

Evaluación de la efectividad de la timectomía como tratamiento de la Miastenia Gravis

Javiera Jorquera P.^{1,3,a}, José Luis Escobar R.^{2,3,b}, Juan Andrés Pérez N.¹, Camilo Cavalla C.^{1,2}, Raúl Oyarce L.¹

Evaluation of effectiveness of thymectomy as a treatment for Myasthenia Gravis

Objective: To evaluate effectivity of thymectomy as an alternative treatment of MG in our center, between 2007 and 2019 and to know how it has impacted in life quality and pharmacological management.

Material and Method: cohort study patients treated with thymectomy by Thoracic Surgical team from Gustavo Fricke Hospital between 2007 and 2019. The study variables were medical treatment and anticholinesterases doses before and after the thymectomy, and life quality measured through MG-QOL15 survey. Standard deviation measures and statistics comparisons were used for the analysis of these variables, considering statistically significant a $p < 0.05$. **Results:** total of 20 patients, mainly young women, thymectomy through a Trans-sternal approach. Anticholinesterase doses, showed a statistically significant decrease from 5.05 to 3.06 before and after thymectomy ($p < 0.05$). **Discussion:** It has been demonstrated that thymectomy plays an important role on the management of MG, giving a mastery against medical exclusive treatment, The American Foundation for Myasthenia Gravis recommends the use of MG-QOL15 survey as an important tool to evaluate life quality. There is a limited amount of national literature related to this topic. **Conclusion:** Thymectomy is a life quality changing procedure for MG patients and it helps to significantly reduce the drug doses used.

Key words: myasthenia gravis; thymectomy; thorax surgery.

¹Hospital Dr. Gustavo Fricke.
²Hospital Naval Almirante Nef.
³Hospital de Quilpué.
Quinta Región, Chile.
^a<https://orcid.org/0009-0003-3246-9532>
^b<https://orcid.org/0000-0003-0768-5156>

Recibido el 2022-10-15 y
aceptado para publicación el
2023-03-05.

Correspondencia a:

Dra. Javiera Jorquera Pesce
jaavi.jorquera@gmail.com

Resumen

Objetivo: evaluar efectividad de timectomía como alternativa de tratamiento a la Miastenia Gravis (MG) en nuestro centro, entre 2007 y 2019, y cómo ha impactado en calidad de vida y manejo farmacológico. **Material y Método:** cohorte retrospectiva de pacientes sometidas a timectomía por equipo Cirugía Torácica del Hospital Gustavo Fricke (HGF) entre 2007 y 2019. Las variables fueron el tratamiento médico y dosis de anticolinesterásicos pre y post timectomía, y la calidad de vida medida a través de la encuesta MG-QOL15. Se utilizaron medidas de desviación estándar y comparaciones estadísticas para el análisis de estas variables, considerando estadísticamente significativo un $p < 0,05$. **Resultados:** total de 20 pacientes, mayoría mujeres jóvenes, timectomía vía transesternal. Dosis de anticolinesterásicos mostró disminución estadísticamente significativa de 5,05 a 3,06 pre y post timectomía respectivamente ($p < 0,05$). Encuesta MG-QOL15 media de 11,9 puntos. **Discusión:** Se ha demostrado que la timectomía cumple un rol importante en el manejo de la MG, otorgando una superioridad frente al tratamiento médico exclusivo. La Fundación Americana para Miastenia Gravis, recomienda el uso de la encuesta MG-QOL15 como herramienta para evaluar la calidad de vida. Existe poca literatura nacional en relación a este tema. **Conclusión:** La timectomía, es un procedimiento que mejora la calidad de vida de los pacientes con MG y permite reducir en forma significativa la dosis de fármacos utilizados.

Palabras clave: miastenia gravis; timectomía; cirugía torácica.

Introducción

La miastenia *gravis* (MG) corresponde a una enfermedad de tipo autoinmune, caracterizada por una producción anormal de autoanticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina ubicados en la unión neuromuscular¹. Clínicamente se manifiesta con debilidad y fatigabilidad fluctuante de la musculatura esquelética y extraocular. Puede manifestarse en cualquier etapa de la vida, sin embargo, presenta 2 *peaks* marcados: el primero entre los 20 y 40 años, donde tiene predilección por el sexo femenino, y el segundo entre los 50 y 60 años, donde predomina en el sexo masculino^{2,3}.

Múltiples han sido los estudios orientados a determinar la relación entre MG y timo, la cual actualmente se encuentra vastamente fundamentada. Se sabe que el timo cumple un importante rol en la patogénesis de la enfermedad, no solo a través de la inducción y producción de anticuerpos, sino también mediante su vinculación con alteraciones neoplásicas, que pueden asociarse hasta en un 10-20% de los pacientes con MG⁴⁻⁷.

En la actualidad, los avances en el tratamiento de la MG han logrado importantes mejoras en las condiciones de vida de estos pacientes, así como también han influido enormemente en la disminución de la mortalidad asociada a esta patología. El tratamiento médico consiste principalmente en un pilar sintomático, con anticolinesterásicos (anti-ChE), y un pilar modificador de la enfermedad, donde destacan los corticoides (prednisona) y/u otro inmunosupresor como la azatioprina^{3,5}.

El rol de la timectomía en el tratamiento de la MG sigue siendo incierto y en ocasiones controversial, principalmente en los casos no timomatosos (MGNT). Sin embargo, estudios realizados en la última década, han demostrado que esta tiene un efecto positivo en cuanto a los requerimientos de medicamentos, calidad de vida y tasa de hospitalizaciones por exacerbaciones^{1,3,5,8}.

Dado lo anteriormente expuesto, es que el presente estudio busca evaluar la efectividad de la timectomía como alternativa de tratamiento a la MG en nuestro centro, considerando a la población sometida a esta cirugía entre el 2007 y el 2019, así como conocer cómo ha impactado en su calidad de vida y manejo farmacológico.

Material y Método

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, con base de datos numéricos prospectiva de pacien-

tes sometidos a timectomía por el equipo de cirugía torácica del HGF entre los años 2007 y 2019.

Las variables primarias de interés fueron el esquema de tratamiento farmacológico y la dosis de anti-ChE pre y post timectomía, así como la calidad de vida postoperatoria basada en la aplicación de la encuesta *Myasthenia Gravis Quality of life scale 15* (MG-QOL15). Las variables secundarias consideraron principalmente los datos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos.

Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas, a través de la media y su desviación estándar (DE) previo análisis de su distribución mediante la prueba de Shapiro Wilk.

Para el análisis inferencial de variables cualitativas dicotómicas, se utilizó la prueba exacta de Fisher, mientras que para la comparación de medias se utilizó la prueba de T de Student. Se consideró un nivel de significancia estadística un $p < 0,05$.

Resultados

Se obtuvo un universo total de 20 intervenciones realizadas durante el período descrito, de las cuales el 70% fueron realizadas con abordaje transternal y un 30% mediante cirugía mínimamente invasiva videoasistida (VATS).

Dentro de las características epidemiológicas del grupo, destaca un predominio de la población femenina con el 90% (18/20) del total de pacientes intervenidos, con una media de edad de 33,3 años (DE: 11,2). En cuanto a la presentación clínica, el 80% correspondía a una MG de tipo generalizada, mientras que el 20% restante era de tipo ocular. Histopatológicamente, el 100% de las intervenciones obtuvo como resultado de su biopsia una hiperplasia tímica, no hallándose ningún caso de timoma asociado (Tabla 1).

El tratamiento médico preoperatorio, en un 75% correspondía a monoterapia con anti-ChE, un 10% se encontraba asociado a corticoides y un 15% estaba asociado a azatioprina (Tabla 2).

Las dosis de anti-ChE (piridostigmina) utilizadas, fueron medidas en número de comprimidos (Tabla 3).

En el preoperatorio se obtuvo una dosis promedio de 5,05 comprimidos (DE:2,1), mientras que post timectomía fue de 3,6 comprimidos (DE: 1,23), que corresponde a una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,05$). En cuanto a la asociación a azatioprina, no se obtuvo diferencia significativa ($p = 0,28$).

Tabla 1. Caracterización de pacientes sometidos a timectomías en HGF entre 2007 y 2019

Características	
Total de pacientes	20
Edad (años):	
Promedio	33,3
Rango	17-63
Sexo:	
Masculino	18 (90%)
Femenino	2 (10%)
Tipo MG:	
Generalizada	16 (80%)
Ocular	4 (20%)
Abordaje:	
Transternal	14 (70%)
VATS	6 (30%)
Biopsia:	
Timoma	0 (0%)
Hiperplasia	20 (100%)

Al aplicar la encuesta MG-QOL15, la media de los puntajes obtenidos fue de 11,9 (DE: 7,36). (Figura 1).

Discusión

La timectomía se considera una opción terapéutica para el manejo de la MG desde el siglo XX, estudios realizados en el año 1936 ya demostraban los beneficios clínicos de su extirpación. La importancia de esta glándula con la sensibilización y producción de anticuerpos está bien documentada y se correlaciona con los resultados encontrados en la histología, tanto para timoma como para hiperplasia. Una revisión sistemática de 21 estudios retrospectivos de timectomía con 8.490 pacientes indicó que los pacientes que se sometieron a timectomía tenían dos veces más probabilidades de experimentar una mejoría que aquellos que no lo hicieron⁸. Sin embargo, a pesar de esto, la indicación de timectomía en casos de MGNT sigue manteniéndose controversial hasta hoy^{4,6,7}.

Actualmente, los anticuerpos son de gran ayuda para poder establecer previamente aquellos pacientes con MGNT que podrían alcanzar hasta una remisión completa de sus síntomas tras la timectomía. La presencia de anticuerpos anti-AChR positivos, se considera un criterio de indicación quirúrgica, ya que ha demostrado que la disminución en sus

Tabla 2. Esquema de tratamiento médico pre y post timectomía

Fármacos	Pre	Post
Anticolinesterásicos	15 (75%)	16 (80%)
Anticolinesterásicos + corticoides	2 (10%)	2 (10%)
Anticolinesterásicos + azatioprina	3 (15%)	2 (10%)

Tabla 3. Dosis en comprimidos de tratamiento sintomático pre y post timectomía

Anticolinesterásicos (comprimidos)	Dosis Pre	Dosis Post
Promedio	5,05	3,6
Rango	2-12	1-6

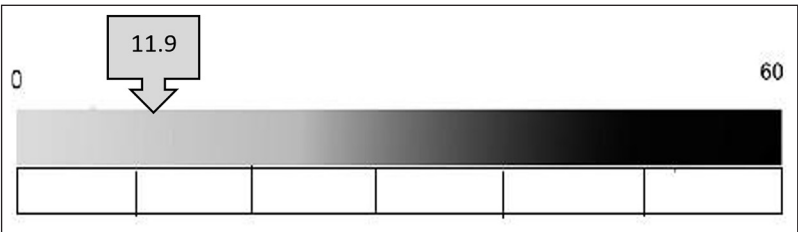


Figura 1. Promedio resultados encuesta MG-QOL15.

valores tras la cirugía, se ha asociado con mejorías sintomáticas importantes en estos pacientes⁹. Si bien no son marcadores serológicos ampliamente disponibles en centros como el nuestro, debiesen ser un criterio a considerar y sobre el cual se pueden plantear otros estudios.

Las características de la población de nuestra serie fueron en su mayoría mujeres jóvenes, con un tipo de MG generalizada, lo cual es similar a la tendencia demostrada en la literatura internacional.

Evidencia reciente¹⁰, demostró que la timectomía tuvo una superioridad *versus* el tratamiento médico exclusivo en los pacientes con MGNT, que se vio reflejado principalmente en la mejoría de la calidad de vida y en la disminución de la dosis promedio de corticoides. Si bien en nuestro estudio no se obtuvo diferencia importante en relación al uso de tratamiento modulador de la enfermedad, ya sea con corticoides o con otros inmunosupresores, si se pudo evidenciar una diferencia importante en las dosis de anti-ChE, que fueron menores a las utilizadas por nuestros pacientes para el control sintomático de su enfermedad previo a la timectomía.

ARTÍCULO ORIGINAL

En relación a la técnica quirúrgica para la realización de la timectomía, hasta hace algunos años, la evidencia sustentaba, apoyaba y promovía el uso del abordaje transesternal, ya que, este permitiría una resección máxima de todo el tejido tímico y adiposo, lo cual se asociaba a menor posibilidad de remanente tímico, baja morbilidad y resultados clínicos a largo plazo superiores a los observados con otras técnicas. Sin embargo, un metaanálisis reciente de estudios comparativos de enfoques quirúrgicos para la timectomía determinó una diferencia significativa en la tasa de remisión completa entre varios enfoques quirúrgicos para la timectomía en MG sólo en el seguimiento a largo plazo y sólo entre lo que podría considerarse el enfoque más agresivo (timectomía transesternal extendida) y el enfoque menos agresivo (timectomía transcervical básica). Los abordajes mínimamente invasivos extendidos parecen tener tasas de remisión completa equivalentes a las de los abordajes

transternales extendidos^{4,11-14}. En este estudio, se puede ver que en nuestro centro se sigue la tendencia de preferir este abordaje por sobre el mínimamente invasivo (VATS), sin embargo, los resultados obtenidos en nuestros pacientes han sido favorecedores para ambas técnicas.

Gracias a los avances en el campo de la cirugía robótica, este abordaje ha ido ganando terreno como una alternativa válida si se tiene disponible, ofreciendo ciertas ventajas sobre la técnica abierta en cuanto a estadía hospitalaria y pérdidas hemáticas, y con tasas de complicación y mortalidad similares a la timectomía por VATS, lo cual lo convierte en una gran opción terapéutica¹⁵. Sin embargo aún faltan mayores investigaciones en cuanto a su relación con la mejoría de los síntomas en los pacientes operados a través de esta técnica.

Si bien existe un gran número de clasificaciones o encuestas con el fin de objetivar la mejoría obtenida tras la timectomía en pacientes con MG, no existe un consenso sobre el uso de una sobre la otra, donde incluso existen grupos que crean sus propias clasificaciones, lo cual hace que realizar comparaciones en relación a este tema se vuelva algo complejo.

Nuestro estudio utilizó la encuesta MG-QOL15 (Figura 2), que es una versión abreviada de la MG-QOL60 y que actualmente es el instrumento recomendado por la Fundación Americana de Miastenia Gravis para el seguimiento de la calidad de vida en pacientes con MG, ya que es más sencilla de aplicar y además entrega información sobre la percepción y tolerancia de las disfunciones provocadas por esta enfermedad^{16,17}.

Esta fue aplicada posterior a la timectomía, obteniéndose un promedio de 11,9 puntos, de un total de 60, lo cual evidencia que con esta intervención, los pacientes manifiestan mayor aceptación a su patología dado principalmente por la disminución de la invalidez que ocasionan los síntomas asociados a la MG. Es importante para nosotros mencionar, que dentro de los datos analizados, no se disponía del tiempo exacto transcurrido entre la timectomía y la aplicación de la encuesta a los pacientes.

A nivel nacional, existen pocos estudios que analicen el rol de la timectomía en el manejo de la MG. Destaca el realizado en 2018 por el departamento de cirugía del Hospital Guillermo Grant Benavente en Concepción⁴, donde a pesar de tener un N mayor que nuestro estudio y a que se realizaron análisis en mayor número de variables, si comparamos nuestros resultados con los obtenidos por dicho grupo, hay bastante similitud en cuanto a calidad de vida y situación farmacológica posterior a la intervención quirúrgica.

Por favor indique qué tan cierta es la afirmación para Usted (en las últimas 4 semanas)	En absoluto	Un poco	Algo	Bastante	Muchísimo
	0	1	2	3	4
1. Estoy frustrado(a) por mi condición.					
2. Tengo problemas para usar mis ojos.					
3. Tengo problemas para comer.					
4. He limitado mi actividad social por mi condición.					
5. Mi condición limita mi capacidad para disfrutar pasatiempos y actividades divertidas.					
6. Tengo problemas para resolver las necesidades de mi familia.					
7. Debo ajustar mis planes a mi condición.					
8. Mi capacidad de trabajar y estatus laboral se han afectado negativamente.					
9. Tengo dificultades para hablar.					
10. Tengo dificultades para conducir.					
11. Estoy deprimido(a) por mi condición.					
12. Tengo problemas para caminar.					
13. Tengo problemas para asistir a lugares públicos.					
14. Estoy abrumado(a) por mi condición.					
15. Tengo problemas para realizar mis actividades de aseo personal.					
Puntaje total MG-QOL15					

Figura 2. encuesta MG-QOL15.

Es importante recalcar, que este estudio busca principalmente dar a conocer la casuística y el efecto que tiene la timectomía en pacientes tratados en nuestro centro, y que se puede considerar como un puntapié inicial para desarrollar otros análisis más específicos en cuanto a comparación de técnicas quirúrgicas o para definir criterios claros en relación a la conducta quirúrgica principalmente en pacientes con MGNT, con el fin de aumentar la evidencia tanto nacional como internacional.

Conclusión

La timectomía, ya sea por la vía transternal o mínimamente invasiva, es un procedimiento que mejora la calidad de vida de los pacientes con MG y permite reducir en forma significativa la dosis de fármacos utilizados por nuestros pacientes en el HGF. De esta forma toma mayor importancia el

manejo multidisciplinario de esta patología, con un enfoque a la inclusión del manejo quirúrgico como un apoyo al tratamiento, con el fin de lograr mejoría clínica o remisión de los síntomas.

Por la naturaleza de los datos, no se requiere autorización del comité de ética.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Bibliografía

- Luo Y, Pan DJ, Chen FF, Zhu MH, Wang J, Zhang M. Effectiveness of thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis: a systematic review. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. [Med. Sci.]* 2014;34:942-9. <https://doi.org/10.1007/s11596-014-1378-x>.
- Mao Z, Hu X, Lu Z, Hackett ML. Prognostic factors of remission in myasthenia gravis after thymectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48:18-24. doi: 10.1093/ejcts/ezu309.
- Albisu S, Higgie J, Rozada R, Urban L, Hackembruch J, Perna B. Timectomía en pacientes portadores de Miastenia Gravis no timomatosos. Revisión de la literatura. *Arch Med Interna* 2015;37:87-93.
- González R, Riquelme A, Fuentealba M, Canales J, Fuentes A, Saldías R, et al. Miastenia gravis: resultados inmediatos y alejados de la timectomía transternal extendida. *Rev. Méd. Chile Internet*. 2018;146(4):460-469. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000400460>.
- Evoli A, Meacci E. An update on thymectomy in myasthenia gravis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2019; DOI: 10.1080/14737175.2019.1600404.
- Huijbers MG, Lipka AF, Plomp JJ, Niks EH, van der Maarel SM, Verschuuren JJ. Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: the role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *J Intern Med.* 2014;275:12-26. doi:10.1111/joim.12163.
- Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev.* 2013;12:875-84. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.007.
- Kanikandan MA, Reddy PK, Mathukumalli NL, Yareeda S, Borgohain R. Impact of Thymectomy on Crisis Incidence and Quality of Life amongst Generalised Myasthenia Gravis Patients. Department of Neurology, Nizams Institute of Medical Sciences (NIMS), Panjagutta, Hyderabad, Telangana, India. 2022;70:2427-31.
- Cabrera-Maqueda JM, Alba-Isasi MT, Hernández R, Arroyo-Tristán A, Morales-Ortiz A. Timectomía en miastenia grave timomatosos y no timomatosos: análisis de una cohorte de 46 pacientes. *Rev Neurol.* 2020;70:213-9. doi: 10.33588/rn.7006.2019411.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2097. [Dosage error in article text]]. *N Engl J Med.* 2016;375(6):511-522. doi:10.1056/NEJMoa1602489.
- Kattach H, Anastasiadis K, Cleuziou J, Bucley C, Shine B, Pillai R, et al. Transsternal thymectomy for myasthenia gravis: surgical outcome. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:305-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.07.050.
- Qi K, Wang B, Wang B, Zhang LB, Chu XY. Video-assisted thoracoscopic surgery thymectomy versus open thymectomy in patients with myasthenia gravis: a meta-analysis. *Acta Chir Belg.* 2016;116:282-8. doi:10.1080/00015458.2016.1176419.
- Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12:40-6. doi: 10.1510/icvts.2010.251041.
- Solis-Pazmino P, Baiu I, Lincango-Naranjo E, Trope W, Prokop L, Ponce OJ, et al. Impact of the Surgical Approach to Thymectomy Upon Complete Stable Remission Rates in Myasthenia Gravis: A Meta-analysis. *Neurology* 2021;97:e357-e368.
- O'Sullivan KE, Kreaden US, Hebert AE, Eaton D, Redmond KC. A systematic review of robotic versus open and video

ARTÍCULO ORIGINAL

assisted thoracoscopic surgery (VATS) approaches for thymectomy. *Annals of cardiothoracic surgery* 2019;8:174-93. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.02.04>.

16. Hoyos J. Evaluación de la calidad de vida en pacientes con miastenia gravis. *Univers Nacional de Colombia, Facultad Medicina, Depto Medicina Interna* 2014.

17. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM; MG composite and MG-QOL15 study group. MG-ADL: still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve* 2011;44:727-31. doi:10.1002/mus.22140.