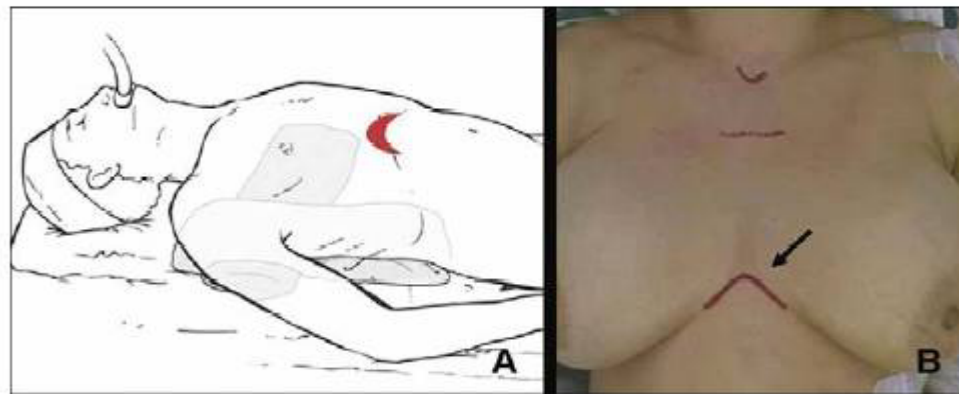
Zielinski M. Ann Thorac Surg 2004; 78: 404-10
Jaretzki A. Ann Thorac Surg 2000; 70: 327-34

Timectomía en la Miastenia Gravis

Nuevas Vías de abordaje



Zielinski M. Ann Thorac Surg 2004; 78: 404-10



Meacci E. EurJ Cardiothorac Surg 2009; 35: 1063-9

Complicaciones

Timectomía en la Miastenia Gravis

Complicaciones

Relacionadas con el acto quirúrgico: (vía de abordaje y técnica)

Hemorragia, infección, lesión nervios frénico / recurrente, atelectasia pulmonar, neumonía, etc. (morbilidad baja < 8 %)

Relacionadas con la MG:

Agudización síntomas
Crisis miasténica (6 a 34 %)

Sangrado > 1000 cc *
Infección

Mortalidad:

Actual y global: < 3 %
Crisis miasténica: 10 %

**Preparación
preoperatoria**

**Actuación
peroperatoria**

**Cuidados
postoperatorios**

* Watanabe A. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 868-76

Timectomía en la Miastenia Gravis

Manejo preoperatorio

Objetivo: Evitar complicaciones postoperatorias (**crisis miasténica**)

Relacionadas con:

MG de más de 6 años de evolución

Intensidad de los síntomas (bulbares, crisis miasténicas previas)

Dosis elevadas de piridostigmina

Enfermedad respiratoria previa con capacidad vital reducida

Evitar medicamentos que agravan los síntomas o desencadenan la crisis miasténica: barbitúricos, benzodiazepinas, quinolonas, aminoglucósidos, anestésicos locales tipo éster, etc.

Preparación preoperatoria:

Plasmaféresis (alteraciones coagulación)

Inmunosupresores (riesgo infección)

Inmunoglobulinas IV a dosis de 400 mg/Kg/día, 5 días

Retirar piridostigmina 12 h antes (disminuir secreciones)

Timectomía en la Miastenia Gravis

Manejo peroperatorio

Objetivo:

Lograr rápida recuperación actividad muscular voluntaria

Extubación precoz

Evitar complicaciones ventilación prolongada

Evitar el uso de relajantes musculares

Técnica anestésica actual:

Anestesia general IV con:

Propofol y mórficos de corta duración

(fentanilo, remifentanilo)

Analgesia con catéter epidural torácico:

Anestésicos locales (+/-) mórficos

(bupivacaina, ropivacaina)

Lograr la extubación en el propio quirófano

Timectomía en la Miastenia Gravis

Manejo postoperatorio

Si no se logra extubación precoz:

Ventilación mecánica hasta metabolización de anestésicos
y recuperación de fuerza muscular
Tratamiento con plasmaféresis e inmunosupresores

Adecuado control del dolor postoperatorio:

Colaboración del paciente
Fisioterapia respiratoria
Eliminación secreciones (atelectasias, neumonía)

Terapia de soporte postoperatoria:

Piridostigmina y corticoides a bajas dosis
Tacrolimus y prednisona: mejor control de los síntomas *

* Ponseti JM. Curr Med Res Opin 2007; 23: 1269-78

Resultados

Timectomía en la Miastenia Gravis

Resultados en 206 pacientes

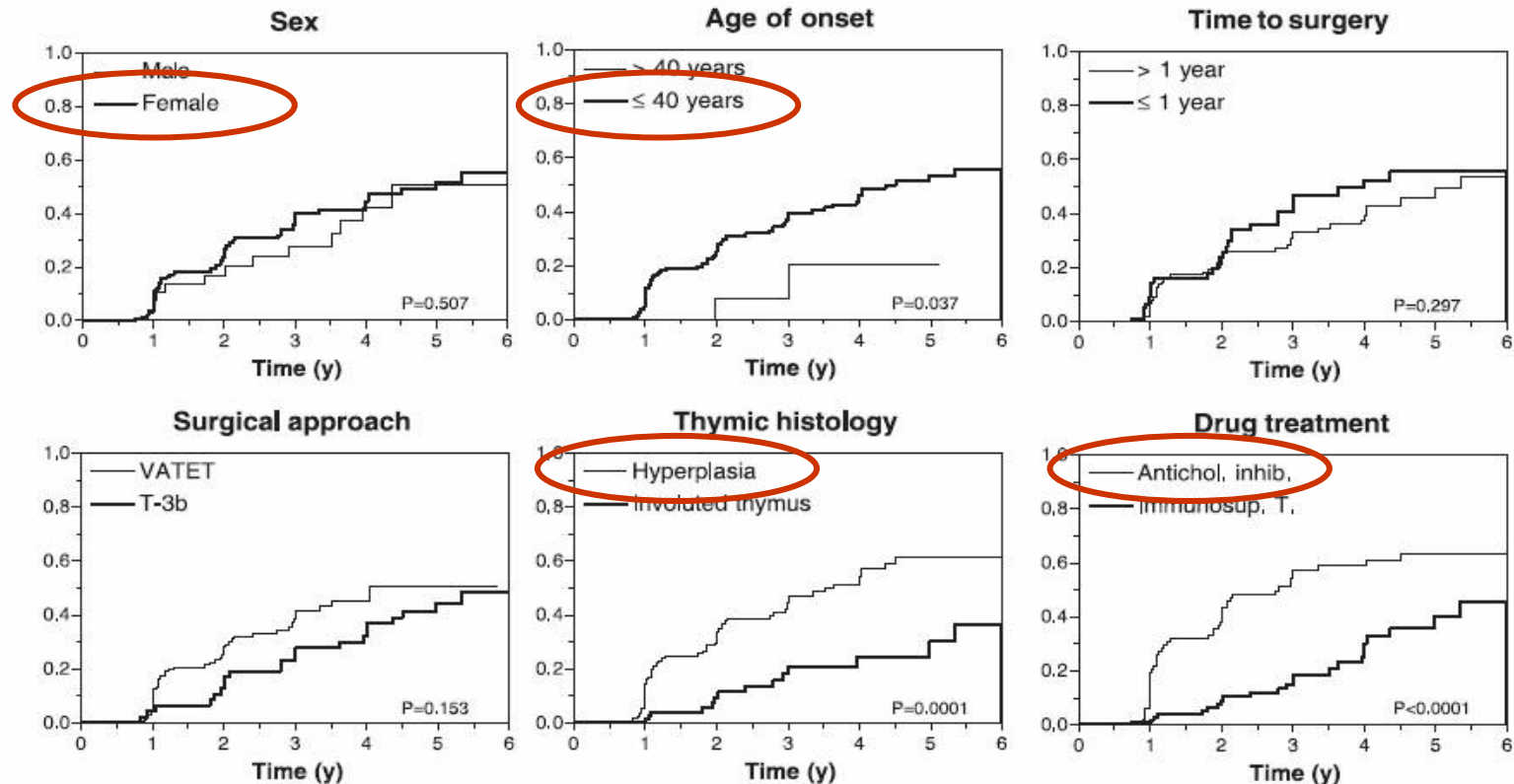


Fig. 1. Kaplan–Meier analysis of achievement of complete stable remission in patients treated by VATET or T-3b, according to clinical, surgical and histological variables. Age of onset ($P=0.037$), histological diagnosis ($P=0.0001$) and drug treatment at thymectomy ($P<0.0001$) were significantly different by the log-rank test.

Timectomía en la Miastenia Gravis

Resultados

Afectación orofaríngea

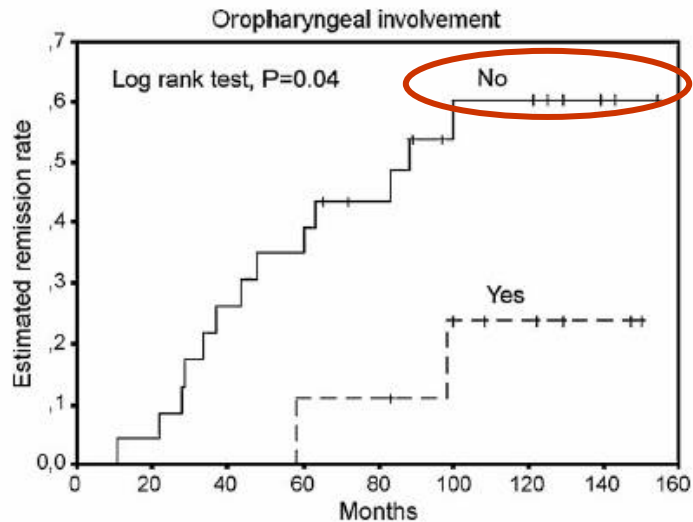


Fig. 4. Kaplan–Meier curve of complete remission according to presence of oropharyngeal involvement (Yes vs No).

Duración de los síntomas

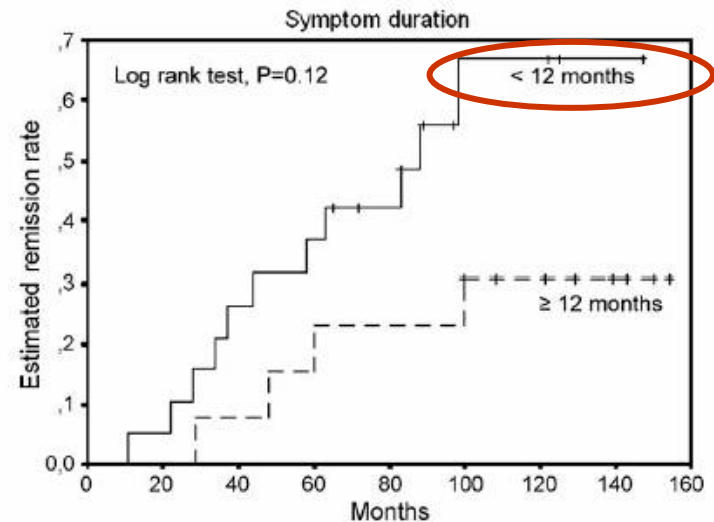


Fig. 5. Kaplan–Meier curve of remission according to symptoms duration (<12 months vs ≥12 months).

Timectomía en la Miastenia Gravis

Resultados

Mono / politerapia previa

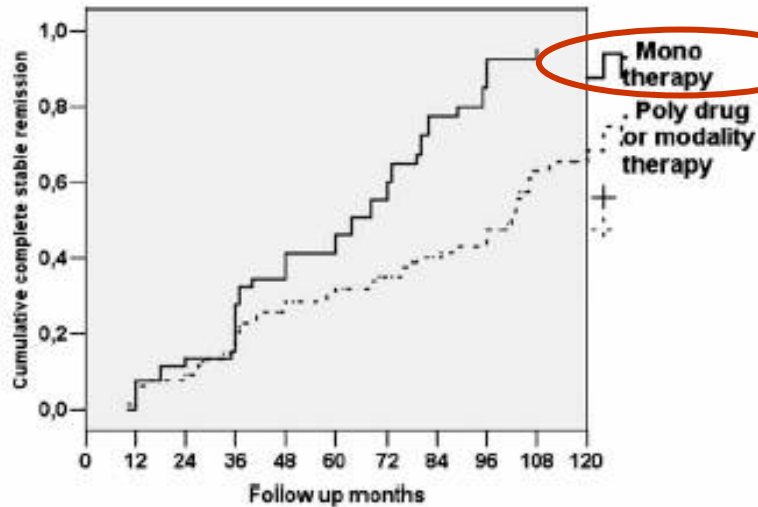


Fig. 5. CSR according to preoperative therapy. Single drug preoperative therapy with pyridostigmine or steroids showed a better chances of CSR than multi-drug therapy ($p < 0.001$).

Tejido tímico ectópico

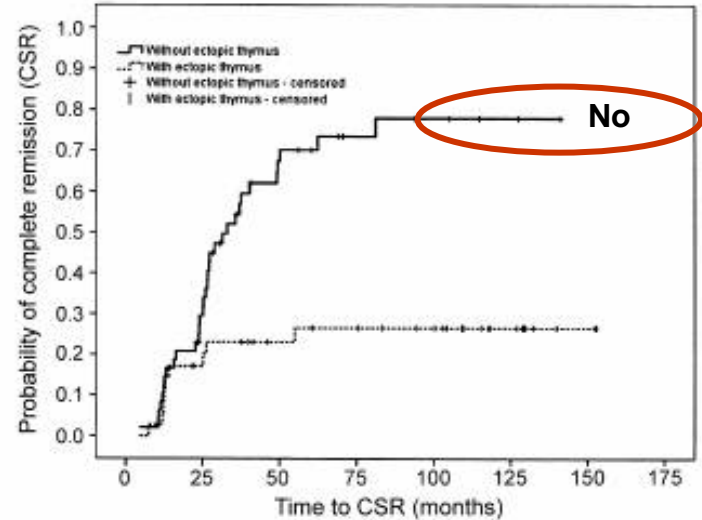


Fig. 2. Kaplan-Meier curve for time to complete stable remission (CSR) for patients with and without ectopic thymic tissue in the mediastinal fat (log-rank test, $p = 0.0002$).

Meacci E. EurJ Cardiothorac Surg 2009; 35: 1063-9

Ponseti JM. EurJ Cardiothorac Surg 2008; 34: 1062-7

Timectomía en la Miastenia Gravis

Resultados con diferentes técnicas de Timectomía

Table 6. Late Results of Operative Treatment of Myasthenia Gravis With Various Techniques of Thymectomy

Author; Year of Publication	Operative Approach, Technique of Thymectomy	No. of Patients	Mean Time of Follow-Up (Years)	Complete Remission Rate (%)
Emeryk et al, 1976 [17]	Upper median sternotomy; basic thymectomy	150	3.0	24.0
Papatestas et al, 1987 [1]	Basic transcervical thymectomy	778	10.0	23.0
Maggi et al, 1989 [2]	Upper median sternotomy; basic/extended thymectomy	662	7.5	37.9
Molnar et al, 1990 [18]	Complete sternotomy; basic thymectomy	425	Not stated	30.0
Masaoka et al, 1996 [19]	Complete sternotomy; extended thymectomy	286	10.0	55.7
Mulder et al, 2000 [20]	Complete sternotomy; extended thymectomy	249	7.5	51.0
Jaretzki, 1997 [13]	Complete sternotomy+cervical incision; maximal thymectomy	72	7.4	62.0
Calhoun et al, 1999 [3]	Extended transcervical thymectomy	100	8.4	35.0
Yim et al, 1995 [5]	Right VTS	21	2.6	10.0
Mineo et al, 2000 [4]	Left VTS	31	4.0	36.0

Timectomía en la Miastenia Gravis

Resultados con Timectomía

Remisión completa en 33 % vs 8 % con tratamiento médico

Factores:

Edad < 45 años (predictor independiente de mejoría)

Sexo femenino (predictor independientes de mejoría)

Estadio preoperatorio precoz de la MG (factor favorable)

Tiempo de evolución de la MG (factor independiente favorable)

Poca necesidad de medicación preoperatoria

Hiperplasia mejor que atrofia

Coexistencia de MG y timoma (peor pronóstico, <15% remisión)

Respuesta retardada: 70 % en 1º año y 30 % de 1 a 3 años (3 a 5 años)

Timectomía en la Miastenia Gravis

Resultados con Timectomía

Expectativas tras Timectomía

Remisión: 25 a 50 %

Completa sin precisar medicación: 10 a 20 %

Completa pero con medicación: 15 a 30 %

Mejoría: 35 a 50 %

Sin cambios: 10 %

Empeoramiento: algunos

Recurrencia tras mejoría: algunos

Timectomía en la Miastenia Gravis

Resultados con Timectomía

	MG sin Timoma 225 pacientes	MG con Timoma 97 pacientes
Remisión	63 %	18 %
Remisión terapéutica	23 %	45 %
Síntomas residuales	7,5 %	17 %
Empeoramiento	2,5 %	5 %
Exitus	4 %	15 %

Timectomía en la Miastenia Gravis

Resultados



MGFA Postintervention Status

Complete Stable Remission (CSR)

Ausencia de síntomas de MG durante al menos 1 año sin recibir ninguna terapia. No hay debilidad de ningún músculo (evaluación por experto). Se acepta la debilidad aislada de párpados

Pharmacologic Remission (PR)

Mismos criterios que para CSR pero el paciente toma alguna terapia para la MG. Los que toman inhibidores de la colinesterasa son excluidos de esta categoría porque su empleo sugiere la presencia de debilidad

Minimal Manifestations (MM)

El paciente no tiene síntomas de MG, pero tiene debilidad en algunos músculos. Incluye pacientes que presentan debilidad muscular que sólo es perceptible en un examen cuidadoso

MM-0

El paciente no ha recibido ningún tratamiento durante al menos 1 año

MM-1

El paciente recibe alguna forma de inmunosupresión, pero no inhibidores de la colinesterasa u otra terapia sintomática

MM-2

El paciente ha recibido sólo dosis baja de inhibidores de la colinesterasa (< 120 mg piridostigmina/día) durante al menos 1 año.

MM-3

El paciente ha recibido inhibidores de la colinesterasa u otra terapia sintomática y algún tipo de inmunosupresión durante el último año

Conclusiones

Timectomía en la Miastenia Gravis

Conclusiones

Necesidad de:



Estudios prospectivos

Estudios cooperativos multihospitalarios

Neurólogos

Internistas

Cirujanos

Anestesiastas

Intensivistas

Patólogos, etc.

Iguales criterios y pautas de actuación

Recoger en el menor tiempo posible resultados válidos

Timectomía en el tratamiento de la Miastenia Gravis

**Félix Heras Gómez
Servicio de Cirugía Torácica
Hospital Clínico Universitario de Valladolid**

