

Timectomía

Lorenzo de la Garza-Villaseñor*

* Departamento de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente femenino de 29 años con antecedentes sin importancia para su padecimiento actual; éste tiene cuatro años de evolución y se ha caracterizado, en un inicio, con disfagia alta para sólidos y líquidos, así como ptosis de la comisura labial que provocaba la fuga del material líquido y parestesias en la lengua; por tal motivo, consulta al médico quien establece el diagnóstico de patología del trigémino, prescribiendo prednisona 5 mg por día y complejo B, lo cual se prolonga por un año con ligera mejoría del cuadro clínico.

Posteriormente se acentúa la disfagia, con alguna frecuencia tiene sensación de asfixia, fatiga de músculos masticadores y pérdida ponderal de 3 o 4 kg, más tarde se agregaron bradilalia y disartria que mejoraban con el descanso y empeoraban con la actividad. Consulta a otro médico quien le realiza exámenes de rutina, anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-RPN, anticardiolipina y a receptores a acetilcolina, todos los cuales fueron normales o negativos; también se le efectuaron estudios de imagen (TAC y RMN) de cráneo y potenciales evocados somatosensoriales, resultando todos ellos normales.

En vista del empeoramiento del cuadro clínico y al cumplir tres años seis meses de evolución, le recomiendan que consulte a un neurólogo quien establece el diagnóstico de *miastenia gravis* y se inicia tratamiento con prednisona 60 mg/día y piridostigmina 240 mg/día, con lo cual se produce remisión de la sintomatología.

Una vez estabilizada la paciente, se le propone la timectomía, lo cual acepta.

El timo ya no es solamente una estructura en el mediastino anterior con actividades dudosas para el cuerpo humano,¹ ha resultado ser el único origen

de elementos celulares que controlan la respuesta inmune dando protección en contra de patógenos que son amenaza mortal. Su función primaria es la siembra periférica de células T maduras, las cuales mantienen su población gracias a la autorreplicación.² La función del timo se completa durante los primeros años de vida de cada individuo, posteriormente como la necesidad de respuesta de la glándula prácticamente desaparece, el tejido entra en involución.

La *miastenia gravis* es el padecimiento autoinmune mejor conocido en donde una respuesta errática tiene como blanco los receptores acetilcolina/nicotínicos; clínicamente la enfermedad se manifiesta como déficit en la transmisión neuromuscular que es causada por una disminución importante en el número de receptores funcionantes.^{3,4} Por otro lado, ha sido posible demostrar anticuerpos a receptores de acetilcolina en un elevado número de pacientes en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular.^{5,6} El hecho de que la patología mediada por anticuerpos clasifica a la *miastenia gravis* como una enfermedad autoinmune mediada por células B, se ha encontrado también que la producción *in vitro* de anticuerpos específicos a receptor de acetilcolina es dependiente de células T de tal forma que ambos brazos del sistema inmune contribuyen en la patogénesis de la enfermedad.⁴

La timectomía es un procedimiento quirúrgico que se realiza en diversas condiciones clínicas pero que son básicamente los pacientes con *miastenia gravis* los tributarios de ella; el otro pequeño porcentaje está compuesto por timomas que se asocian a síndromes paraneoplásicos como la aplasia pura de serie roja, alguna neuropatía o anemia sideroblástica, así como los ocasionales hiperparatiroidismos primarios de localización ectópica.

La hipótesis de que la *miastenia gravis* se origina en el timo sugerida inicialmente por Karl Weigert, en 1901, y aunque ha sido difícil de probar,⁷ diversas observaciones apoyan el papel primordial de la glándula tímica en la patogénesis de la enfermedad. El timo contiene todos los elementos teóricamente necesarios para la activación de las células T autoinmunes receptoras de acetilcolina específicas, que incluyen células locales que exponen al antígeno, que ocupan los receptores de acetilcolina derivados de las células mioídes, lo que una vez procesado se expresan como fragmentos del péptido derivado de los receptores de acetilcolina, en el contexto del Complejo Principal de histocompatibilidad.²⁻⁴ Si las células T específicas a receptores de acetilcolina residen en la glándula o regresan después de transitar por el sistema inmune periférico, no se sabe. La sangre periférica de pacientes con *miastenia gravis* contiene una porción mejorada de las células T autorreactivas, que son capaces de reclutar células B que responden a receptores a acetilcolina que estimulan la producción de anticuerpos contra receptor de acetilcolina patógeno.^{3,5,6}

Como ya se mencionó previamente, la *miastenia gravis* es un padecimiento de tipo autoinmune que es conocido y estudiado desde hace mucho tiempo; históricamente ha habido grandes controversias en los muchos aspectos de la enfermedad y su tratamiento, en 1644 existe un comunicado de la Colonial Jamestown en el estado de Virginia concerniente a un jefe indio llamado Opechankanough y que pudo ser la primera descripción de la enfermedad. En 1672 Sir Thomas Willis es quien describe a un paciente con síntomas bulbares.⁷

No fue sino hasta el siglo XIX cuando se identificó el síndrome clínico por Samuel Wilks, en 1877; Wilhelm H. Erb, en 1879, y K. Samuel Goldflam, en 1893. En 1895 Friedrich Jolly utiliza el nombre de *miastenia gravis pseudoparalítica*.⁷

En 1920 Harriet Edgeworth, quien siendo médico y padeciendo *miastenia gravis*, encontró que sus síntomas mejoraban en forma importante al ingerir un té chino hecho a base de una hierba llamada Ma-Huang (efedrina). En 1934 Mary B. Walker, siendo House-Officer en un hospital de Greenwich, Inglaterra, descubrió que la administración de fisostigmina tenía efectos benéficos en los pacientes con *miastenia gravis*, pero debido a su toxicidad, pronto fue sustituida por el metilsulfato de neostigmina.⁷

En 1911 Ernest Ferdinand Sauerbruch reseca un timo hiperplásico por vía transcervical al mismo tiempo que realiza tiroidectomía en un paciente que tenía hipertiroidismo y *miastenia gravis*, con una

buena evolución posterior, pero la muerte de los dos siguientes pacientes operados (*miastenia gravis* y timoma) provocaron que la intervención se realizara ocasionalmente como lo señala Alfred Von Harberer, en 1917, al informar de algunas timectomías trans cervicales (Thymus Reduktion).⁸

En 1936 Alfred Blalock efectúa la escisión de un quiste tímico remanente en un timoma que había sido radiado previamente, por vía transternal, con lo cual logra la remisión casi completa por más de 20 años.⁸

Esto marca el inicio del abordaje quirúrgico de la *miastenia gravis* en forma sistemática y para 1946 Geoffrey Keynes inicia en Inglaterra las escisiones del timo por vía transternal en pacientes con *miastenia gravis* sin timoma, fue tal el éxito que para 1956 ya reunía 291 timectomías.^{7,8}

En los siguientes años florecieron los centros en donde se concentraba a los pacientes con miastenia para ser sometidos a timectomía como Angelos Papatheas y Paul A. Kirschner en Nueva York.⁸

En las últimas décadas del siglo XX han surgido modificaciones a la técnica quirúrgica original como las propuestas por Josef E. Fischer y P. Hatton *et al.*; Alfred Jaretzki y Joel Cooper, las cuales se comentarán posteriormente.⁹⁻¹²

Por lo que respecta a nuestro país, aparentemente la primera timectomía la realizó Darío Fernández Fierro en 1937^{13,14} en el Hospital General de México y en 1961 Fernando Quijano Pitman¹⁵ en el entonces Hospital de Enfermedades de la Nutrición extirpó un timoma quístico en un paciente con miastenia.

Como se muestra en la historia clínica de la paciente que nos ocupa, no siempre es fácil establecer el diagnóstico y por lo tanto se retrasa el tratamiento. Como muchas de las cosas en medicina, las primeras medidas terapéuticas efectivas se instituyeron en forma empírica o se llegó a ellas por serendipia.

A partir de 1960 la etiología autoinmune del padecimiento fue sugerida por Simpson, pero hubieron de transcurrir algunos años para poder entender la participación de la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular terminal, así como el papel de las células T provenientes del timo y de las células B provenientes de la médula ósea, lo cual se traduce en forma sucinta como alteraciones en la inmunidad celular.

Una vez establecida la sospecha diagnóstica, lo primero por hacer es establecer el diagnóstico para lo cual tenemos pruebas neurofisiológicas y serológicas.

Dentro de las neurofisiológicas están aquellas que miden la actividad muscular y la fatiga (prueba de Jolly) y la del edrofonio o tensilón.^{3,16,17} La serología

ha mejorado al paso del tiempo y ésta se realiza con la determinación de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina (AcRACH) éstos tienen una especificidad > 99%, pero de 20-25% de los pacientes pueden ser seronegativos.¹⁸⁻²⁰ También es conveniente conocer la morfología del mediastino, para lo cual se utiliza la tomografía axial computada de tórax (TAC), la cual proporciona suficiente información para saber si existe timoma o no y en caso de que suceda lo segundo, la cantidad de grasa y tejido tímico presente.²¹

A través del tiempo se han utilizado diversas clasificaciones para establecer el grado de actividad de la enfermedad y de ellas las más comúnmente usadas por largo tiempo fueron las llamadas de Osserman (Cuadro 1) y la de Osserman modificada (Cuadro 2),^{3,22} que se basan en la severidad de los síntomas y las áreas musculares involucradas.

Cuadro 1. Clasificación clínica de Osserman.

- | | |
|----|---|
| 1 | Signos y síntomas oculares. |
| 2A | Discreta debilidad muscular generalizada. |
| 2B | Moderada debilidad muscular generalizada o alteraciones bulbares. |
| 3 | Presentación aguda fulminante o alteraciones respiratorias. |
| 4 | Importante debilidad muscular tardía generalizada. |

Cuadro 2. Clasificación clínica de Osserman modificada.

- | | |
|---|---|
| 0 | Asintomática. |
| 1 | Solamente signos y síntomas oculares. |
| 2 | Discreta debilidad muscular generalizada. |
| 3 | Moderada debilidad muscular generalizada o alteraciones bulbares. |
| 4 | Presentación aguda fulminante o alteraciones respiratorias. |
| 5 | Importante debilidad muscular tardía generalizada. |

Cuadro 3. Clasificación de Drachman.

| Clase | Limitación funcional | Ocular | Facial | Bulbar | Abducción de Ms. Sups. | Fuerza | FVC (%) |
|-------|----------------------|--------------|---------------|-------------------------|------------------------|--------|--------------|
| D1 | Minima | Intermitente | Discreta | Normal | > 3 min | 5 | > 80 |
| D2 | Discreta | Constante | Significativa | Discreta intermitente | > 3 min | 5- | > 80 |
| D3 | Moderada | Constante | Significativa | Significativa constante | < 3 min | 4 | < 80 > 50 |
| D4 | Moderadamente severa | Constante | Significativa | Severa no debilitante | < 90 > 30 seg | 4- | < 80 > 50 |
| D5 | Crisis severa | Constante | Significativa | Severa debilitante | < 30 seg | < 3 | < 50 |

En las últimas dos décadas del siglo anterior han surgido otras clasificaciones en donde sólo se toman en cuenta las manifestaciones clínicas, dejando para otras la respuesta terapéutica, entre estas la más utilizada es la denominada de Drachman (Cuadro 3).²³

Todos los pacientes con *miastenia gravis*, independientemente de su condición clínica, recibirán tratamiento médico, del cual existen diversas modalidades, pero que van orientadas a mejorar la transmisión neuromuscular utilizando anticolinesterásicos, suprimiendo el sistema inmune con corticoesteroides u otros fármacos como la azatioprina y la ciclosporina o disminuyendo los niveles de anticuerpos circulantes y complejos inmunes con la plasmáferesis.^{3,24-28}

Existen otros métodos,²⁹⁻³⁵ pero que se utilizan con menor frecuencia como lo son la administración IV de inmunoglobulina, radiación total, esplenectomía, drenaje del conducto torácico y la globulina antitimocítica.

Una vez iniciada la época de la timectomía, las indicaciones para realizar el procedimiento en las décadas iniciales fueron:^{36,37}

- Progresión de los síntomas.
- Aumento de los requerimientos farmacológicos.
- Pobre respuesta al tratamiento médico.
- Existencia de timoma.

En la actualidad muchos grupos alrededor del mundo consideran a la timectomía como la piedra angular en el tratamiento de los pacientes con *miastenia gravis* con síntomas generalizados;^{3,38,39} sin embargo, existen muchos puntos de controversia como lo es la relación directa entre la extensión de la resección y los resultados, ya que la distribución del tejido tímico es compleja y se extiende al cuello y todo el mediastino, es por ello que la escisión debe ser en bloque para eliminar la posibilidad de dejar nidos de células tímicas amplia e invisiblemente

distribuidos en la grasa cervical y mediastinal. Otros puntos de discusión son el cuándo y a quién.^{10,11,23,39-42}

Una vez establecida la indicación quirúrgica, las condiciones del paciente deberán ser estables, la mejor manera de evaluar la fuerza muscular es con las pruebas de función respiratoria⁴³⁻⁴⁵ y en muchos sitios se realiza la plasmaférésis de rutina para que los pacientes lleguen sin fármacos al procedimiento; sin embargo, en los sitios en que la plasmaférésis no es barata, sólo se indicará si las PFR's muestran cierto grado de debilidad muscular que seguramente se agravará con la estereontomía.²⁷

Desde el punto de vista técnico^{12,39,45-59} y de acuerdo con la extensión de la resección, las timectomías se denominan:

1. Timectomía transesternal clásica.
2. Timectomía transesternal extendida o radical.
3. Timectomía transcervicotransesternal máxima.
4. Timectomía transcervical básica.
5. Timectomía transcervical extendida.
6. Timectomía toracoscópica videoasistida.

De acuerdo con la magnitud del abordaje, la extensión estimada de las resecciones tímicas^{11,60} se muestra en el cuadro 4.

Cuando se trata de timomas, la resección debe seguir todas las características oncológicas y no será raro que se deban incluir elementos anatómicos vecinos como pulmón, nervio frénico o algún elemento venoso.^{61,62}

Las complicaciones transoperatorias son sumamente raras y si el paciente tiene buena fuerza muscular es altamente probable que salga extubado a recuperación postanestésica; sin embargo, existen algunos sitios en que salen intubados a terapia intensiva por algunas horas.

Existen grupos que suspenden el tratamiento farmacológico inmediatamente después de la cirugía y lo reanudan de acuerdo con las necesidades de los siguientes días del postoperatorio inmediato, pues no es raro que durante los primeros días el paciente se sienta bien y no necesite de medicamentos, pero casi siempre después del 50. día hay que reanudarlos por lo que en nuestro grupo se decidió continuar con las mismas dosis del preoperatorio, si llega a ser necesario aumentarlas y ya posteriormente iniciar el descenso progresivo de las medicinas.

Las complicaciones postoperatorias no son mayores al 10% y la más frecuente ha sido la neumonía. La mortalidad operatoria ha sido del 1% aunque existen series con 0%.^{38,63}

Para clasificar los resultados, existen diversas tablas como la de Osserman y la DeFilippi²² que utilizan números o letras para señalar la remisión completa que equivale a estar sin síntomas y sin medicamentos; la remisión farmacológica en que no existen síntomas pero hay la necesidad de continuar con algún medicamento generalmente en dosis menores al preoperatorio; la mejoría en donde se tienen menos síntomas, pero la cantidad de fármacos es igual o a veces mayor al preoperatorio y existe un grupo en donde las cosas no cambian o incluso empeoran.

Hay otras más complejas como la de Drachman,²³ pero que utiliza los mismos parámetros que en el preoperatorio. El grado de respuesta deberá hacerse sobre bases puramente clínicas, ya que, por ejemplo, los cambios sobre los niveles de AcRAch circulantes no son homogéneos, incluso hay 20-30% de los pacientes que no sufren modificaciones sustanciales.¹⁹

Por otro lado, es muy recomendable contar con una TAC de tórax del postoperatorio, ya que si en el futuro se tiene la necesidad de un estudio de este tipo, se tendrá una imagen basal sobre la cual ver si ha habido cambios.

El estudio histopatológico de los especímenes quirúrgicos generalmente muestran un mayor número de hiperplasias tímicas, seguidas por timos en involución, timomas y unos cuantos que son catalogados como timos normales.⁶⁴

Prácticamente cada serie de pacientes con *miastenia gravis* a quienes se les ha realizado timectomía han tratado de encontrar algún o algunos factores pronósticos que permitan presuponer qué grupo de pacientes va a tener mejor respuesta al procedimiento quirúrgico.^{22,39,65,66} Aparentemente uno de los más constantes es la extensión de la resección aunque las diferencias entre la máxima y la extendida no parecen ser muy importantes, aunque los propulsores de cada una de ellas no lo piensen así, además existen otros factores a los cuales no se les puede negar cierto peso como lo son el género, la edad de inicio, el tiempo de evolución y los cambios histopatológicos de la glándula.

Cuadro 4. Porcentaje aproximado de tejido tímico extirpado.

| | % |
|----------------------------------|--------|
| Transcervicotransesternal máxima | 98-100 |
| Transesternal extendida | 80-95 |
| Toracoscópica videoasistida | 80-85 |
| Transcervical extendida | 75-80 |
| Transesternal clásica | 70-75 |
| Transcervical básica | 40-50 |

Cuadro 5. Porcentaje de remisión de acuerdo con el tiempo de evolución postoperatoria y el tipo de procedimiento.

| Timectomía | 2 ^{6/12} (%) | 4 ^{3/12} (%) | 5 (%) | 7 ^{6/12} (%) |
|---------------|--------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|
| Máxima | | 46 | 50 | 62-81 |
| Extendida | 27 | 40 | 46 | 55-77 |
| Clásica | | 23 | 32 | 39 |
| Tc extendida | | | 40 | 50 |
| Tc básica | | 10 | | 39 |
| Toracoscópica | 18 | | 36 | 51 |

Los resultados a largo plazo dependen del tiempo de seguimiento, así como de la magnitud de los síntomas en el preoperatorio de tal forma que los promedios de remisión al analizar diversas series se muestran en el cuadro 5. 9,38,49,51,63,65-71

En el Instituto, utilizando la timectomía transesternal extendida, la remisión completa se ha logrado en el 44% de los pacientes.

Entre julio de 1983 y marzo de 2007, se han intervenido 272 pacientes con *miastenia gravis*, realizándose la timectomía por vía transesternal predominando el género femenino con 72.8%. Las edades de presentación más frecuentes oscilaron entre los 16 y los 40 años sumando el 75%; de acuerdo con la clasificación de Osserman, prácticamente el 60% se encontraban en la etapa IIB y otro 30% en etapa IIA en el preoperatorio. Para el 87% de los pacientes el tiempo de evolución de la enfermedad osciló entre unos meses y cinco años siendo menor a un año en la mitad de ellos.

Las pruebas de neurodiagnóstico fueron positivas entre 92 y 100%, los anticuerpos a receptor de acetilcolina fueron positivos en 87% y la TAC de tórax fue anormal en 28% correspondiendo casi la mitad a timoma. Como tratamiento 98% recibía anticolinesterásicos y en casi 50% de ellos se combinaban con inmunosupresores, especialmente prednisona; en 8% hubo necesidad de recurrir a la plasmaférésis la semana previa a la operación. En presencia de buenas pruebas de función respiratoria 81% de los pacientes fue extubado en el quirófano y un 13% más durante las primeras 24 horas del postoperatorio. Las complicaciones postoperatorias fueron de 9% siendo las más frecuentes la neumonía y la infección de herida. La mortalidad operatoria fue de 1%. El diagnóstico histopatológico más frecuente fue el de hiperplasia (59%) seguido de atrofia (27%), timoma (11%) y normal (3%). La evaluación a largo plazo se realizó en 209 pacientes operados entre julio de 1983 y junio de 2001 pues se quiso tener un periodo de seguimiento mínimo de cinco años, obteniéndose remisión completa en

44%, remisión farmacológica en el 26%, mejoría en 17% y sin cambios o progresión en 13%.

REFERENCIAS

1. Hong R. The thymus. Finally getting some respect. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11(2): 295-310.
2. Shah AK. Immunopathogenesis and management of myasthenia gravis. *Clin Immunother* 1994; 2: 430-42.
3. Baraka A. Anesthesia and critical care of thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11(2): 337-61.
4. Ragheb S, Lisak RP. The thymus and myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11(2): 311-27.
5. Wekerle H. The thymus in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681: 47-55.
6. Lennon VA. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1997; 48(Suppl 5): S23-S27.
7. Younger DS, Worrall BB, Penn AS. Myasthenia gravis: historical perspective and overview. *Neurology* 1997; 48(Suppl 5): S1-S5.
8. Kirschner PA. The history of surgery of the thymus gland. *Chest Surg Clin N Am* 2000; 10(1): 153-65.
9. Nussbaum MS, Rosenthal GJ, Samaha FJ, et al. Management of myasthenia gravis by extended thymectomy with anterior mediastinal dissection. *Surgery* 1992; 112(4): 681-8.
10. Hatton PD, Diehl JT, Daly BD, et al. Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15-year review. *Ann Thorac Surg* 1989; 47(6): 838-40.
11. Jaretzki A III. Thymectomy for myasthenia gravis: Analysis of controversies regarding technique and results. *Neurology* 1997; 48(Suppl 5): S52-S63.
12. Bril V, Kojic J, Ilse WK, Cooper JD. Long-term clinical outcome after transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(6): 1520-2.
13. Chávez-Espinosa JL, Chávez-Fernández A. Texoxotla-Ticitl: Origen y evolución de la neumología y cirugía de tórax en México. *Cir Ciruj* 1993; 60: 191-200.
14. Rodríguez-Paz CA. Contribuciones médico-quirúrgicas de Darío Fernández Fierro (1884-1946). *Cir Gen* 2000; 22: 389-91.
15. Quijano PF. Archivos de cirugía, bioestadística y patología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, 1961; revisados 2007.
16. Lange DJ. Electrophysiologic testing of neuromuscular transmission. *Neurology* 1997; 48(Suppl 5): S18-S22.
17. Lisak RP. The clinical limits of myasthenia gravis and differential diagnosis. *Neurology* 1997; 48(Suppl. 5): S36-S39.
18. Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet* 1986; 1(8473): 116-9.
19. Elias SB, Appel SH. Autoantibodies to acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1983; 308(7): 402-3.
20. Sanders DB, Andrews PI, Howard JF Jr, Massey JM. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 1997; 48(Suppl. 5): S40-S45.
21. Mendelson DS. Imaging of the thymus. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11(2): 269-93.
22. Mack MJ, Landreneau RJ, Yim AP, Hazelrigg SR, Scruggs GR. Results of video-assisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(5): 1352-60.
23. Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, et al. Extended cervico-mediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg* 1997; 226(3): 324-35.
24. Younger DS, Rakasdawan N. Medical therapies in myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11(2): 329-36.

25. Massey JM. Treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology* 1997; 48(Suppl. 5): S46-S51.
26. Endo S, Hasegawa T, Sato Y, et al. Inhibition of IL-6 overproduction by steroid treatment before transsternal thymectomy for myasthenia gravis: does it help stabilize perioperative condition? *Eur J Neurol* 2005; 12(10): 768-73.
27. Goti P, Spinelli A, Marconi G, et al. Comparative effects of plasma exchange and pyridostigmine on respiratory muscle strength and breathing pattern in patients with myasthenia gravis. *Thorax* 1995; 50(10): 1080-6.
28. Iváñez V, Diez-Tejedor E, Lara M, Barreiro P. Utilidad de la plasmaderesis prethymectomía en el tratamiento de la miastenia gravis. *Neurología* 1994; 9(7): 277-81.
29. Dalakas MC. Experience with IVIg in the treatment of patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1997; 48(Suppl. 5): S64-S69.
30. Huang CS, Hsu HS, Kao KP, Huang MH, Huang BS. Intravenous immunoglobulin in the preparation of thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2003; 108(2): 136-8.
31. Ponseti JM, Azem J, Fort JM, et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 2005; 64(9): 1641-3.
32. Takahashi H, Kawaguchi N, Nemoto Y, Hattori T. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of MuSK antibody-positive seronegative myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2006; 247(2): 239-41.
33. Tada M, Shimohata T, Tada M, et al. Long-term therapeutic efficacy and safety of low-dose tacrolimus (FK506) for myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2006; 247(1): 17-20.
34. Ponseti JM, Azem J, Fort JM, 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.
35. Ishizeki J, Nishikawa K, Kunimoto F, Goto F. Postoperative myasthenic crisis successfully treated with immunoabsorption therapy. *J Anesth* 2005; 19(4): 320-2.
36. Robinson CL. The role of surgery of the thymus for myasthenia gravis. *Ann R Coll Surg Engl* 1983; 65(3): 145-51.
37. Le Brigand H. Evolution of the indications and results of treatment of myasthenia by thymectomy. *Int Surg* 1982; 67(1): 9-11.
38. O' Riordan JI, Miller DH, Mottershead JP, Pattison C, Hirsch NP, Howard RS. Thymectomy: its role in the management of myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 1998; 5(2): 203-09.
39. Wolfe GI, Kaminski HJ, Jaretzki A 3rd, Swan A, Newsom-Davis J. Development of a thymectomy trial in nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving immunosuppressive therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 473-80.
40. Urschel JD, Grewal RP. Thymectomy for myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 1998; 74(869): 139-44.
41. Ciesla DJ, Moore EE, Woolford HY. Transverse sternal approach for thymectomy. *Surgery* 2003; 133(2): 226-7.
42. El-Dawlatly AA, Al Kattan K, Hajjar W, Essa M, Delvi B, Khoja A. Anesthetic implications for video assisted thoracoscopic thymectomy in myasthenia gravis. *Middle East J Anesthesiol* 2005; 18(2): 339-45.
43. Rieder P, Louis M, Jolliet P, Chevrolet JC. The repeated measurement of vital capacity is a poor predictor of the need for mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Intensive Care Med* 1995; 21(8): 663-8.
44. Ruckert JC, Walter M, Muller JM. Pulmonary function after thoracoscopic thymectomy versus median sternotomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(5): 1656-61.
45. Granetzny A, Hatem A, Shalaby A, Boseila A. Manubriotomy versus median sternotomy in thymectomy for myasthenia gravis. Evaluation of the pulmonary status. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27(3): 361-6.
46. Doglietto GB, Bellantone R, Tonali P, Sofo L, Crucitti F. La via cervicale e quella sternotomica per L'accesso al timo non neoplastico nella miastenia. Confronto sulla base dei risultati a distanza. *Minerva Chir* 1983; 38(1-2): 1-5.
47. Bellantone R, Doglietto GB, Scopetta C, et al. La voie cervicale et la voie sternotomique pour L'accès au thymus non néoplasique dans la myasthenie. Comparaison sur la base des résultats à distance. *Ann Chir* 1985; 39(2): 160-2.
48. Jaretzki A 3rd, Wolff M. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96(5): 711-6.
49. Bertram P, Treutner KH, Winkelau G, Schumpelick V. Chirurgische therapie bei Myasthenia gravis und thymom. *Chirurg* 1993; 64(10): 796-801.
50. DeFilippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(1): 194-7.
51. Meyers BF, Cooper JD. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11(2): 363-8.
52. Yim AP. Paradigm shift in surgical approaches to thymectomy. *ANZ J Surg* 2002; 72(1): 40-5.
53. Novellino L, Longoni M, Spinelli L, Andretta M, Cozzi M, Faillace G, et al. "Extended" thymectomy, without sternotomy, performed by cervicotomy and thoracoscopic technique in the treatment of myasthenia gravis. *Int Surg* 1994; 79(4): 378-81.
54. Pompeo E, Nofroni I, Iavicoli N, Mineo TC. Thoracoscopic completion thymectomy in refractory nonthymomatous myasthenia. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(3): 918-23.
55. Hsu CP. Subxiphoid approach for thoracoscopic thymectomy. *Surg Endosc* 2002; 16(7): 1105.
56. Shigemura N, Shiono H, Inoue M, et al. Inclusion of the transcervical approach in video-assisted thoracoscopic extended thymectomy (VATET) for myasthenia gravis: a prospective trial. *Surg Endosc* 2006; 20(10): 1614-8.
57. Mack MJ. Video-assisted thoracoscopy thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11(2): 389-405.
58. Ashton RC Jr, McGinnis KM, Connery CP, Swistel DG, Ewing DR, DeRose JJ Jr. Totally endoscopic robotic thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(2): 569-71.
59. Savitt MA, Gao G, Furnary AP, Swanson J, Gately HL, Handy JR. Application of robotic-assisted techniques to the surgical evaluation and treatment of the anterior mediastinum. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(2): 450-5.
60. Masaoka A. Extended trans-sternal thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11(2): 369-87.
61. Christiansen S, Marx A, Kiefer R, Scheld HH, Semik M. Small thymomas and myasthenia gravis: a poorly understood association. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48(2): 109-11.
62. Hirabayashi H, Ohta M, Okumura M, Matsuda H. Appearance of thymoma 15 years after extended thymectomy for myasthenia gravis without thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(3): 479-81.
63. Tsuchida M, Yamato Y, Souma T, et al. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(6): 1563-7.
64. Dadmanesh F, Sekihara T, Rosai J. Histologic typing of thymoma according to the new World Health Organization classification. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11(2): 407-20.
65. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: a 27-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(5): 621-5.
66. Nieto IP, Robledo JP, Pajuelo MC, et al. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(6): 1568-71.
67. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. Comparison of late results of basic transsternal and extended transsternal thy-

- mectomies in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(1): 253-8.
68. Lennquist S, Andaker L, Lindvall B, Smeds S. Combined cervicothoracic approach in thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Chir Scand* 1990; 156(1): 53-61.
69. Jaretzki A 3rd, Penn AS, Younger DS, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95(5): 747-57.
70. Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, et al. Treatment and outcome of myasthenia gravis: retrospective multi-center analysis of 470 Japanese patients, 1999-2000. *J Neurol Sci* 2004; 224(1-2): 43-7.
71. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic "maximal" thymectomy-operative technique and early results. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(2): 404-10.

Reimpresos:

Dr. Lorenzo de la Garza-Villaseñor

Departamento de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga 15, Tlalpan
14000, México, D.F.
Tel.: 5487-0900, ext. 2144.
Fax: 5573-9321.
Correo electrónico: lgarzav@quetzal.innsz.mx

Recibido: 24 de abril de 2007.

Aceptado: 02 de julio de 2007.