



TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
NEUROLOGÍA

**“MIASTENIA GRAVIS: TIMECTOMIA CON MEJORÍA CLÍNICA –  
TERAPÉUTICA EN PACIENTES SIN TIMOMA”**

Nombre del Autor: **Alfredo Enrique Marin Aliaga**

Nombre del Asesor: **Juan Pedro Pablo Sánchez Zunica**

LIMA - PERU

2019

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune con afección de la transmisión neuromuscular, induce debilidad y fatigabilidad de carácter fluctuante; existen terapias como inmunosupresión y timentomía para su control. **PROBLEMA:** A pesar de los hallazgos y la literatura mundial sobre la efectividad de estas terapias, no se ha descrito aún el comportamiento en nuestra población. Es importante establecer el rol de la timentomía en pacientes sin timoma que reciben terapia convencional corticoide en el control de MG a fin de que esta intervención tenga un impacto positivo sobre el tratamiento y los costos de la atención médica. **MARCO TEÓRICO:** Existe una reducción de los receptores de acetilcolina nicotínicos funcionales del músculo esquelético (AChR) y las alteraciones estructurales de la placa terminal neuromuscular debido a los efectos de diferente auto anticuerpos. La MG tiene una presentación bimodal: un primer pico alrededor de los 30 años preferente en mujeres y alrededor de los 50 años mayormente varones Presenta varios subtipos, definidos según mecanismos autoinmunes sobre estructuras de la unión neuromuscular, características clínicas, fenotipo de la enfermedad, respuesta al tratamiento y al estado tímico **OBJETIVO:** Estimar la efectividad de la Timentomia según crisis miasténicas y dosis de corticoides en pacientes adultos con miastenia MG generalizada en tratamiento médico en el lapso de dos años en el HNERM periodo 2007 – 2015. **MÉTODOS:** Diseño del Estudio: Observacional, longitudinal, cohorte retrospectiva. Población: Todos los pacientes con timentomía y diagnóstico de miastenia gravis en el periodo enero 2007 – diciembre 2017. **PLAN DE ANÁLISIS:** Las variables numéricas se presentarán como medias y desviación estándar o como medianas con rango intercuartílicos, dependiendo de la simetría de la distribución. Para las variables categóricas se usarán frecuencias y porcentajes. Las comparaciones entre variables numéricas se llevarán a cabo utilizando T de Student o la U de Mann-Whitney, según corresponda. En las comparaciones entre variables categóricas se utilizará la prueba Chi cuadrado. Se construirán modelos multivariados por separado según la valoración de crisis miasténica y utilización de corticoides. Se utilizarán los programas Excel para la construcción de la base de datos y el paquete STATA versión 14 para el análisis de los datos

**Palabras clave :** miastenia gravis, timentomía, corticoides.

## **INTRODUCCIÓN**

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune con afección de la transmisión neuromuscular, induce debilidad y fatigabilidad de carácter fluctuante; siendo el síntoma principal de la enfermedad, localizado o generalizado, de predominio proximal más que distal, con o sin compromiso de musculatura ocular.(1) Esta enfermedad se debe a una reducción de los receptores de acetilcolina nicotínicos funcionales del músculo esquelético (AChR) y las alteraciones estructurales de la placa terminal neuromuscular debido a los efectos de diferente auto anticuerpos. En alrededor del 85%, se pueden detectar auto anticuerpos contra el AChR en sí mismo.(2) Tiene una prevalencia mundial informada de 40-180 por millón de personas, y una incidencia anual de 4-12 por millón de personas; con presentación bimodal: un primer pico alrededor de los 30 años preferente en mujeres y alrededor de los 50 años mayormente varones (3). Presenta varios subtipos, definidos según mecanismos autoinmunes sobre estructuras de la unión neuromuscular, características clínicas, fenotipo de la enfermedad, respuesta al tratamiento y al estado tónico. (1)

### **Bases Fisiopatológicas en MG:**

Existen en la unión neuromuscular la expresión de receptores Acetilcolina (AChR), quinasa específica muscular (MuSK) y péptido 4 relacionado con el receptor de lipoproteína (LRP4), que interactúan con proteínas de la membrana post sináptica como dok7 y rapsina. Hay una señal de activación, con la unión de la acetilcolina al AChR induciendo una breve apertura del canal iónico central que provoca la despolarización de la membrana, lo cual que a su vez provoca un potencial de acción muscular que conduce a la contracción de la fibra muscular; por otro lado el complejo LRP4 – MuSK interactúa con un proteoglicano denominado agrina, la cual media la activación de la agregación de AChR, exponiéndose una mayor cantidad de receptores, que permite la activación neuromuscular efectiva.(3) La presencia de anticuerpos contra AChR; MuSK, LRP4 son específicos y sensibles para la detección de MG, quienes definen subgrupos de enfermedades y señalan variaciones patogénicas entre estos subgrupos.(2) Los anticuerpos AChR y MuSK generalmente no ocurren juntos en un solo paciente, sin embargo la superposición de anticuerpos LRP4 con ambos anticuerpos AChR y MuSK en pacientes individuales se ha reportado. Además, los anticuerpos de agrina también se han detectado en combinación con anticuerpos contra MuSK, LRP4 o AChR, indicando una alta incidencia de auto anticuerpos contra varias proteínas neuromusculares en los casos de MG con agríngenos positivos.(2) En casos negativos para anticuerpos, las características clínicas y pruebas neurofisiológicas aseguran el diagnóstico y los mecanismos fisiopatológicos no son claros aún.(1)

### **Presentación Clínica Miastenia Gravis**

La característica clave de la enfermedad, consiste en la fatigabilidad fluctuante y la debilidad que afectan los grupos de músculos esqueléticos oculares, bulbares y de extremidades (proximales). Una clasificación clínica pragmática distingue la miastenia ocular pura de la miastenia generalizada con manifestaciones leves, moderadas y graves. La miastenia ocular afecta exclusivamente a los músculos

oculares externos, incluido M. elevador del párpado, y se presenta con ptosis y visión doble; que pueden ser transitorias, fluctuantes o progresivas durante el día. Sólo el 10-20% de los pacientes muestran fatigabilidad muscular y debilidad persistentemente restringida a los músculos oculares externos. La mayoría de los pacientes progresa la fatigabilidad y debilidad muscular generalizada dentro de los dos años posteriores al inicio de la enfermedad. La miastenia generalizada se define como cualquier afección clínica de grupos musculares que no sean los músculos oculares externos, independientemente de su gravedad.

En las pruebas neurofisiológicas como test de estimulación supra máxima repetitiva del nervio facial o accesorio con una frecuencia de tres Hz antes y después de la contracción tetánica isométrica hay una respuesta decremental típica de la amplitud y/o área bajo la curva del potencial de acción compuesto muscular, del quinto estímulo comparado con el primer estímulo. La falta de una respuesta incremental de amplitudes y áreas bajo la curva del potencial de acción muscular compuesto sobre estimulación nerviosa repetitiva supra máxima utilizando una frecuencia de 30 Hz o sobre estimulación simple pre y post-tetánica prueba la naturaleza post sináptica del defecto de transmisión neuromuscular. La electromiografía de fibra única generalmente muestra una mayor inestabilidad y bloqueos intermitentes de conducción que reflejan una transmisión neuromuscular inestable.(2)

La severidad del cuadro clínico es evaluada según escalas que nos permiten evidenciar el estado actual del paciente y se han descrito las siguientes:

*Clasificación de Osserman:*

1: Enfermedad localizada no progresiva (miastenia ocular); 2: Enfermedad generalizada de inicio gradual (que afecta a más de un grupo de músculos estriados, tanto esqueléticos como bulbares); 3: Enfermedad generalizada fulminante aguda con afectación bulbar grave; 4: Enfermedad grave tardía (generalmente 2 años o más después de síntomas en la categoría 1 o 2); 5: atrofia muscular (no debida a desuso) en enfermedad tardía generalizada, restringida a músculos esqueléticos y generalmente relacionada con la duración de la enfermedad y clínica severidad (miopatía miasténica). (4)

*Clasificación de la miastenia Gravis Foundation of America:*

Clase I: miastenia ocular, también puede tener debilidad del cierre ocular. Clase II: debilidad leve de los músculos no oculares. Clase III: debilidad moderada de los músculos no oculares. Clase IV: debilidad grave de los músculos no oculares. Clase V: requiere intubación, con o sin ventilación mecánica. Las clases II-IV se dividen en subgrupos (a) (extremidad predominante y debilidad del tronco) y (b) (debilidad bulbar predominante); la gravedad de la debilidad del músculo ocular no afecta la estadificación.(4)

### *Crisis Miasténicas:*

Los síntomas de MG pueden exacerbarse, la debilidad de los músculos respiratorios o de las vías respiratorias superiores puede ser grave y causar dificultad para tragar o respirar, lo que produce compromiso respiratorio, siendo las crisis miasténicas un cuadro clínico caracterizado por insuficiencia respiratoria; las cuales ocurren en 15-30% de los pacientes; ocurriendo en cualquier momento del curso de la enfermedad; pero es más común poco después del diagnóstico, en los primeros dos a tres años. (5) Por definición todos los pacientes con crisis miasténica tienen insuficiencia respiratoria debido a la debilidad muscular y requieren asistencia ventilatoria. (4)

### **Terapia de Miastenia Gravis**

Dentro de las estrategias de tratamiento se conoce; tratamiento sintomático que facilita la transmisión neuromuscular y el tratamiento inmunosupresor bajo la línea del control de la respuesta inmune patológica. Los inhibidores de acetilcolinesterasa como el bromuro de piridostigmina representa el tratamiento sintomático más común con eficacia comprobada con pruebas neurofisiológicas. Pacientes con anticuerpos contra receptores MUSK, responden peor a estos medicamentos conlleva a un uso de mayor dosis en la terapia y mayores efectos secundarios sistémicos. Hoy en día se utiliza la piridostigmina a largo plazo en MG; dosis inferiores a 300mg/día no produce efectos colaterales, dentro de los cuales se incluyen: diarrea y cólicos, hipersalivación, sudoración, bradicardia y bloqueo ventricular. (2) En la mayoría de pacientes con MG, hay necesidad de terapia inmunosupresora la cual se utiliza en aquellos que no se obtiene un resultado funcional satisfactorio con terapia sintomática; sin lograr una función física completa y una buena calidad de vida; se incluye el uso de prednisona o prednisolona en combinación con azatioprina como terapia de primera línea; la dosis se aumenta paulatinamente hasta (60 – 80 mg) en días alternos para evitar el deterioro inicial; una vez logrado el control inicial de los síntomas, la dosis de corticoides debe reducirse lentamente hasta el nivel más bajo que debe ser (10-40 mg/día) en días alternos. En MG ocular, el objetivo principal es evitar la generalización de la enfermedad, se recomienda el tratamiento con dosis bajas de corticoides. Si los corticoides están contraindicados o son rechazados se administra azatioprina a dosis 2-3mg/kg, esta inhibe la síntesis de purina y, por lo tanto, la proliferación celular, con un efecto particularmente fuerte sobre las células B y T; el efecto de la azatioprina sobre la debilidad miasténica suele tardar meses en aparecer, y los pacientes necesitan recibir otros medicamentos inmunosupresores durante este período. La mayoría de las guías recomiendan micofenolato mofetil para la miastenia gravis leve o moderada, aunque no se probó un beneficio adicional con este medicamento en dos estudios prospectivos a corto plazo, que tenían limitaciones metodológicas. El metotrexato, la ciclosporina y el tacrolimus son fármacos inmunosupresores secundarios alternativos. El efecto de estos fármacos es probablemente similar al de la azatioprina. (1)

Existen opciones terapéuticas que se aplican para la prevención y el tratamiento de la crisis miasténica y en situaciones especiales, como la MG inestable durante el embarazo y casos únicos específicos de miastenia resistente a la terapia con síntomas gravemente incapacitantes. Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) son inmunoglobulinas policlonales agrupadas con mecanismos moleculares no claros hasta la actualidad. Se debe aplicar a una dosis de 0.4 g / día / kg de peso corporal en 5 días consecutivos, alternativamente 1 g / día / kg de peso corporal en 2 días consecutivos. Dentro de los efectos adversos de la IGIV incluyen cefalea, hipertensión, reacciones alérgicas / anafilácticas (especialmente en pacientes con deficiencia de IgA), dermatitis, infección (VIH o hepatitis viral), meningitis aséptica, edema pulmonar por sobrecarga de líquidos, debido a la alta presión oncótica coloidal de IGIV, trombosis venosa, y hemólisis.(2)

Mediante la plasmaféresis, el plasma se separa de los constituyentes de la sangre corpuscular y se reemplaza con un líquido de sustitución, es por lo tanto una modalidad de tratamiento no específica con eliminación de la totalidad plasma. El efecto terapéutico se basa en la eliminación de factores inmunes patógenos circulantes, incluidos auto anticuerpos. La plasmaféresis se utiliza con éxito como tratamiento de crisis miasténica y en situaciones de resistencia terapéutica para la estabilización de los pacientes antes de las operaciones (incluida la timentomía) o antes del inicio de la terapia con pulsos de glucocorticoides de MG grave. Comúnmente se realizan 6-8 tratamientos (cada uno con un tratamiento de 1-1,5 veces el volumen plasmático cada dos días) hasta que se alcanza la remisión clínica. El agotamiento también de los factores de coagulación limita la frecuencia de tratamiento y debe considerarse en situaciones de tratamiento con otros fármacos anticoagulantes. En la crisis miasténica, las plasmaféresis y la IGIV parecen ser igualmente efectivas y pueden usarse de manera equivalente; con efectos en el acortamiento del tiempo de ventilación mecánica durante la crisis.(2)

### **Rol del Timo y la Timentomía**

El timo en desarrollo contiene timocitos (células T en desarrollo), las células T autorreactivas se eliminan por interacciones en el estroma tímico, mientras que las células T autotolerantes continúan su diferenciación y finalmente exportan a la periferia; en MG existen cambios estructurales en el timo, ya sea timomas, hiperplasia, atrofia; relacionado según anticuerpos en la unión neuromuscular.(1)

La eliminación casi completa de las células T autorreactivas generalmente se logra a través de las interacciones entre las células del estroma tímico (células epiteliales, células dendríticas y células mioides) que expresan o presentan autoantígenos y el desarrollo de timocitos. Las células T auto tolerante continúan su diferenciación y finalmente se exportan a la periferia. En condiciones fisiológicas, el timo contiene principalmente timocitos (es decir, células T en desarrollo) y células estromales, y el número de células B es muy pequeño. Después de un "desencadenante" inicial

desconocido, las células epiteliales tímicas hiperplásicas MHC-clase II parecen presentar subunidades AChR desplegadas y activan células T CD autorreactivas. Se postula que los primeros anticuerpos provocados por las células T cebadas atacan las células mioideas cercanas que expresan los AChR plegados y activan el complemento con la posterior liberación de complejos inmunes contra AChR. Estos complejos inmunes AChR a su vez activan las células presentadoras de antígenos profesionales que impulsan la activación adicional de CD4 autorreactivo. Las células T conducen a una mayor activación y expansión de células B autorreactivas con maduración de afinidad de sus receptores de células B que conducen a la producción de anticuerpos anti-AChR tardíos de alta afinidad y a la posterior diversificación de epítopes. El proceso inflamatorio autoinmune intratímico en la MG de inicio temprano, parece autoperpetuarse probablemente debido a células T reguladoras disfuncionales que se han descrito en el timo y sangre; aparentemente, el proceso autoinmune que se inicia en el timo puede diseminarse posteriormente al tejido linfático periférico, donde los complejos inmunes AChR derivados del músculo esquelético en los ganglios linfáticos regionales y las células T reguladoras funcionalmente defectuosas pueden contribuir al mantenimiento del MG. El 10-15% de los pacientes con MG tienen un timoma y alrededor del 30% de los pacientes con timoma tienen MG asociada a timoma. Debido a estos cambios el timo exhibe cambios patológicos en la mayoría de los pacientes con anticuerpos AChR, que parecen ser de importancia central para el deterioro de la tolerancia central y periférica y el inicio de inmunopatogenia de la MG. Sin embargo, el timoma y otras patologías tímicas se asocian raramente con el anticuerpo contra receptor MuSK, y los datos sobre las alteraciones del timo en el anticuerpo MG de agrina aún no se han descrito. (2)

La timectomía se considera un procedimiento quirúrgico seguro para pacientes con MG hoy en día. La mortalidad perioperatoria reportada fue de 1%. Las morbilidades como la insuficiencia respiratoria (6% -33%), las infecciones pulmonares (10% - 15%), las infecciones de heridas (1% -7%) y la lesión de nervio frénico o recurrente (0-4.5%) han disminuido en los últimos años.(6) La timectomía que se pueden realizar en el contexto de una MG controlada con ciertas características especiales que a largo plazo ha demostrado un efecto clínico positivo, como menores crisis miastenia posteriores, con mejor calidad de vida de manera individualizada.(2) Tiene un abordaje quirúrgico en el cual existe la mayor resección posible para el tejido tímico ectópico, en los tejidos adiposos mediastínicos y cervicales; sin dañar la laringe recurrente, el vago izquierdo y los nervios frénicos.(7)

Por otro lado, el beneficio de la timectomía se ha demostrado que varía según, inicio de enfermedad, presencia de anticuerpos, tiempo de intervención, duración de la enfermedad, o edad del paciente. Sin embargo, en caso de timoma la indicación de timectomía existe independiente de la presencia de severidad de síntomas u otras condiciones autoinmunes.(2) En relación a pacientes sin timoma, también existe información que la timectomía mejora en la debilidad miasténica y reduce un tercio

de la dosis de corticosteroides dentro de los 12 meses posteriores a la timectomía.(8) Se ha encontrado beneficios en pacientes de 15 a 50 años de edad con MG generalizada asociada con anticuerpos anti acetilcolina sin timoma, luego de uno a dos años de inicio de la enfermedad. (7)

En un estudio retrospectivo, el curso clínico de pacientes MG con timo atrófico después de timectomía fue mejor que los de hiperplasia tímica o timoma, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la comparación de la dosis media de corticoides entre los 3 grupos de estudio en cada punto de tiempo.(9)

Una revisión sistemática donde se comparan los resultados a largo plazo en grupos de pacientes con solo con terapia médica y otros con timectomía para MG generalizada, se encuentra tasas de remisión varían desde 10% a 53.9% con timectomía (en 27 estudios) y de 6.1% a 34% con tratamiento médico (en 26 estudios), donde se sugiere que la timectomía es superior al tratamiento conservador con medicación, en remisión a largo plazo en MG generalizada.(10)

En otra revisión sistemática de 16 estudios controlados no aleatorizados encontró un aumento en las tasas de supervivencia, remisión y mejoría en pacientes con MG sin timoma, timectomizados en comparación con pacientes no timectomizados; en los subgrupos mostraron que los pacientes con MG generalizada de moderada a grave se beneficiarían más de la timectomía.(6)

En un último ensayo, en pacientes con MG sin timoma, en la primera fase se encontró un estado clínico mejorado; que se valoró según escalas cuantitativas de MG; en el grupo de timectomía que en el grupo de solo prednisona. En la segunda fase a dosis promedio de prednisona ponderada en el tiempo fue significativamente menor en el grupo de timectomía, el seguimiento se hizo hasta el mes 36.(11)

En Eslovaquia, una revisión retrospectiva se encontró varios factores pronósticos importantes, que influyeron en la remisión clínica y farmacológica. En el análisis en conjunto de los pacientes en función a la edad media respecto a la remisión clínica, se encontró que el factor pronóstico beneficioso era la edad inferior a 30.(12)

En México, en un estudio de casos y controles se hizo un seguimiento a 132 pacientes a lo largo de tres años luego de la timectomía donde no se excluyeron pacientes con timoma; 91 pacientes tuvieron buena respuesta incluyendo mejoría de síntomas y remisión de MG.(13)

En Brasil dos grupos de pacientes fueron evaluados evolutivamente para ver el comportamiento de la timectomía, incluyendo pacientes con timoma, en comparación a terapia médica, encontrándose hallazgos similares al final del seguimiento, haciendo un análisis individual los mejores resultados fueron observados en pacientes precozmente timectomizados.(14)

En el Perú una serie corta de casos clínicos se reportó el 46% de mejoría en pacientes con timectomía con un seguimiento de 5 años post cirugía; con mejoría

clínica mayor en los pacientes intervenidos. En el hospital Dos de Mayo reportaron mejor evolución clínica en casi la mitad de un grupo de timectomizados; al año de seguimiento, cuatro casos se encontró mejoría clínica con disminución de dosis de corticoides.(15)

La edad apropiada para la cirugía, el estadio en el que se realizará la cirugía durante el curso de la enfermedad, el tipo de abordaje quirúrgico, el papel de la timectomía en la MG ocular, la MG seronegativa y los casos de MG asociados a anticuerpos MuSK aún no está claro son algunas preguntas a responder.(7)

A pesar de los hallazgos y literatura mundial sobre la efectividad de esta intervención en ciertos grupos de Miastenia aún no se ha descrito el comportamiento de esta intervención en nuestra población; sobre todo porque como enfermedad crónica, su desarrollo clínico implica menoscabo en actividades de vida diaria conllevando altas tasas de descanso médico. Por lo cual es importante establecer el rol de la timectomía en pacientes sin timoma que reciben terapia convencional corticoide en el control de MG a fin de que esta intervención tenga un impacto positivo sobre el tratamiento y los costos de la atención médica.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Estimar la efectividad de la Timectomía según crisis miasténicas y dosis de corticoides en pacientes adultos con miastenia Gravis generalizada en tratamiento médico en el lapso de dos años en el HNERM periodo 2007 - 2015

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Estimar la disminución de crisis en pacientes timectomizados versus lo no timectomizados
- Determinar la asociación entre la disminución de dosis de corticoides en pacientes timectomizados comparados con pacientes sin timectomía.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### Diseño del estudio:

Observacional, Longitudinal, Cohorte Retrospectiva

### Población:

- Todos los pacientes con Timectomía y diagnóstico de miastenia gravis en el periodo enero 2007 – diciembre 2017.

### Criterios de inclusión

- Pacientes > 18 años, diagnóstico de MG confirmado con TEST estimulación repetitiva positivo, los pacientes deben estar tomando prednisona como parte de terapia.

### Criterios de exclusión

- Pacientes con timoma
- Contraindicaciones de los corticoides o efectos adversos de los mismos, pacientes embarazadas; otras enfermedades autoinmunes.

### DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

Variable	Indicador	Categorías	Criterios de medición de las categorías	Tipo	Escala de medición
Corticoides: Dosis de prednisona utilizada en terapia de MG.	mg/día	Ninguna	Ninguna	Numérica, Cuantitativa continua	Cuantitativa
Crisis Miasténicas: Cantidad de crisis que haga después de la Timectomía	Intubación Endotraqueal	Ninguna	Número de veces	Numérica	Cuantitativa
Genero	Genero	Masculino Femenino	Sexo	Catagórica	Nominal
Edad	Años	Ninguna	Ninguno	Numérica	Cuantitativa
Hipertensión	PA > 140/90	Si No	Presencia o Ausencia	Catagórica	Nominal
IMC	IMC	<28 >28 Desconocido		Catagórica	Nominal
Estado Osserman	Estado	STAGE: I. IIA STAGE: IIB STAGE: III – IV		Catagórica	Ordinal
Síntomas Bulbares	Presencia	SI No	Presencia Ausencia	Catagórica	Nominal
Timo Macro	Características AP	Timoma Atrofia	Nominal	Catagórica Politómica	Nominal

		Hiperplasia Otro			
Histología Timo	Histología	Benigna disease Microthymoma/A/AB/ B1 B2/B2– B3/B3/C		Categorica Politomica	Nominal
Terapia Inmunosupresora		SI NO		categorica Dicotomica	Cualitativa
Enfermedades del SNC		SI NO		Nominal (Dicotomica)	Cualitativa

#### Procedimientos y Técnicas:

La timectomía en pacientes sin timoma mayores de 18 años de edad con MG generalizada, MG ocular con o sin anticuerpos que formaran parte del grupo intervención, por otro lado, aquellos no intervenidos con las mismas características formaran el grupo de control, se evaluara la dosis de corticoides recibidos en el transcurso del tiempo según evaluaciones en consultorios externos de Neurología, se verificara en la historia clínica la cantidad de crisis desarrolladas en ambos grupos. Se realizará búsqueda de información en base de datos estadística con: 1° Diagnóstico de Miastenia Gravis, 2° Base de datos Anatomía Patológica palabra TIMO, se recolectan datos de historias clínicas de archivo de HNERM, se llena formato de Excel elaborado. Se llevará un control de calidad de los datos, se realizará doble digitación de las variables del estudio a fin de evitar errores de ingreso de los datos. Se valorarán la consistencia de valores atípicos y aberrantes.

Las variables numéricas se presentarán como medias y desviación estándar o como medianas con rango intercuartílicos, dependiendo de la simetría de la distribución. Para las variables categóricas se usarán frecuencias y porcentajes. Las comparaciones entre variables numéricas se llevarán a cabo utilizando T de Student o la U de Mann-Whitney, según corresponda. En las comparaciones entre variables categóricas se utilizará la prueba Chi cuadrado. Para valorar la hipótesis de trabajo se construirán modelos lineales generalizados de la familia Poisson con errores estándares robustos. Se construirán modelos multivariados por separado según la valoración de crisis miasténica y utilización de corticoides. Las variables confusoras serán ingresadas a los modelos multivariados utilizando un criterio epidemiológico. Se utilizarán los programas Excel para la construcción de la base de datos y el paquete STATA versión 14 para el análisis de los datos

Aspectos éticos del estudio:

Los datos extraídos de las historias clínicas serán sin identificadores a fin de guardar la confidencialidad de los participantes. El protocolo será sometido al comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(26):2570–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMr1602678>
2. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016;263(8):1473–94.
3. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(10):1023–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)
4. Chaudhuri A, Behan PO. Review Myasthenic crisis. 2009;(December 2008):97–107.
5. Do JR, Do MEF, Long B, Koyfman A. Clinical Review. *J Emerg Med* [Internet]. 2017;(June):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.06.009>
6. Luo Y, Pan D ji, Chen F fei, Zhu M hui, Wang J, Zhang M. Effectiveness of thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis: a systematic review. *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci*. 2014;34(6):942–9.
7. Aydin Y, Ulas AB, Mutlu V, Colak A, Eroglu A. Thymectomy in Myasthenia Gravis. *Eurasian J Med* [Internet]. 2017;49(1):48–52. Available from: <http://www.eajm.org/eng/makale/2939/204/Full-Text>
8. Cea G, Benatar M, Rj V, Ra S, Cea G, Benatar M, et al. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis ( Review ) Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. 2013;(10):2–4.
9. Nakahara K, Nakane S, Nakajima M, Yamashita S, Mori T, Ando Y. Effect of thymectomy for thymic atrophy in myasthenia gravis: A retrospective study on 93 patients. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2017;305:182–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.01.005>
10. Taioli E, Paschal PK, Liu B, Kaufman AJ, Flores RM. Comparison of Conservative Treatment and Thymectomy on Myasthenia Gravis Outcome. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2016;102(6):1805–13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497516311201>
11. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo H-C, Marx A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(6):511–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602489>
12. Bak V, Spalek P, Rajcok M, Danihel L. Importance of thymectomy and prognostic factors in the complex treatment of myasthenia gravis. *Bratislava Med J*. 2016;117(4):195–200.

13. Tellez-Zenteno J, Remes-Troche G, Garcia-Ramos G. Prognostic Factors of Thymectomy in Patients with Myasthenia Gravis A Cohort of 132 Patients. *Annals New York Academy Sciences* 2003 p. 491–3.
14. Lamartine J, Marchiori P, Zambon A. Tratamiento Conservador e Tímectomia Na Miastenia Grave. In: *ARQ NEURO-PSIQUIATRIA (SAO PAULO)*. 2nd ed. Sao Paulo; 1986. p. 119–30.
15. Vasquez J, Mosqueira M, Guido H, Peña L, Rojas J. Tímectomía como tratamiento de miastenia gravis. Experiencia en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú. *Rev Med Hered [Internet]*. 2006;17(4):250–3. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v17n4/v17n4cc2.pdf>

## PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Actividad	Subactividad (% correspondiente a actividad)	Tareas	Oct 2017				Nov 2017				Dic 2017				Marzo 2017			
1	a (50%)	I																
	b (50%)	li	x															
		lii		x														
		liv					x											
2	c (10%)	V					X											
	d (30%)	Vi						x										
	e (60%)	vii							x	X								
		viii									x	x	x	x				
3	f (100%)	lx														x	x	x