

2 - ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONOSTICO QUE INFLUYEN SOBRE EL TIMOMA Y SOBRE LA MIASTENIA GRAVIS.

Una vez que se ha obtenido una visión global del comportamiento del Timoma y de la Miastenia Gravis, mediante el análisis descriptivo de la información disponible, el objetivo de este trabajo ha sido evaluar los factores pronóstico, que podían influir en los pacientes que presentan un Timoma y una Miastenia Gravis asociados. Para ello se han considerado tres bloques de información: *General, Timoma y Miastenia Gravis*.

En la tabla 53 a, 53 b y 53 c se exponen los pasos realizados en cada bloque de información para el estudio de los factores pronóstico que podían influir en los pacientes afectados de Timoma y Miastenia Gravis.

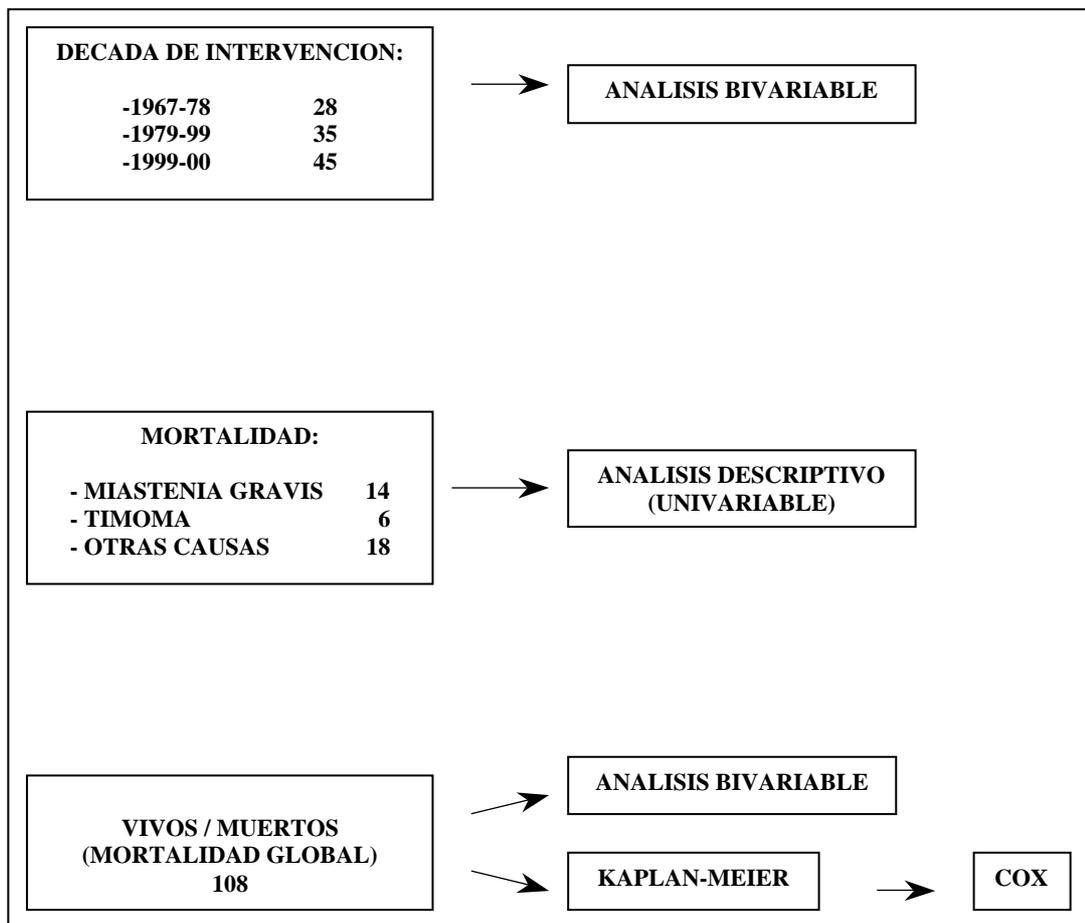


Tabla 53 a. Análisis del bloque de información general.

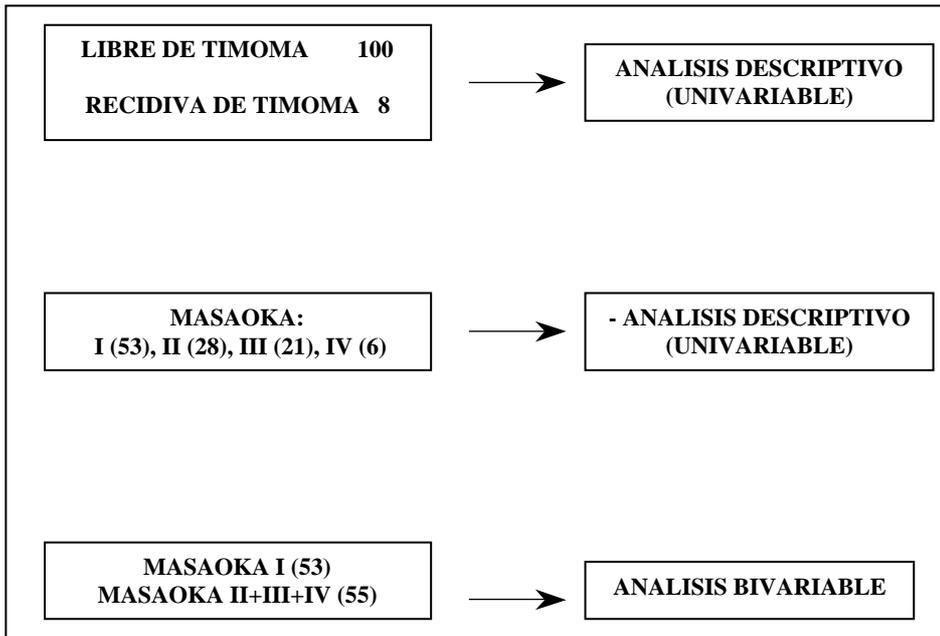


Tabla 53 b. Análisis del bloque de información timoma.

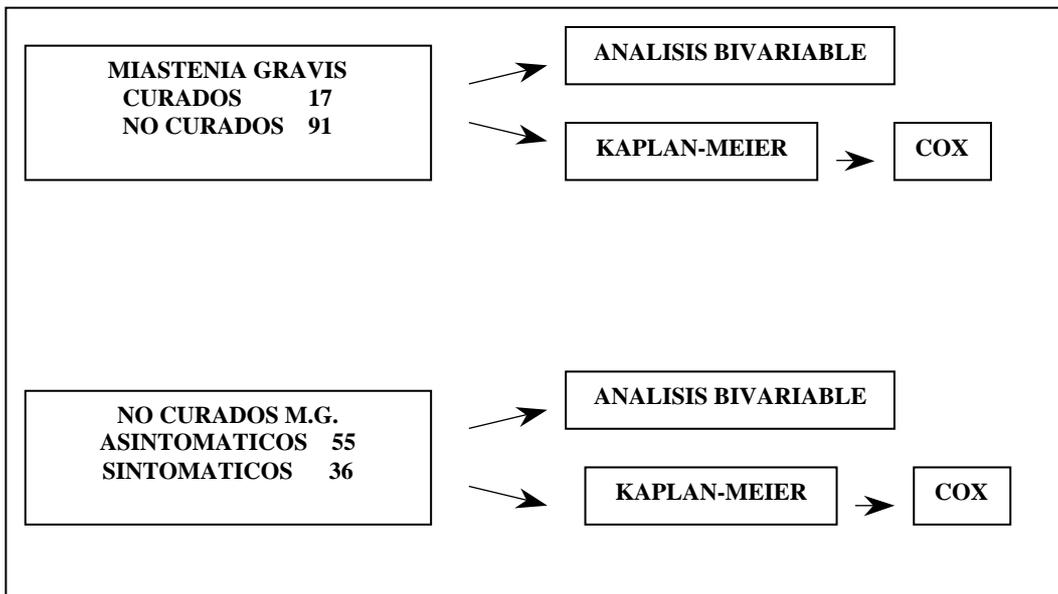


Tabla 53 c. Análisis del bloque de información Miastenia Gravis.

2.1. - ESTUDIO GENERAL.

2.1.1. – Década de intervención

Al tratarse de una serie histórica de más de treinta años de evolución, las técnicas de diagnóstico y tratamiento han ido cambiando. Por este motivo, se ha realizado un análisis bivariable agrupando los pacientes según la década en la que fueron tratados, con el fin de analizar si los parámetros asociados a la evolución del Timoma y la Miastenia Gravis han variado según el momento de tratamiento.

La primera década comprende entre 1967 y 1978 con 28 (26%) pacientes, la segunda década entre 1979 y 1989 con 35 (32.4%) pacientes y la tercera década se establece entre 1990 y 2000 con 45 (41.6%) pacientes.

2.1.1.1. – Características epidemiológicas.

Comparando el sexo y la edad entre las tres décadas de tratamiento, no se han encontrado diferencias significativas en la distribución de dichos parámetros, sin embargo si se han encontrado diferencias significativas en el tamaño de los timomas a medida que pasan los años de funcionamiento de la unidad. Tabla 54.

	1967-1978 (n=28)	1979-1989 (n=35)	1990-2000 (n=45)	p
Edad (media/DE)	48/15	50/15	51/16	NS
Sexo (mujer/hombre)	13/15	22/13	24/21	NS
Tamaño del timoma (media/DE)	5.04/2.89	4.69/3.71	7.64/6.96	< 0.05(*)

* Diferencias significativas.

Tabla 54. Características epidemiológicas según la década de intervención.

2.1.1.2. – Características preoperatorias generales.

Analizando el motivo de consulta a la unidad, se han observado diferencias significativas en las diferentes décadas. Al inicio los pacientes eran diagnosticados en la unidad. Posteriormente eran remitidos al equipo con diagnósticos ya hechos. Tabla 55.

MOTIVO DE CONSULTA	1967-1978 (n=28)	1979-1989 (n=35)	1990-2000 (n=45)	p
Fatiga fácil	18	10	1	< 0.05(*)
Miastenia Gravis	1	5	10	< 0.05(*)
Miastenia Gravis y Timoma	9	20	34	< 0.05(*)

* Diferencias significativas.

Tabla 55. Motivo de consulta a la Unidad de Miastenia Gravis.

En el estudio de los síntomas de la Miastenia Gravis, se evidencia que la clasificación clínica de Osserman no refleja diferencias significativas en cuanto al grado clínico de afectación miasténica, según la década en la que se trató al paciente, aunque si se observa que en las tres décadas la mayoría de los pacientes se sitúan en grados elevados de Osserman. Tabla 56.

GRADO DE OSSERMAN	1967-1978 (n=28)	1979-1989 (n=35)	1990-2000 (n=45)	p
I	2	3	8	NS
IIa	1	4	3	NS
IIb	11	18	23	NS
III	14	10	11	NS

Tabla 56. Clasificación de Osserman según la década de tratamiento.

Los síntomas relacionados con el timoma tampoco presentan diferencias estadísticamente significativas, en función de la década en la que se diagnosticó el timoma. Se han encontrado diferencias significativas entre las primeras y últimas décadas en lo que se refiere a la positividad diagnóstica de las pruebas radiológicas de tórax. La distribución de los síntomas relacionados con el timoma, así como de las pruebas complementarias realizadas para el diagnóstico se expresa en la tabla 57.

	1967-1978 (n=28)	1979-1989 (n=35)	1990-2000 (n=45)	p
Síntomas relacionados con el timoma	2	2	10	NS
Sospecha de timoma por Tomografía computerizada de tórax	7	29	45	< 0.05(*)
Sospecha de timoma por Rx de tórax	21	10	22	< 0.05(*)

* Diferencias significativas.

Tabla 57. Distribución de los síntomas de timoma y pruebas complementarias por década.

Las diferentes preparaciones para la intervención también han variado a lo largo de la evolución de la unidad de Miastenia Gravis. En la primera década, se han utilizado sobre todo los anticolinesterásicos, y en las décadas posteriores se han usado fundamentalmente los corticoides y las inmunoglobulinas endovenosas. Estas diferencias han sido significativas y quedan expresadas en la tabla 58.

	1967-1978 (n=28)	1979-1989 (n=35)	1990-2000 (n=45)	p
Anticolinesterásicos en preparación de intervención	25	23	8	< 0.05(*)
Corticoides en preparación de intervención	11	27	34	< 0.05(*)
S7IgG en preparación de intervención	0	4	28	< 0.05(*)

* Diferencias significativas.

Tabla 58. Preparaciones para la intervención según la década de tratamiento.

2.1.1.3. – Tratamiento quirúrgico.

La indicación de una timectomía total o de una timectomía ampliada ha mostrado diferencias significativas según la década de intervención, al observarse una mayor práctica de timectomía ampliada en las últimas décadas de la unidad. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las diferentes décadas cuando se estudian las complicaciones postoperatorias, las lesiones operatorias o el grado de invasión macroscópica tumoral observado en el acto quirúrgico. Tabla 59.

	1967-1978 (n=28)	1979-1989 (n=35)	1990-2000 (n=45)	p
Timectomía total	22	14	4	< 0.05(*)
Complicaciones postoperatorias	10	8	9	NS
Lesiones operatorias	10	15	22	NS
Invasión macroscópica tumoral	9	14	23	NS

* Diferencias significativas.

Tabla 59. Características del tratamiento quirúrgico según la década.

2.1.1.4. – Complicaciones postoperatorias.

El grupo de pacientes intervenidos en la primera década mostró diferencias significativas respecto a los grupos intervenidos en décadas posteriores, al presentar mayor número de pacientes con crisis miasténica postoperatoria. También se han detectado diferencias significativas entre las diferentes décadas, en lo que se refiere al número de intubaciones o traqueotomías en el postoperatorio. La necesidad de UCI postoperatoria también ha variado de forma significativa en las diferentes décadas de actividad de la unidad. Tabla 60.

	1967-1978 (n=28)	1979-1989 (n=35)	1990-2000 (n=45)	p
Crisis miasténicas postoperatorias	19	11	14	< 0.05(*)
Intubaciones postoperatorias	14	7	10	< 0.05(*)
Traqueotomías postoperatorias	8	3	1	< 0.05(*)
UCI postoperatoria	28	34	34	< 0.05(*)

* Diferencias significativas.

Tabla 60. Complicaciones postoperatorias según la década de tratamiento.

2.1.1.5. – Examen anatómo-patológico.

Se ha estudiado la clasificación clínico-patológica de Masaoka y no se han observado diferencias significativas en las diferentes décadas. Tampoco la clasificación histológica de Bernatz ha mostrado diferencias. En lo que respecta a la clasificación histológica de Müller-Hermelink, se ha detectado que el carcinoma tímico bien diferenciado (tipo 5 de la clasificación) se ha presentado con mayor frecuencia en la última década de actividad de la unidad y esta diferencia ha resultado tener una significación estadística. La distribución de la clasificación de Masaoka en las diferentes décadas, así como la correlación entre los diferentes tipos histológicos de la clasificación de Müller-Hermelink y la década de tratamiento se expresan en la Tabla 61.

		1967-1978 (n=28)	1979-1989 (n=35)	1990-2000 (n=45)	P
	MASAOKA I	17	20	16	NS
MÜLLER-HERMELINK	1	0	2	9	
	2	4	7	6	
	3	11	8	6	
	4	13	17	18	
	5	0	1	6	< 0.05(*)

* Diferencias significativas.

Tabla 61. Examen anatómo-patológico según la década.

2.1.1.6. – Exitus.

El estudio de la mortalidad en las diferentes décadas de tratamiento se resume en la Tabla 62. Se han contabilizado más fallecimientos en la primera década de funcionamiento de la unidad, observándose una disminución en la segunda y tercera década. Estas diferencias han resultado tener significación estadística.

	1967-1978 (n=28)	1979-1989 (n=35)	1990-2000 (n=45)	P
EXITUS	15	13	10	<0.05(*)
MG	7	4	3	
TIMOMA	1	1	4	
OTROS	7	8	3	

* Diferencias significativas.

Tabla 62. Mortalidad distribuida por décadas.

2.1.1.7. - Estado de la Miastenia Gravis.

El estado clínico de los pacientes en lo que respecta a la Miastenia Gravis ha demostrado que la mayoría de los pacientes que están en remisión de la enfermedad (curados), son los que se trataron en la primera década. Los pacientes que están asintomáticos con medicación son, sobre todo, los tratados en las últimas décadas de la unidad. Los pacientes sintomáticos con altas dosis de medicación pertenecen sobre todo a las primeras décadas. Todos estos datos tienen una significación estadística y se muestran en la tabla 63.

ESTADO DE LA MIASTENIA GRAVIS	1967-1978 (n=28)	1979-1989 (n=35)	1990-2000 (n=45)	p
Remisión (Curado)	9	5	3	< 0.05(*)
No curado asintomático	6	20	29	< 0.05(*)
No curado sintomático	13	10	13	< 0.05(*)

* Diferencias significativas.

Tabla 63. Estado de la Miastenia Gravis según la década.

Cuando se ha desglosado a los pacientes tratados en intervalos de cinco años, se ha observado que en los tratados en los primeros lustros de funcionamiento de la unidad la cifra de remisiones es mayor que entre los que se han tratado de manera más reciente. Tabla 64.

	1967-1971 (N=8)	1972-1976 (N=9)	1977-1981 (N=20)	1982-1986 (N=15)	1987-1991 (N=20)	1992-1996 (N=22)	1997-2000 (N=14)
REMISION	4 (50%)	2 (22.2%)	5 (25%)	2 (13.3%)	3 (15%)	1 (4.5%)	0

Tabla 64.

2.1.2. – Análisis de la mortalidad – Timoma, Miastenia Gravis y otras causas-

Unicamente se ha podido estudiar la mortalidad desde un punto de vista descriptivo univariable, dado el escaso número de pacientes en cada grupo (Timoma 6 pacientes, Miastenia Gravis 14 pacientes, otras causas 18 pacientes).

2.1.2.1. - Características epidemiológicas.

La edad media ha sido de 40 años para los pacientes fallecidos de timoma, 55 años para los fallecidos de Miastenia Gravis y 60 años para los fallecidos de otras causas. La distribución por sexos (hombre / mujer) ha sido de 3 / 3 para los fallecidos por el timoma, 5 / 9 para los fallecidos por la Miastenia Gravis y 9 / 9 para los fallecidos por otras causas. El tamaño medio del timoma ha mostrado ser de 12.6 cm para el timoma, 7.31 cm para la Miastenia Gravis y 4.89 cm para los fallecidos por otras causas. Estos datos se muestran en la Tabla 65.

	TIMOMA (n= 6)	MIASTENIA GRAVIS (n= 14)	OTRAS CAUSAS (n= 18)
Edad (media / DE)	40 / 13	55 / 18	60 / 16
Sexo (hombres/mujeres)	3 / 3	5 / 9	9 / 9
Tamaño del Timoma (media / DE)	12.67 / 12	7.31 / 8	4.89 / 3

Tabla 65. Características epidemiológicas según causa de fallecimiento.

2.1.2.2. – Características preoperatorias generales.

Las características clínicas de la enfermedad miasténica en los tres grupos de mortalidad se muestran mediante el análisis de la clasificación de Osserman. Se ha observado que en los tres grupos diferentes de mortalidad los grados de Osserman son elevados. Se expresa en la Tabla 66.

CLASIFICACION DE OSSERMAN	TIMOMA (n= 6)	MIASTENIA GRAVIS (n= 14)	OTRAS CAUSAS (n= 18)
I	1 (16.7%)	1 (7.1%)	0
IIa	1 (16.7%)	0	0
IIb	2 (33.3%)	5 (35.7%)	11 (61.1%)
III	2 (33.3%)	8 (57.1%)	7 (38.9%)

Tabla 66. Grados de Osserman según causa de fallecimiento.

Los síntomas relacionados con el timoma se han presentado en 2 (33.3%) de los pacientes que murieron por el timoma, en 2 (14.3%) de los pacientes que fallecieron por Miastenia Gravis y en 2 (11.1%) de los pacientes que murieron por otras causas. Estos datos junto con los porcentajes de positividad diagnóstica de las pruebas complementarias radiológicas de tórax (Tomografía axial computerizada de tórax y radiología simple de tórax) se muestran en la tabla 67.

	TIMOMA (n= 6)	MIASTENIA GRAVIS (n= 14)	OTRAS CAUSAS (n= 18)
Síntomas relacionados con el timoma	2 (33.3%)	2 (14.3%)	2 (11.1%)
TAC de tórax (casos con hallazgo de timoma)	5 (83.3%)	7 (50%)	11 (61.1%)
Rx. de tórax (casos con hallazgo de timoma)	5 (83.3%)	7 (50%)	9 (50%)

Tabla 67. Síntomas de timoma y resultado de pruebas complementarias según causa de fallecimiento.

2.1.2.3. – Tratamiento quirúrgico.

En todos los pacientes que murieron de timoma, excepto en uno, se ha realizado como tratamiento quirúrgico una timectomía ampliada. La invasión macroscópica tumoral en el acto operatorio se ha observado en 4 (66.7%) pacientes de los fallecidos por timoma, en 9 (64.3%) de los fallecidos por Miastenia Gravis y en 4 (22.2%) de los fallecidos por otras causas. Lesiones operatorias se han constatado en los 6 (100%) pacientes muertos por timoma, en 7 (50%) de los muertos por Miastenia Gravis y en 6 (33.3%) de los muertos por otras causas. Tabla 68.

	TIMOMA (n= 6)	MIASTENIA GRAVIS (n= 14)	OTRAS CAUSAS (n= 18)
Timectomía ampliada	5 (83.3 %)	7 (50%)	10 (55.6%)
Invasión macroscópica tumoral	4 (66.7%)	9 (64.3%)	4 (22.2%)
Lesiones operatorias	6 (100%)	7 (50%)	6 (33.3%)

Tabla 68. Tratamiento quirúrgico según la causa de fallecimiento.

2.1.2.4. – Complicaciones postoperatorias.

El porcentaje de complicaciones postoperatorias en los diferentes grupos de fallecimiento se ha distribuido como 3 (50%) casos entre los pacientes fallecidos por timoma, 7 (50%) casos entre los fallecidos por Miastenia Gravis y 2 (11.1%) casos entre los fallecidos por otras causas.

La aparición de crisis miasténicas en el postoperatorio, la necesidad de intubación en el postoperatorio y la traqueotomía en el postoperatorio según los diferentes grupos de mortalidad se desglosan en la tabla 69.

	TIMOMA (n= 6)	MIASTENIA GRAVIS (n= 14)	OTRAS CAUSAS (n= 18)
Complicaciones postoperatorias	3 (50%)	7 (50%)	2 (11.1%)
Crisis miasténica postop.	2 (33.3%)	10 (71.4%)	10 (55.6%)
Intubación postop.	2 (40%)	7 (50%)	6 (33.3%)
Traqueotomía postop.	1 (20%)	6 (42.9%)	2 (11.1%)

Tabla 69. Complicaciones postoperatorias según la causa de fallecimiento.

2.1.2.5. – Examen anatómico-patológico.

Se han analizado la clasificación clínico-patológica de Masaoka, la clasificación histológica de Bernatz y la clasificación histológica de Müller-Hermelink, y la correlación de los diferentes tipos de cada clasificación con los tres grupos de mortalidad. Los resultados del análisis de esta correlación se exponen en la tabla 70.

		TIMOMA (n= 6)	MIASTENIA GRAVIS (n= 14)	OTRAS CAUSAS (n= 18)
MASAOKA	1	2 (33.3%)	7 (50%)	12 (66.7%)
	2	0	4 (28.6%)	5 (27.8%)
	3	1 (16.7%)	3 (21.4%)	1 (5.6%)
	4	3 (50%)	0	0
BERNATZ	1	1 (16.7%)	2 (14.3%)	1 (5.6%)
	2	3 (50%)	6 (42.9%)	3 (16.7%)
	3	2 (33.3%)	5 (35.7%)	14 (77.8%)
	4	0	1 (7.1%)	0
M-H	1	0	2 (14.3%)	1 (5.6%)
	2	0	2 (14.3%)	0
	3	1 (16.7%)	6 (42.9%)	5 (27.8%)
	4	3 (50%)	4 (28.6%)	11 (61.1%)
	5	2 (33.3%)	0	1 (5.6%)

Tabla 70. Examen anatómico-patológico según la causa de fallecimiento.

2.1.2.6. – Estado de la Miastenia Gravis.

Entre los pacientes que murieron de timoma no se ha encontrado ningún caso de remisión de la enfermedad miasténica. Es en el grupo de los pacientes que mueren de Miastenia Gravis, donde se ha observado que la mayoría de ellos están sintomáticos con altas dosis de medicación. El estado de la enfermedad miasténica se resume en la tabla 71.

ESTADO DE LA MIASTENIA GRAVIS	TIMOMA (n= 6)	MIASTENIA GRAVIS (n= 14)	OTRAS CAUSAS (n= 18)
Remisión (Curado)	0	1 (7.1%)	1 (5.6%)
No curado asintomático	4 (66.7%)	2 (14.3%)	10 (55.6%)
No curado sintomático	2 (33.3%)	11 (78.6%)	7 (38.9%)

Tabla 71. Estado de la Miastenia en los grupos de mortalidad.

2.1.3. – Análisis de la mortalidad global (vivos/fallecidos)

Se realiza primero un análisis bivariado, como una ampliación del estudio descriptivo pero con valor estadístico, y posteriormente un análisis de supervivencia, utilizando primero el método de Kaplan-Meier (test de log-rank) y finalmente el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

2.1.3.1. – Análisis bivariado de la mortalidad global

Para el análisis bivariado de la mortalidad global los 108 pacientes que constituyen el estudio se han dividido en dos grupos, por un lado el total de pacientes fallecidos al final del periodo de seguimiento que constituyen un número de 38, y por otro lado los pacientes vivos al final del periodo de seguimiento formado por 70 casos.

2.1.3.1.1. – Características epidemiológicas.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexos entre el grupo de pacientes muertos y el grupo de pacientes vivos. Comparando el tamaño del Timoma en el grupo de vivos y en el grupo de muertos tampoco se han observado diferencias significativas. Sin embargo, sí se ha observado diferencias significativas en lo que respecta a la edad de los pacientes de tal manera que la edad media de los pacientes fallecidos era superior a la de los pacientes vivos. Estos datos epidemiológicos se resumen en la tabla 72.

	EXITUS (n= 38)	NO EXITUS (n= 70)	p
Edad (media / DE)	55 /16	47 /14	<0.05 (*)
Sexo (hombres / mujeres)	17 / 21	32 / 38	NS
Tamaño del timoma en cm (media / DE)	7 / 7	5.55 / 3.83	NS

Tabla 72. Influencia de las características epidemiológicas en la mortalidad global.

2.1.3.1.2. Características preoperatorias generales.

El estado clínico de la Miastenia Gravis en el momento del diagnóstico, determinado por la clasificación de Osserman no ha mostrado diferencias significativas entre el grupo de vivos y el grupo de muertos. Tanto los pacientes vivos como los fallecidos han presentado altos grados de la clasificación. Tabla 73.

CLASIFICACION DE OSSERMAN	EXITUS (n= 38)	NO EXITUS (n= 70)	P
I	2(5.3%)	11(15.7%)	NS
IIa	1(2.6%)	7(10%)	NS
IIb	18(47.4%)	34(48.6%)	NS
III	17(44.7%)	18(25.7%)	NS

Tabla 73. Clasificación de Osserman y mortalidad global.

El número de pacientes que han tenido síntomas relacionados con el timoma, ha sido similar entre los pacientes fallecidos y los pacientes vivos. Se ha encontrado una espirometría alterada con mayor frecuencia en el grupo de los pacientes fallecidos, esta diferencia fué estadísticamente significativa. Tabla 74.

	EXITUS (n= 38)	NO EXITUS (n= 70)	P
Síntomas de Timoma	6 (15.8%)	8 (11.4%)	NS
Espirometría alterada	18 (48.6%)	13 (20.3%)	< 0.05(*)

* Diferencias significativas.

Tabla 74.

2.1.3.1.3. Complicaciones postoperatorias.

Las complicaciones observadas en el periodo postoperatorio se reflejan en la tabla 75. Se han observado diferencias significativas en la aparición de crisis miasténica entre los pacientes fallecidos y los pacientes vivos. También se han observado diferencias significativas en la necesidad de traqueotomía en el postoperatorio, esta diferencia no se ha observado en la necesidad de intubación en el postoperatorio.

	EXITUS (n= 38)	NO EXITUS (n= 70)	P
Crisis miasténica	22 (57.9%)	22 (31.4%)	< 0.05 (*)
Traqueotomía	9 (24.3%)	3 (4.3%)	< 0.05(*)
Intubación postop.	15 (40.5%)	16 (23.2%)	NS

* Diferencias significativas.

Tabla 75. Complicaciones postoperatorias y mortalidad global.

2.1.3.1.4. Estado de la Miastenia Gravis.

En lo que respecta al estado de la Miastenia Gravis también se han visto diferencias significativas, desde un punto de vista estadístico entre los pacientes fallecidos y los pacientes vivos. De tal forma que los pacientes sintomáticos con altas dosis de medicación han sido más numerosos entre los pacientes muertos. Tabla 76.

ESTADO DE LA MIASTENIA	EXITUS (n= 38)	NO EXITUS (n= 70)	P
Curado (Remisión)	2 (5.3%)	15 (21.4%)	< 0.05 (*)
No curado asintomático	16 (42.1%)	39 (55.7%)	< 0.05(*)
No curado sintomático	20 (52.6%)	16 (22.9%)	< 0.05 (*)

* Diferencias significativas.

Tabla 76. Estado de la Miastenia Gravis y mortalidad global.

2.1.3.2. – Análisis de supervivencia de la mortalidad global

Para el análisis de supervivencia de la mortalidad global (vivos / muertos) se utiliza en primer lugar el método de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas de supervivencia se hace mediante el test de log-rank. Finalmente las variables obtenidas con significación estadística mediante el método de Kaplan-Meier, se estudian utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox, el cual determina las variables que se comportan como factores pronóstico de forma independiente.

2.1.3.2.1. – Kaplan - Meier (test log-rank significativo)

Una vez aplicado el método de Kaplan-Meier aquellas que tienen un valor pronóstico (aunque no de forma independiente) han sido las siguientes:

- *Síntomas relacionados con el timoma.*
- *La espirometría alterada.*
- *La práctica de una traqueotomía en el postoperatorio.*
- *La edad.*
- *La clasificación de Müller-Hermelink, no ha sido estadísticamente significativa cuando se aplica el test de log-rank, pero si ha sido casi significativa (p=0.0558) por lo que se menciona en último lugar.*

Los resultados del Kaplan-Meier se expresan primero en la tabla 77. Posteriormente se exponen las gráficas de las variables significativas con el test de Kaplan-Meier (log-rank).

VARIABLE	P-VALOR LOG RANK TEST*
Sexo	0.733
Síntomas relacionados con el timoma	0.030
Espirometría alterada	0.010
Sospecha de timoma en Rx tórax	0.894
Invasión macroscópica tumoral	0.315
Tipo de timectomía	0.907
Lesiones operatorias	0.160
Complicaciones postoperatorias	0.469
Crisis miasténica en postoperatoria	0.813
Traqueotomía en postoperatopio	0.011
Clasificación de Masaoka	0.710
Clasificación de Bernatz	0.696
Clasificación de Müller-Hermelink	0.055
Clasificación de Osserman	0.121
Edad < 55 vs > 55 años	0.0005

* En negrita las variables que han tenido un valor de p significativo.

Tabla 77. Resultados del test de Kaplan-Meier en la mortalidad global.

- *Los síntomas relacionados con el timoma:* la influencia de la aparición de síntomas relacionados con el timoma en el hecho de tener más probabilidades de fallecer en el seguimiento, ha resultado estadísticamente significativa al aplicar el test de log-rank con una $p = 0.03$. Figura 17.

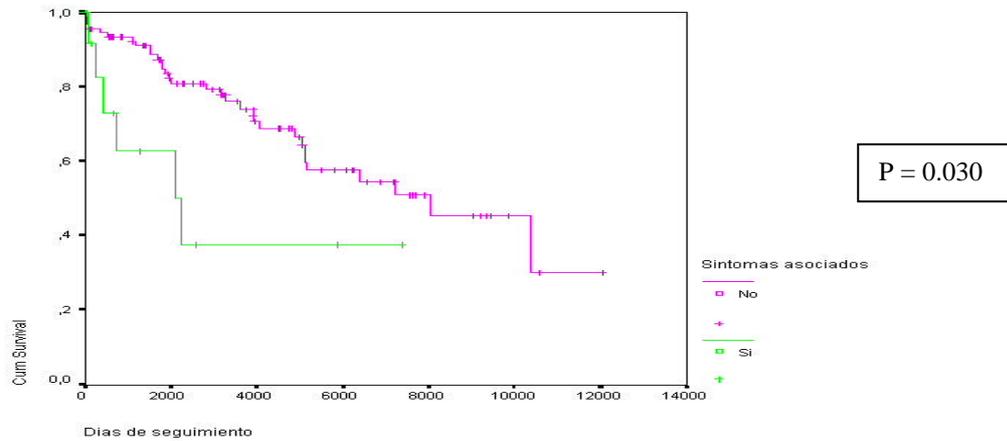


Figura 17. Influencia de los síntomas asociados al timoma en la mortalidad global.

- *La espirometría alterada:* los pacientes con espirometría normal al inicio tienen una menor mortalidad que los que la presentan una espirometría alterada. El test log-rank ha sido significativo y por tanto la variable tiene un valor pronóstico. Fig.18.

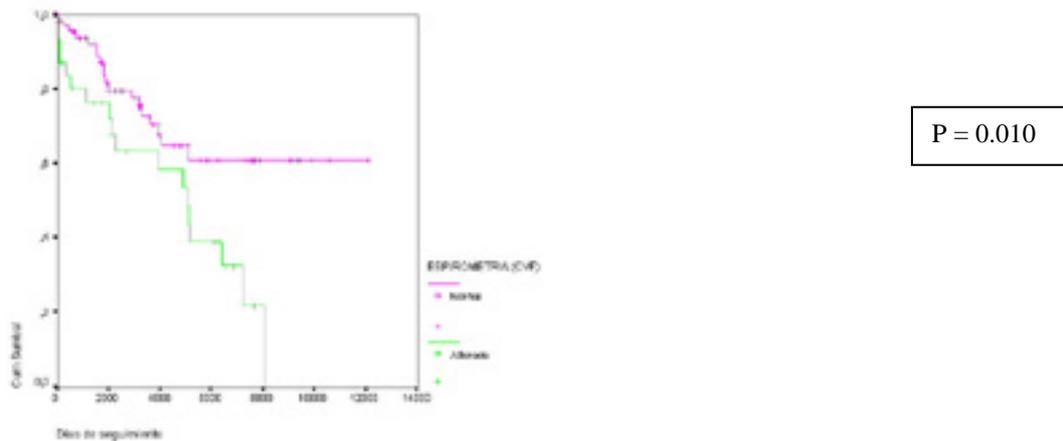


Figura 18. Influencia de la espirometría alterada en la mortalidad global.

- *La traqueotomía en el postoperatorio:* la práctica de una traqueotomía en el postoperatorio significa una complicación grave de la enfermedad miasténica. Esta complicación ha resultado tener un valor predictivo pronóstico al aplicarle el test de log-rank. Los pacientes a los cuales se les hizo una traqueotomía mueren más en el seguimiento. Figura 19.

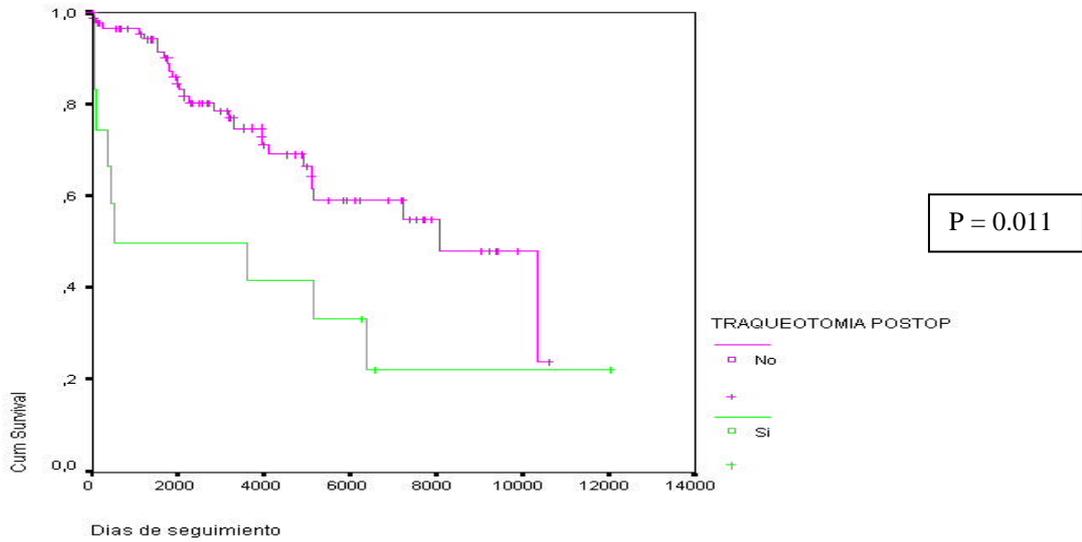


Figura 19. Influencia de la traqueotomía postoperatoria en la mortalidad global.

- *La edad:* La edad de afectación ha resultado ser un significativo factor pronóstico cuando se evalúa con el test de log-rank. Los pacientes mayores de 55 años tienen una mayor mortalidad en el seguimiento. Figura 20.

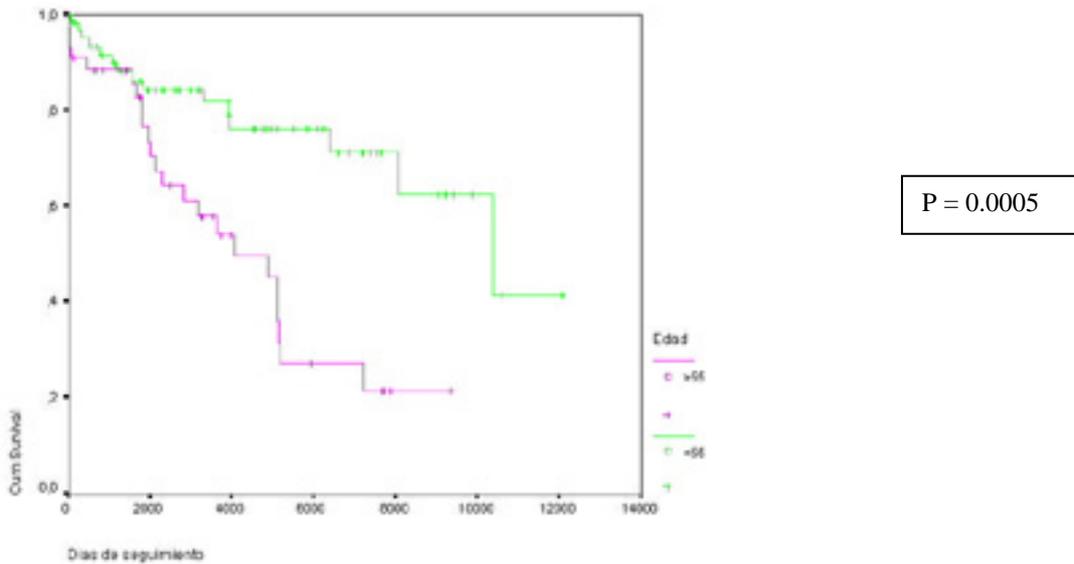


Figura 20. Influencia de la edad en la mortalidad global.

- *La clasificación de Müller-Hermelink*: esta clasificación no ha sido un factor pronóstico para la mortalidad. Sin embargo las diferencias en cuanto a la mortalidad de los diferentes grados histológicos han sido casi significativas (“borderline”). Por esto se expresan en la figura 21.

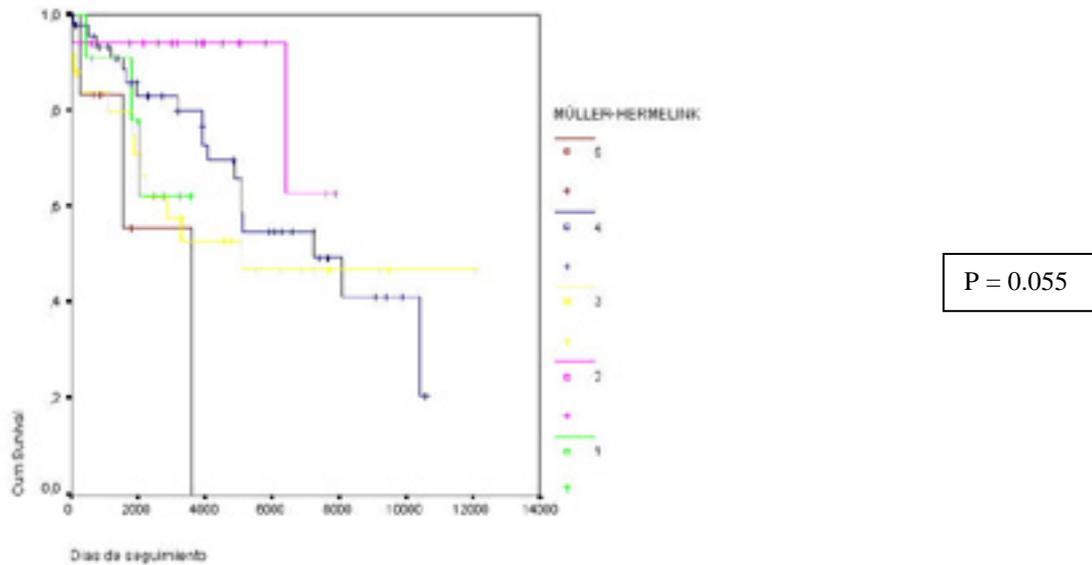


Figura 21. Influencia de la clasificación de Müller-Hermelink en la mortalidad global.

2.1.3.2.2. – Regresión de Cox

De todas las variables que con el test de log-rank se obtuvo un valor pronóstico, solo la edad y la traqueotomía resultaron tener un valor pronóstico independiente en cuanto a la mortalidad una vez analizadas con el modelo de riesgos proporcionales de Cox. En la tabla 78 se expresan estos resultados con el riesgo relativo, el intervalo de confianza y el valor de p.

VARIABLE INDEPENDIENTE	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)	P
Edad (>55 años)	4.13	(2.00 – 8.55)	0.0001(*)
Traqueotomía en el postoperatorio	3.40	(1.55 – 7.45)	0.0019(*)
Síntomas de tímoma	1.69	(0.58 – 4.91)	NS
Espirometría alterada	1.96	(0.93 – 4.13)	NS
Müller – H (1)	0.72	(0.11- 4.65)	NS
Müller – H (2)	0.24	(0.03- 1.90)	NS
Müller – H (3)	0.91	(0.19-4.37)	NS
Müller – H (4)	0.44	(0.08-2.22)	NS

*Diferencias significativas

Tabla 78. Factores pronóstico independientes para la mortalidad global.

2.2. – ESTUDIO DEL TIMOMA.

2.2.1. – Análisis descriptivo univariable del Timoma – libre de timoma / recidiva de Timoma

Del grupo total de pacientes al final del periodo de seguimiento 100 se encontraban libres de Timoma y 8 con recidiva o persistencia del tumor. Tabla 79.

Nº TOTAL DE PACIENTES	108
LIBRES DE TIMOMA	100
PERSISTENCIA DE TIMOMA	8

Tabla 79. Distribución de los pacientes libres de Timoma y no libres de Timoma.

2.2.1.1. - Características epidemiológicas.

La distribución por sexos fué de 46 hombres (46%) y 54 mujeres (54%) en el grupo de libres de Timoma. En el grupo de no libres de Timoma se contabilizaron 3 hombres (37.5%) y 5 mujeres (62.5%). La edad media del grupo de libres de Timoma fué de 50 años, en tanto que la edad media del grupo de no libres de Timoma fué de 42 años. El tamaño medio del Timoma inicial en la primera intervención en los pacientes en los cuales no ha recidivado fue de 5.69 cm. En los pacientes con Timoma recidivado el tamaño medio inicial del tumor fue de 10.63 cm. Tabla 80.

	Nº DE PACIENTES	SEXO	EDAD MEDIA	TAMAÑO MEDIO DEL TIMOMA EN LA 1ª INTERVENCIÓN
LIBRES DE TIMOMA	100	46 Hombres (46%) 54 Mujeres (54%)	50 años	5.69 cm.
PERSISTENCIA DE TIMOMA	8	3 Hombres (37.5%) 5 Mujeres (62.5%)	42 años	10.63 cm.
TOTAL	108			

Tabla 80. Características epidemiológicas.

2.2.1.2. - Características preoperatorias generales.

Analizando los datos clínicos preoperatorios, de los pacientes libres de timoma y con persistencia de timoma al final del periodo de seguimiento, en lo que se refiere a las manifestaciones clínicas miasténicas, se ha observado que la clasificación de Osserman en la mayoría de los pacientes de ambos grupos se ha caracterizado por grados elevados de afectación miasténica. Tabla 81.

CLASIFICACION DE OSSERMAN	LIBRES DE TIMOMA	PERSISTENCIA DE TIMOMA
I	12 (12%)	1 (12.5%)
IIa	7 (7%)	1 (12.5%)
IIb	48 (48%)	4 (50%)
III	33 (33%)	2 (25%)
TOTAL	100	8

Tabla 81. Clasificación clínica de Osserman (Libres de timoma-persistencia de timoma).

Los síntomas relacionados con el timoma como tumor se han observado en 11 (11%) de los pacientes que estaban libres de timoma al final del periodo de seguimiento, y en 3 (37.5%) de los pacientes que no estaban libres de timoma al final del periodo de seguimiento.

En cuanto a las exploraciones complementarias, hechas en el periodo preoperatorio con el objetivo de diagnosticar la presencia de timoma o no, se ha constatado que en los pacientes que estaban libres de timoma al final del periodo de seguimiento la Tomografía computerizada de tórax puso de manifiesto un timoma en 74 (74%) pacientes. Entre los pacientes que no estaban libres de timoma al final del seguimiento, la Tomografía computerizada de tórax puso de manifiesto la existencia de timoma en el periodo preoperatorio en 7 (87.5%) pacientes. La radiología simple de tórax fué sospechosa de timoma en 48 (48%) de los pacientes libres de timoma, y en 5 (62.5%) de los pacientes que al final del periodo de seguimiento no estaban libres de timoma. Tabla 82.

	LIBRES DE TIMOMA N= 100	NO LIBRES DE TIMOMA N= 8
SINTOMAS DE TIMOMA	11 (11%)	3 (37.5%)
TOMOGRAFIA COMP. DE TORAX POSITIVA	74 (74%)	7 (87.5%)
RADIOLOGIA SIMPLE DE TORAX POSITIVA	48 (48%)	5 (62.5%)

Tabla 82. Síntomas y estudios preoperatorios(Libres de timoma-persistencia de timoma).

2.2.1.3. Tratamiento quirúrgico.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, de los 100 pacientes que estaban libres de timoma al final del periodo de seguimiento a 39 (39%) se les había practicado una timentomía simple y a los 61 (61%) restantes una timentomía total. De los 8 pacientes en que persistía el timoma al final del seguimiento, solo a 1 (12.5%) se le había practicado una timentomía simple. Lesiones asociadas operatorias hubo en 39 (39%) de los 100 pacientes libres de timoma al final del seguimiento, y en los 8 (100%) que presentaban timoma al final del seguimiento. Se evidenció invasión macroscópica tumoral en el acto operatorio en 40 (40%) de los libres de timoma y en 6 (75%) de los que persistía el timoma al final del seguimiento. Tabla 83.

	LIBRES DE TIMOMA N = 100	NO LIBRES DE TIMOMA N = 8
TIMECTOMIA SIMPLE	39 (39%)	1 (12.5%)
LESIONES OPERATORIAS	39 (39%)	8 (100%)
INVASION TUMORAL	40 (40%)	6 (75%)

Tabla 83. Tratamiento quirúrgico (Libres de timoma-persistencia de timoma).

2.2.1.4. - Complicaciones postoperatorias.

Se han constatado complicaciones postoperatorias en 23 (23%) de los 100 pacientes libres de timoma al final del seguimiento, y en la mitad de los 8 pacientes en los que al final del seguimiento persistía el timoma. Así mismo, entre los pacientes libres de timoma en 41 (41%) apareció crisis miasténica postoperatoria, en 29 (29%) fue necesaria la intubación postoperatoria, en 11 (11%) hubo que realizar una traqueotomía y en 88 (88%) fue necesaria UCI en el postoperatorio. De los 8 pacientes con persistencia de timoma, en 3 (37.5%) se objetivó la aparición de una crisis miasténica postoperatoria, en 2 (28.6%) fue necesaria la intubación postoperatoria y solo en 1 (14.3%) caso se realizó la traqueotomía. En los 8 (100%) pacientes con persistencia del timoma fue necesaria la UCI en la primera intervención. Tabla 84.

	LIBRE DE TIMOMA N = 100	NO LIBRE DE TIMOMA N = 8
COMPLICACIONES POSTOP.	23 (23%)	4 (50%)
CRISIS MIASTENICA POSTOP.	41 (41%)	3 (37.5%)
INTUBACION POSTOP.	29 (29%)	2 (28.6%)
TRAQUEOTOMIA POSTOP.	11 (11%)	1 (14.3%)
UCI POSTOP.	88 (88%)	8 (100%)

Tabla 84. Complicaciones postoperatorias (Libres de timoma-persistencia de timoma).

2.2.1.5. - Exámen anatómo-patológico.

En lo que se refiere a la clasificación de Masaoka, se ha observado que la mayoría de los pacientes que no están libres de timoma al final del periodo de seguimiento, se corresponden con estadios elevados de invasividad al inicio de la enfermedad (grados altos de la clasificación). Entre los pacientes que si están libres de timoma al final del periodo de seguimiento, la mayoría se corresponden con estadios de baja invasividad cuando fueron clasificados al inicio de la enfermedad.

La distribución del resto de clasificaciones histológicas (Bernatz y Müller-Hermelink) junto con la clasificación de Masaoka y su correlación con estar libre de timoma o no se muestra en la tabla 85.

		LIBRE DE TIMOMA N = 100	NO LIBRE DE TIMOMA N = 8
MASAOKA	1	51 (51%)	2 (25%)
	2	28 (28%)	0
	3	18 (18%)	3 (37.5%)
	4	3 (3%)	3 (37.5%)
BERNATZ	1	12 (12%)	1 (12.5%)
	2	41 (41%)	5 (62.5%)
	3	44 (44%)	2 (25%)
	4	3 (3%)	0
MÜLLER-HERMELINK	1	11 (11%)	0
	2	16 (16%)	1 (12.5%)
	3	24 (24%)	1 (12.5%)
	4	45 (45%)	3 (37.5%)
	5	4 (4%)	3 (37.5%)

Tabla 85. Anatomía Patológica (Libres de timoma-persistencia de timoma).

2.2.1.6. - Exitus.

De todos los pacientes que estaban libres de timoma al final del seguimiento murieron 32 (32%). De estos la causa mayoritaria de muerte fué la Miastenia Gravis que se observó en 14 (14%) pacientes. Los 18 (18%) pacientes restantes murieron de otras causas.

Entre los pacientes que no estaban libres de timoma al final del seguimiento murieron 6 (75%) y la causa en todos ellos fué el propio timoma. Tabla 86.

CAUSA DE EXITUS	LIBRE DE TIMOMA N = 100	NO LIBRE DE TIMOMA N = 8
TIMOMA	0	6
MG	14	0
OTRAS	18	0
TOTAL	32 (32%)	6 (75%)

Tabla 86. Exitus (Libres de timoma-persistencia de timoma).

2.2.1.7. - Estado de la Miastenia Gravis.

El estado de la enfermedad miasténica en los pacientes que estaban libres de timoma se distribuyó de la siguiente forma: 17 (17%) pacientes estaban curados o en remisión, es decir, no presentaban ningún síntoma miasténico y no les era necesario tomar ninguna medicación, 50 (50%) pacientes estaban no curados asintomáticos, es decir, no presentaban síntomas miasténicos pero necesitaban tomar medicación y 33 (33%) pacientes estaban no curados sintomáticos, es decir, presentaban síntomas y necesitaban altas dosis de medicación.

Entre los pacientes que no estaban libres de timoma, el estado de la enfermedad miasténica se distribuyó de la siguiente manera: no se encontró ningún paciente en remisión o curado, 5 (62.5%) pacientes estaban no curados asintomáticos y 3 (37.5%) pacientes estaban no curados sintomáticos. Tabla 87.

ESTADO DE LA MIASTENIA	LIBRES DE TIMOMA	NO LIBRES DE TIMOMA
Curado (Remisión)	17 (17%)	0
No curado asintomático	50 (50%)	5 (62.5%)
No curado sintomático	33 (33%)	3 (37.5%)
TOTAL	100	8

Tabla 87. Estado de la Miastenia Gravis (Libres de timoma-persistencia de timoma)

2.2.2. – Análisis descriptivo univariable de la clasificación de Masaoka

La importancia de esta clasificación en el análisis del Timoma, ha determinado realizar un estudio descriptivo univariable global según cada grado de Masaoka. De los 108 pacientes de la serie, la distribución por grados de Masaoka ha sido la siguiente: Masaoka I con 53 (49.1%) pacientes, Masaoka II con 28 (25.9%) pacientes, Masaoka III con 21 (19.5%) y Masaoka IV con 6 (5.5%) pacientes.

2.2.2.1. – Características epidemiológicas.

La edad media de los pacientes de cada grupo de Masaoka, así como la distribución por sexos y el tamaño medio del timoma en cada grupo, quedan expresados en la tabla 88.

	MASAOKA I (N=53)	MASAOKA II (N=28)	MASAOKA III (N=21)	MASAOKA IV (N=6)
Edad (media/DE)	50.7 (14.7)	51.3 (15.9)	46.7 (16.9)	42.96 (12.5)
Sexo (hombre/mujer)	22 / 31	15 / 13	8 / 13	4 / 2
Tamaño timoma (media/DE)	5.2 (5.11)	6.15 (3.82)	6.11 (3.89)	13 (11.85)

Tabla 88. Características epidemiológicas según el grado de Masaoka.

2.2.2.2. – Características preoperatorias generales.

Las manifestaciones clínicas de la Miastenia Gravis expresadas mediante la clasificación de Osserman se han correlacionado con la clasificación clínico-patológica de Masaoka tal como se muestra en la tabla 89.

CLASIFICACION DE OSSERMAN	MASAOKA I (N=53)	MASAOKA II (N=28)	MASAOKA III (N=21)	MASAOKA IV (N=6)
I	4 (7.5%)	5 (17.9%)	2 (9.5%)	2 (33.3%)
IIa	5 (9.4%)	2 (7.1%)	1 (4.8%)	0
IIb	27 (50.9%)	12 (42.9%)	11 (52.4%)	2 (33.3%)
III	17 (32.1%)	9 (32.1%)	7 (33.3%)	2 (33.3%)

Tabla 89. Grados de Masaoka y clasificación de Osserman.

En lo que respecta a los síntomas relacionados con el timoma, así como la rentabilidad diagnóstica de la Tomografía axial computerizada de tórax y de los estudios radiológicos simples de tórax quedan expresados los resultados obtenidos para cada grupo de Masaoka en la tabla 90.

	MASAOKA I (N=53)	MASAOKA II (N=28)	MASAOKA III (N=21)	MASAOKA IV (N=6)
Síntomas relacionados con el tímoma	6 (11.3%)	1 (3.6%)	4 (19%)	3 (50%)
Sospecha diagnóstica con TAC	38 (71.7%)	20 (71.4%)	17 (85%)	6 (100%)
Sospecha diagnóstica con Rx. de tórax	26 (49.1%)	12 (44.4%)	12 (60%)	3 (50%)

Tabla 90. Características preoperatorias y grados de Masaoka.

2.2.2.3. – Tratamiento quirúrgico.

La invasión macroscópica tumoral que se ha observado en el acto quirúrgico, las lesiones operatorias que se han producido durante la cirugía, así como la relación entre timectomía total y timectomía ampliada en función de cada grado de la clasificación de Masaoka quedan expresados en la tabla 91.

	MASAOKA I (N=53)	MASAOKA II (N=28)	MASAOKA III (N=21)	MASAOKA IV (N=6)
Invasión macroscópica tumoral	9 (17.6%)	11 (39.3%)	20 (95.2%)	6 (100%)
Lesiones operatorias	14 (26.9%)	13 (50%)	15 (71.4%)	5 (83.3%)
Timectomía total / Timectomía ampliada	27 / 26	12 / 16	1 / 20	0 / 6

Tabla 91. Tratamiento quirúrgico y grados de Masaoka.

2.2.2.4. –Complicaciones postoperatorias.

La distribución de las complicaciones postoperatorias según cada grado de Masaoka se refleja en la tabla 92. Las complicaciones propias de la Miastenia Gravis, así como la necesidad de intubación o traqueotomía en el postoperatorio también quedan reflejadas en la tabla 92.

	MASAOKA I (N=53)	MASAOKA II (N=28)	MASAOKA III (N=21)	MASAOKA IV (N=6)
Complicaciones postoperatorias	13 (25%)	5 (18.5%)	8 (40%)	1 (16.7%)
Crisis miasténica postop.	19 (35.8%)	16 (57.1%)	9 (42.9%)	0
Intubación en postop.	14 (26.4%)	11 (39.3%)	6 (31.6%)	0
Traqueotomía postop.	5 (9.4%)	3 (10.7%)	4 (21.1%)	0

Tabla 92. Complicaciones postoperatorias y grados de Masaoka.

2.2.2.5. – Examen anatómico-patológico.

La correlación que se ha encontrado entre los distintos grados de Masaoka con la clasificación histológica de Bernatz y con la clasificación histológica de Müller-Hermelink se expresa en la tabla 93.

		MASAOKA I (N=53)	MASAOKA II (N=28)	MASAOKA III (N=21)	MASAOKA IV (N=6)
BERNATZ	1	6 (11.3%)	3 (10.7%)	3 (14.3%)	1 (16.7%)
	2	17 (32.1%)	14 (50%)	10 (47.6%)	5 (83.3%)
	3	28 (52.8%)	10 (35.7%)	8 (38.1%)	0
	4	2 (3.8%)	1 (3.6%)	0	0
MÜLLER-HERMELINK	1	6 (11.3%)	4 (14.3%)	1 (4.8%)	0
	2	10 (18.9%)	5 (17.9%)	2 (9.5%)	0
	3	13 (24.5%)	6 (21.4%)	6 (28.6%)	0
	4	24 (45.3%)	12 (42.9%)	10 (47.6%)	2 (33.3%)
	5	0	1 (3.6%)	2 (9.5%)	4 (66.7%)

Tabla 93. Correlación de grados de Masaoka con las clasificaciones histológicas.

2.2.2.6. – Exitus.

Cuando se analizan los exitus que se han producido en la serie y su correlación con los grados de Masaoka, se ha observado que con Masaoka I murieron 21 (39.6%) pacientes, con Masaoka II 9 (32.1%) pacientes, con Masaoka III 5 (23.8%) pacientes y con Masaoka IV 3 (50%) pacientes. Tabla 94.

	MASAOKA I (N=53)	MASAOKA II (N=28)	MASAOKA III (N=21)	MASAOKA IV (N=6)
Exitus	21 (39.6%)	9 (32.1%)	5 (23.8%)	3 (50%)

Tabla 94. Correlación de Exitus y grados de Masaoka.

2.2.2.7. Estado de la Miastenia Gravis.

La distribución de los pacientes al final del periodo de seguimiento en lo que respecta al estado de la enfermedad miasténica y el estar curado, no curado asintomático y no curado sintomático, así como su distribución según los diferentes grados de Masaoka se muestra en la tabla 95.

	MASAOKA I (N=53)	MASAOKA II (N=28)	MASAOKA III (N=21)	MASAOKA IV (N=6)
Curado (Remisión)	13 (25%)	5 (18.5%)	8 (40%)	1 (16.7%)
No curado asintomático	19 (35.8%)	16 (57.1%)	9 (42.9%)	0
No curado sintomático	14 (26.4%)	11 (39.3%)	6 (31.6%)	0

Tabla 95. Estado de la Miastenia Gravis y grados de Masaoka.

2.2.3. – Análisis bivariable de la clasificación de Masaoka. Agrupando los grados en invasivos (II, III y IV) y no invasivos (I).

La clasificación clínico-patológica de Masaoka para los timomas, permite dividir a estos tumores en dos grupos. Por un lado los timomas no invasivos o benignos, que son todos los pacientes con un grado de Masaoka I, y por otro lado los timomas invasivos o malignos, que comprende a todos los pacientes con grados de Masaoka II, III ó IV. En el grupo de Masaoka I se han incluido 53 (49.9%) pacientes, y en el grupo de Masaoka II+III+IV 55 (50.1%) pacientes. Con estos dos grupos se ha realizado un análisis bivariable.

2.2.3.1. – Características epidemiológicas.

Comparando el sexo, la edad media de afectación y el tamaño medio del timoma, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en función de que el tumor sea invasivo o no invasivo. Estos datos se resumen en la tabla 96.

	MASAOKA I (no invasivo) (N=53)	MASAOKA II+III+IV (invasivo) (N=55)	p
Sexo (hombres/mujeres)	22 / 31	27 / 28	NS
Edad (media/DE)	50 / 15	48 / 16	NS
Tamaño del timoma (media/DE)	5.2 / 5.11	6.92 / 5.61	NS

Tabla 96. Características epidemiológicas e invasividad del timoma.

2.2.3.2. – Características preoperatorias generales.

Analizando la afectación miasténica, determinada por los diferentes grados de la clasificación de Osserman, y la correlación de estos con que el timoma sea no invasivo (benigno) o invasivo (maligno), no se han encontrado diferencias significativas. Se muestra en la tabla 97.

CLASIFICACION DE OSSERMAN	MASAOKA I (no invasivo) (N=53)	MASAOKA II+III+IV (invasivo) (N=55)	p
I	4 (7%)	9 (16%)	NS
IIa	5 (9%)	3 (5.5%)	NS
IIb	27 (52%)	25 (45.5%)	NS
III	17 (32%)	18 (33%)	NS

Tabla 97. Clasificación de Osserman e invasividad del timoma.

Los síntomas relacionados con el timoma, la rentabilidad diagnóstica de la Tomografía computerizada de tórax y de la radiología simple de tórax, cuando se estudian según el grado de invasividad del timoma tampoco han mostrado diferencias estadísticamente significativas. Tabla 98.

	MASAOKA I (no invasivo) (N=53)	MASAOKA II+III+IV (invasivo) (N=55)	p
Síntomas relacionados con el timoma	6 (11%)	8 (14.5%)	NS
Sospecha de timoma por TAC	38 (72%)	43 (80%)	NS
Sospecha por Rx. tórax	26 (49%)	27 (51%)	NS

Tabla 98. Características preoperatorias generales e invasividad del timoma.

2.2.3.3. – Tratamiento quirúrgico.

La invasión macroscópica tumoral se ha correlacionado con una significación estadística con el posterior análisis patológico y estadiaje definitivo. Las lesiones asociadas al momento operatorio se han observado con mayor frecuencia en los pacientes con timomas invasivos, esta diferencia ha tenido significación estadística. Se expresan estos resultados en la tabla 99.

	MASAOKA I (no invasivo) (N=53)	MASAOKA II+III+IV (invasivo) (N=55)	p
Invasión macroscópica tumoral	9 (18%)	37 (67%)	< 0.05 (*)
Lesiones asociadas operatorias	14 (27%)	33 (62%)	< 0.05 (*)

Tabla 99. Tratamiento quirúrgico e invasividad del timoma.

2.2.3.4. – Complicaciones postoperatorias.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones postoperatorias generales, en función de que el timoma sea invasivo o no invasivo. Tampoco se observan diferencias significativas en la aparición de crisis miasténica, según la invasividad del timoma. No ha sido significativo que la necesidad de intubación o de practicar una traqueotomía en el postoperatorio dependa de la invasividad. Estos datos se expresan en la tabla 100.

	MASAOKA I (no invasivo) (N=53)	MASAOKA II+III+IV (invasivo) (N=55)	p
Complicaciones postoperatorias	13 (25%)	14 (26%)	NS
Crisis miasténicas postop.	19 (36%)	25 (45.5%)	NS
Intubación en postop.	14 (26%)	17 (32%)	NS
Traqueotomía postop.	5 (9%)	7 (13%)	NS

Tabla 100. Complicaciones postoperatorias e invasividad del timoma.

2.2.3.5. –Examen anatómo-patológico.

Cuando se correlaciona la clasificación histológica de Bernatz con la invasividad tumoral, no se ha observado una relación significativa entre los diferentes grados y ser más invasivo o no. Cuando esta correlación se realiza con la clasificación de Müller-Hermelink, tampoco se han encontrado diferencias significativas. Tabla 101.

		MASAOKA I (no invasivo) (N=53)	MASAOKA II+III+IV (invasivo) (N=55)	p
BERNATZ	1	6 (11%)	7 (12%)	NS
	2	17 (32%)	29 (53%)	
	3	28 (53%)	18 (33%)	
	4	2 (4%)	1 (2%)	
MÜLLER-HERMELINK	1	6 (11%)	5 (9%)	NS
	2	10 (19%)	7 (12.5%)	
	3	13 (25%)	12 (22%)	
	4	24 (45%)	24 (44%)	
	5	0	7 (12.5%)	

Tabla 101. Clasificaciones histológicas e invasividad.

2.2.3.6. – Exitus.

No se han observado diferencias significativas en la mortalidad, en cuanto a que el timoma sea invasivo o no invasivo. Tampoco la correlación entre estar libre de timoma o con persistencia del mismo al final del seguimiento y que el timoma sea invasivo o no invasivo ha presentado diferencias significativas. Se exponen estos resultados en la tabla 102.

	MASAOKA I (no invasivo) (N=53)	MASAOKA II+III+IV (invasivo) (N=55)	p
Exitus	21 (40%)	17 (31%)	NS
Libre de timoma	51 (96%)	49 (86%)	NS

Tabla 102. Relación del exitus y recidiva del timoma con la invasividad.

2.2.3.7. – Estado de la Miastenia Gravis.

No se ha observado ninguna diferencia significativa en el estado de la Miastenia al final del seguimiento con el hecho que el tumor sea no invasivo (benigno) o invasivo (maligno). En la tabla 103 se muestran los porcentajes de estar curados, asintomáticos con medicación y sintomáticos con medicación según sean timomas Masaoka I o Masaoka II, III y IV.

	MASAOKA I (no invasivo) (N=53)	MASAOKA II+III+IV (invasivo) (N=55)	p
Curado (remisión)	6 (11%)	11 (20%)	NS
Asintomático con medicación	28 (53%)	27 (49%)	NS
Sintomático con medicación	19 (36%)	17 (31%)	NS

Tabla 103. Estado de la Miastenia Gravis e invasividad.

2.3. – ESTUDIO DE LA MIASTENIA GRAVIS.

Para el estudio del bloque Miastenia Gravis se ha realizado primero un análisis bivariable, y posteriormente un análisis de supervivencia, utilizando primero el método de Kaplan-Meier (test de log-rank) y finalmente el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

2.3.1. – Análisis bivariable del estado de la Miastenia gravis (Curado –Remisión- / No curado –No remisión-).

Para el análisis bivariable del estado de la Miastenia Gravis se han considerado dos grupos. Por un lado el grupo de los pacientes curados (remisión) formado por 17 (15.7%) pacientes, y por otro lado el grupo de los pacientes no curados formado por 91 (84.3%) pacientes.

2.3.1.1. – Características epidemiológicas.

No se han encontrado diferencias significativas en la edad, el sexo o el tamaño del timoma, entre el grupo de pacientes en remisión y el grupo de pacientes en no remisión. Estos datos se observan en la tabla 104.

	CURADO (REMISION) (N=17)	NO CURADO (NO REMISION) (N=91)	P
Edad (media/DE)	49 / 14	50 / 16	NS
Sexo (hombres/mujeres)	6 / 11	43 / 58	NS
Tamaño del timoma cm (media/DE)	4.63 / 2	6.35 / 6	NS

Tabla 104. Estado de la Miastenia Gravis y características epidemiológicas.

2.3.1.2. – Características preoperatorias generales.

Cuando en la exploración inicial se encuentra afectación de otros músculos que no sean los músculos oculares, se han observado diferencias significativas entre el grupo de curados y el de no curados. Sin embargo, esta diferencia significativa entre los pacientes curados y no curados, no se ha observado cuando el paciente se clasifica según los grados de Osserman. Tabla 105.

CLASIFICACION DE OSSERMAN	CURADO (REMISION) (N=17)	NO CURADO (NO REMISION) (N=91)	p
I	5 (29.4%)	8 (8.8%)	NS
IIa	2 (11.8%)	6 (6.6%)	NS
IIb	7 (41.2%)	45 (49.5%)	NS
III	3 (17.6%)	32 (35.2%)	NS
Afectación de otros músculos (no oculares) *Diferencias significativas	12 (70.6%)	82 (91.1%)	< 0.05 (*)

Tabla 105. Estado de la Miastenia Gravis y clasificación de Osserman.

En cuanto a los síntomas relacionados con el timoma, no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos. Si se ha observado que entre los pacientes no curados, la Tomografía computerizada de tórax ha detectado en mayor porcentaje el timoma, esta diferencia ha sido estadísticamente significativa. Tabla 106.

	CURADO (REMISION) (N=17)	NO CURADO (NO REMISION) (N=91)	p
Síntomas relacionados con el timoma	2 (11.8%)	12 (13.2%)	NS
Sospecha de timoma por TAC de tórax	9 (52.9%)	72 (80%)	< 0.05(*)
Sospecha de timoma por Rx. tórax *Diferencias significativas	10 (62.5%)	43 (47.8%)	NS

Tabla 106. Características preoperatorias generales y estado de la Miastenia Gravis.

2.3.1.3. – Tratamiento quirúrgico.

No se han encontrado diferencias en la invasión macroscópica tumoral entre los grupos de pacientes curados o no curados. Tampoco se observan diferencias de un grupo a otro en el porcentaje de lesiones operatorias. La técnica quirúrgica empleada tampoco ha mostrado diferencias significativas de un grupo respecto al otro. Tabla 107.

	CURADO (REMISION) (N=17)	NO CURADO (NO REMISION) (N=91)	P
Invasión macroscópica tumoral	8 (47.1%)	38 (42.7%)	NS
Timectomía total/timectomía ampliada	9 / 8	31 / 60	NS
Lesiones operatorias	8 (47.1%)	39 (44.3%)	NS

Tabla 107. Tratamiento quirúrgico y estado de la Miastenia Gravis.

2.3.1.4. – Complicaciones postoperatorias.

No se ha detectado que las complicaciones postoperatorias hayan sido significativamente mayores en un grupo que en el otro. Así mismo, las crisis miasténicas postoperatorias o la necesidad de intubación o traqueotomía postoperatoria, tampoco han mostrado diferencias significativas de un grupo a otro. Tabla 108.

	CURADO (REMISION) (N=17)	NO CURADO (NO REMISION) (N=91)	P
Complicaciones postoperatorias	7 (41.2%)	20 (22.7%)	NS
Crisis miasténicas postop.	7 (41.2%)	37 (40.7%)	NS
Intubación en postop.	4 (23.5%)	27 (30.3%)	NS
Traqueotomía postop.	2 (11.8%)	10 (11.2%)	NS

Tabla 108. Estado de la Miastenia Gravis y complicaciones postoperatorias.

2.3.1.5. – Examen anatómico-patológico.

La distribución de los diferentes grados de Masaoka, no ha mostrado ninguna diferencia significativa entre el grupo de los pacientes curados (en remisión) y el grupo de los pacientes no curados (no remisión). Las clasificaciones histológicas de Bernatz y de Müller-Hermelink tampoco muestran diferencias significativas de un grupo a otro. Tabla 109.

		CURADO (REMISION) (N=17)	NO CURADO (NO REMISION) (N=91)
MASAOKA	1	6 (35.3%)	47 (51.6%)
	2	7 (41.2%)	21 (23.1%)
	3	4 (23.5%)	17 (18.7%)
	4	0	6 (6.6%)
BERNATZ	1	4 (23.5%)	9 (9.9%)
	2	6 (35.3%)	40 (44%)
	3	7 (41.2%)	39 (42.9%)
	4	0	3 (3.3%)
MÜLLER-HERMELINK	1	0	11 (12.1%)
	2	3 (17.6%)	14 (15.4%)
	3	6 (35.3%)	19 (20.9%)
	4	8 (47.1%)	40 (44%)
	5	0	7 (7.7%)

Tabla 109. Examen anatómico-patológico y estado de la Miastenia Gravis.

2.3.1.6. – Exitus.

No se han observado diferencias significativas en la mortalidad al comparar al grupo de curados con el de no curados. El porcentaje de fallecimientos en cada grupo, así como las diferentes causas de muerte se expresan en la tabla 110.

	CURADO (REMISION) (N=17)	NO CURADO (NO REMISION) (N=91)	P
EXITUS	2 (11.8%)	36 (39.6%)	NS
MG	1	13	
TIMOMA	0	6	
OTROS	1	17	

Tabla 110. Exitus y estado de la Miastenia Gravis.

2.3.2. – Análisis de supervivencia del estado de la Miastenia Gravis (Curado –remisión- / No curado –No remisión-).

Para el análisis de supervivencia del estado de la Miastenia Gravis se utiliza en primer lugar el método de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas de supervivencia se hace mediante el test de log-rank. Finalmente las variables obtenidas con significación estadística mediante el método de Kaplan-Meier, se estudian utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox, el cual determina las variables que se comportan como factores pronóstico de forma independiente.

2.3.2.1. – Kaplan - Meier (test log-rank significativo)

Una vez aplicado el método de Kaplan-Meier las variables que tienen un valor pronóstico (aunque no de forma independiente) han sido las siguientes:

- *Síntomas relacionados con el timoma.*
- *Clasificación de Müller-Hermelink*
- *Edad mayor de 55 años.*
- *Tamaño del timoma (<3cm, 3-6 cm, > 6 cm)*
- *Días de inicio de los síntomas a la intervención.*
- *Tipo de timectomía.*

Los resultados del Kaplan-Meier se expresan primero en la tabla 111. Posteriormente se exponen las gráficas de las variables significativas con el test de Kaplan-Meier (log-rank).

VARIABLE	P-VALOR LOG RANK TEST*
Sexo	0.306
Síntomas relacionados con el timoma	0.031
Espirometría alterada	0.422
Sospecha de timoma en Rx tórax	0.141
Invasión macroscópica tumoral	0.230
Tipo de timectomía	0.008
Lesiones operatorias	0.256
Complicaciones postoperatorias	0.493
Crisis miasténica en postoperatoria	0.575
Traqueotomía en postoperatopio	0.830
Clasificación de Masaoka	0.898
Clasificación de Bernatz	0.378
Clasificación de Müller-Hermelink	0.0001
Clasificación de Osserman	0.474
Edad < 55 vs > 55 años	0.032
Tamaño del timoma (<3cm, 3-6cm, >3cm)	0.010
Días de inicio de los síntomas a la intervención	0.002

* En negrita las variables que han tenido un valor de p significativo.

Tabla 111. Resultados del test de Kaplan-Meier en el estado de la Miastenia Gravis (curado-remisión- / no curado -no remisión-).

- *Síntomas relacionados con el timoma*: la influencia de la aparición de síntomas relacionados con el timoma, en el hecho de tener más probabilidades de estar curado (en remisión) o no curado (no remisión) en el seguimiento, ha resultado estadísticamente significativa al aplicar el test de log-rank con una $p = 0.006$. Figura 22.

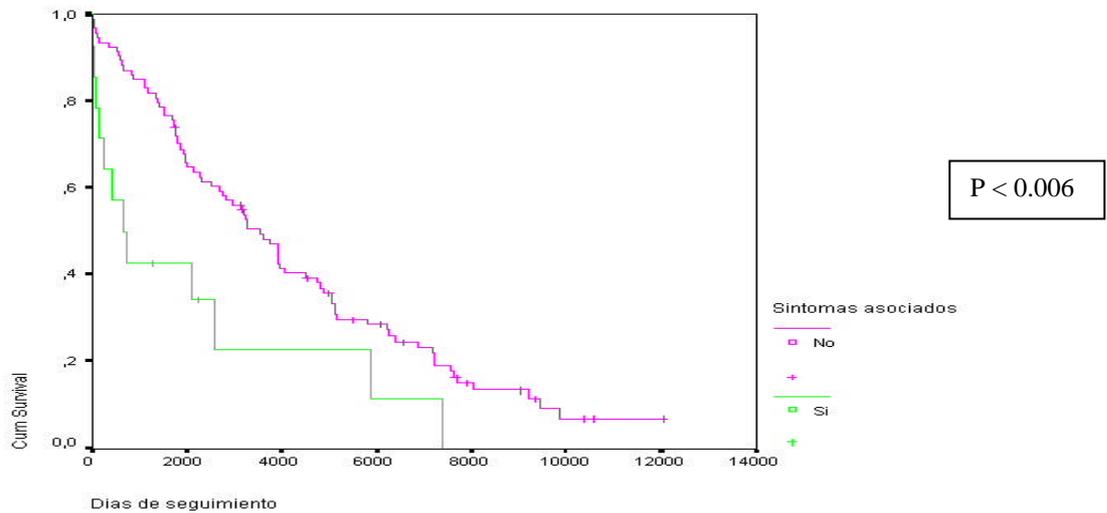


Figura 22. Influencia de los síntomas relacionados con el timoma en el estado de la Miastenia Gravis.

- *Clasificación de Müller-Hermelink*: La clasificación de Müller-Hermelink ha demostrado tener un valor pronóstico en estar curado (en remisión) o no curado (no remisión), ya que al aplicar el test de log-rank este ha sido significativo con una p de 0.0001. Figura 23.

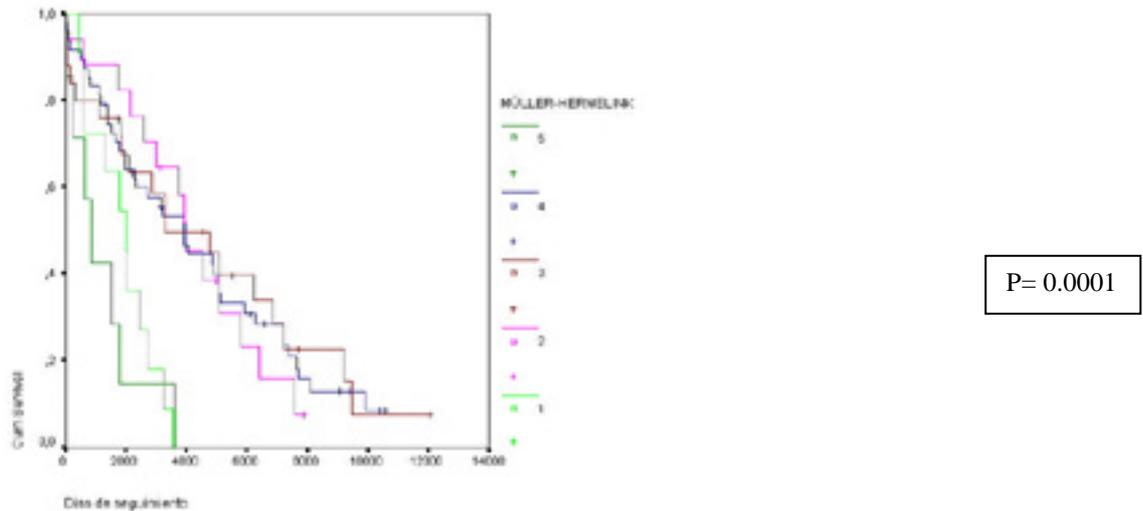


Figura 23. Clasificación de Müller-Hermelink y estado de la Miastenia Gravis.

- *Edad mayor de 55 años*: La edad del paciente mayor de 55 años ha mostrado tener un valor pronóstico cuando se aplica el test de log-rank, $p = 0.03$. Figura 24.

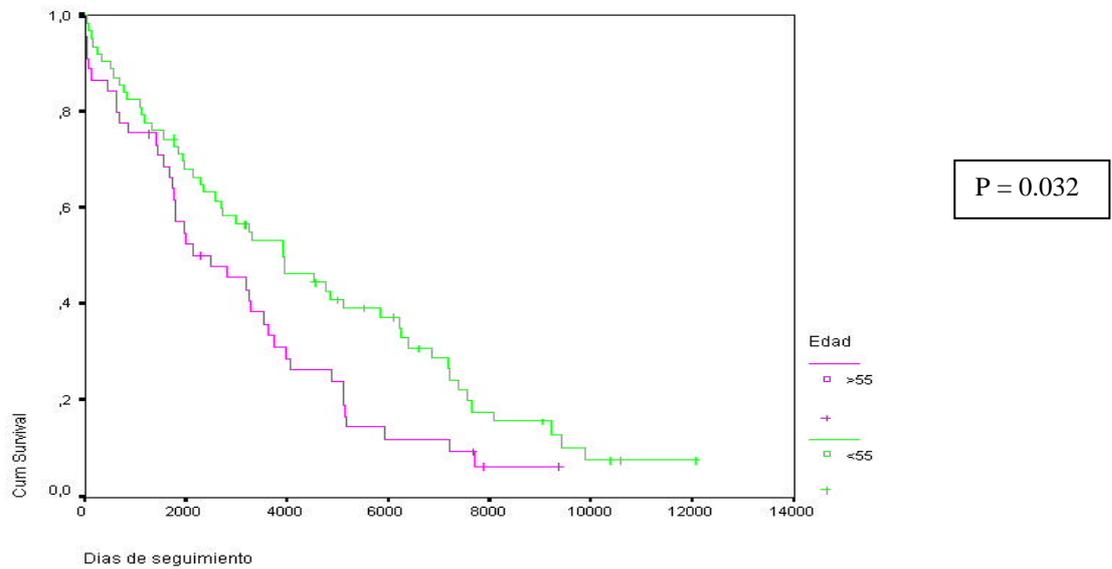


Figura 24. Influencia de la edad del paciente en el estado de la Miastenia Gravis.

- *Tamaño del timoma (<3cm, 3-6 cm, > 6 cm)*: El tamaño del timoma también ha resultado tener un valor pronóstico para el estado de la Miastenia Gravis cuando se aplica el test de log-rank, $p 0.01$. Figura 25.

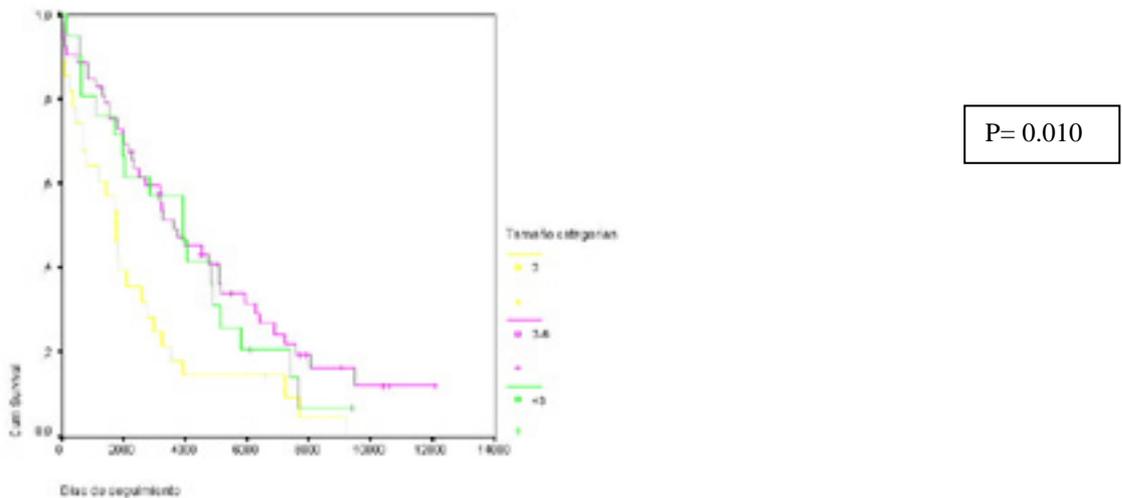


Figura 25. Influencia del tamaño en el estado de la Miastenia Gravis.

- *Días de inicio de los síntomas a la intervención:* cuando se aplica el test de Kaplan-Meier (log-rank) se observa que el intervalo desde el inicio de los síntomas miasténicos a la intervención también ha resultado tener un valor pronóstico, p de 0.002. Figura 26.

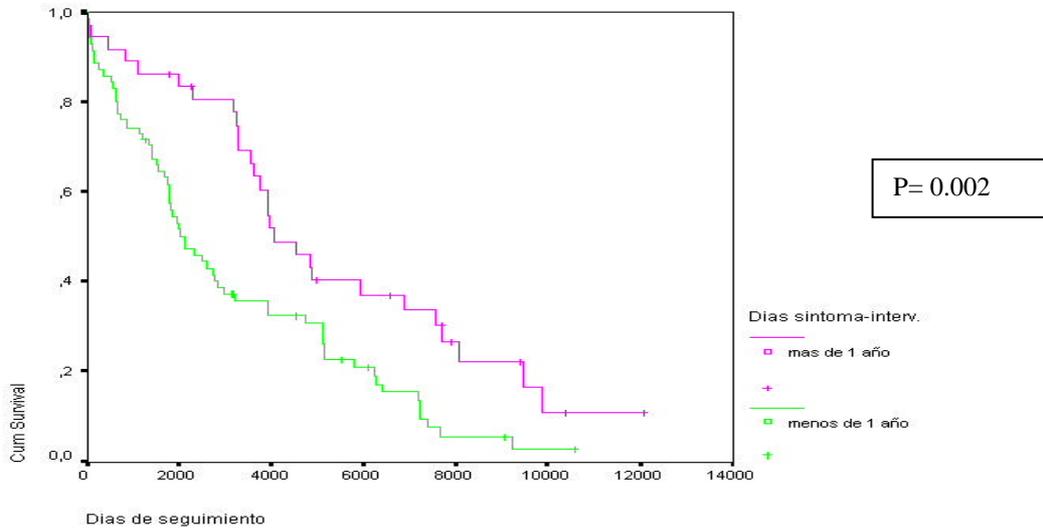


Figura 26. Influencia del inicio de los síntomas a intervención en el estado de la Miastenia Gravis.

- *Tipo de timectomía:* realizar una timectomía simple (total) o una timectomía ampliada tiene un valor pronóstico cuando se aplica el test de log-rank, p = 0.008. Figura 27.

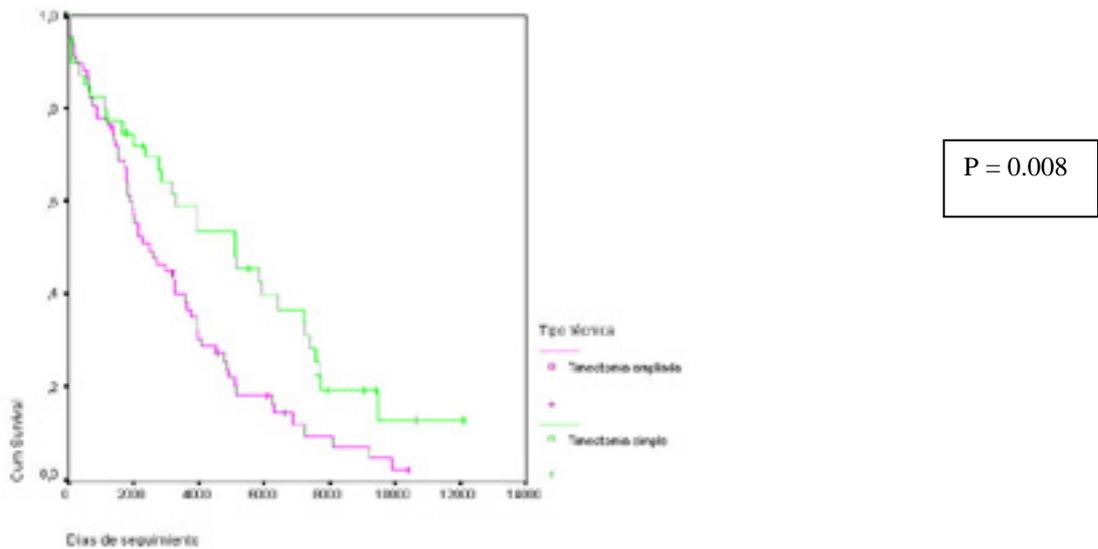


Figura 27. Influencia de la técnica quirúrgica en el estado de la Miastenia Gravis.

2.3.2.2. – Regresión de Cox

De todas las variables que con el test de log-rank se obtuvo un valor pronóstico, solo la clasificación de Müller-Hermelink, y en concreto el carcinoma tímico bien diferenciado (tipo 5 de la clasificación), la edad mayor de 55 años y el intervalo desde el inicio de los síntomas a la intervención menor de 1 año, han resultado tener un valor pronóstico independiente en cuanto al estado de la Miastenia Gravis, una vez analizadas con el modelo de riesgos proporcionales de Cox. En la tabla 112 se expresan estos resultados con el riesgo relativo, el intervalo de confianza y el valor de p.

VARIABLE INDEPENDIENTE	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)	P
M-H (1 vs 5)	0.43	(0.16 – 1.15)	0.06
M-H (2 vs 5)	0.22	(0.08 – 0.60)	0.0003 (*)
M-H (3 vs 5)	0.19	(0.07 – 0.50)	0.0021 (*)
M-H (4 vs 5)	0.18	(0.07 – 0.46)	0.0004 (*)
Edad > 55 años	1.68	(1.04 – 2.70)	0.004 (*)
< 1 año de sint. a int.	2.23	(1.29 – 3.84)	0.014 (*)
Tamaño del tímoma	0.84	(0.40 - 1.77)	NS

*Diferencias significativas

Tabla 112. Variables pronósticas independientes en lo referente al estado de la Miastenia Gravis (curado/no curado).

2.3.3. – Análisis bivariante del estado no curado de la Miastenia Gravis (Asintomáticos con medicación / Sintomáticos con medicación).

Para el análisis bivariante del estado no curado de la Miastenia Gravis, se ha considerado el grupo de pacientes de la serie que no están curados (no remisión) de la enfermedad miasténica. Este grupo que está constituido por 91 (84.2%) pacientes, se divide en dos: por un lado el grupo de los pacientes asintomáticos con medicación formado por 55 (60.4%) pacientes, y por otro lado el grupo de los pacientes sintomáticos con medicación 36 (39.6%) pacientes.

2.3.3.1. - Características epidemiológicas.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los asintomáticos y los sintomáticos en lo que se refiere a la edad, sexo o tamaño del timoma. Tabla 113.

	SINTOMATICO CON MEDICACION (N=36)	ASINTOMATICO CON MEDICACION (N=55)	p
Edad (media/DE)	50 / 16	50 / 16	NS
Sexo (hombres/mujeres)	18 / 18	25 / 30	NS
Tamaño del timoma cm (media/DE)	6.09 / 4.14	6.5 / 6.6	NS

Tabla 113. Características epidemiológicas de los pacientes no curados de la Miastenia Gravis.

2.3.3.2. - Características preoperatorias generales.

Cuando se analiza la clasificación clínica de Osserman y se compara la de los pacientes no curados sintomáticos, con la de los pacientes no curados asintomáticos, tampoco se han observado diferencias significativas. Tabla 114.

CLASIFICACION DE OSSERMAN	SINTOMATICO CON MEDICACION (N=36)	ASINTOMATICO CON MEDICACION (N=55)	p
I	1 (2.8%)	7 (12.7%)	NS
IIa	2 (5.6%)	4 (7.3%)	NS
IIb	15 (41.7%)	30 (54.5%)	NS
III	18 (50%)	14 (25.5%)	NS

Tabla 114. Pacientes no curados y clasificación de Osserman.

No se han observado diferencias significativas entre los dos grupos, en lo que respecta a los síntomas relacionados con el timoma. Se ha observado que los pacientes que están sintomáticos con medicación tienen un mayor porcentaje de espirometría alterada, siendo esta diferencia significativa. La Tomografía computerizada de tórax positiva para timoma o la sospecha de timoma en la radiología simple de tórax, no ha mostrado diferencias significativas de un grupo a otro. Tabla 115.

	SINTOMATICO CON MEDICACION (N=36)	ASINTOMATICO CON MEDICACION (N=55)	p
Síntomas relacionados con el timoma	1 (2.8%)	11 (20%)	NS
Sospecha de timoma por TAC de tórax	25 (71.4%)	47 (85.5%)	NS
Sospecha de timoma por Rx. tórax	18 (51.4%)	25 (45.5%)	NS
Espirometría alterada *Diferencias significativas	15 (44.1%)	12 (23.1%)	< 0.05(*)

Tabla 115. Características preoperatorias generales en los pacientes no curados de la Miastenia Gravis.

2.3.3.3. – Tratamiento quirúrgico.

No se han encontrado diferencias en la invasión macroscópica observada por el cirujano entre el grupo de los pacientes sintomáticos y los asintomáticos. Tampoco se han encontrado diferencias en las lesiones operatorias ni en el tipo de timectomía. Tabla 116.

	SINTOMATICO CON MEDICACION (N=36)	ASINTOMATICO CON MEDICACION (N=55)	p
Invasión macroscópica tumoral	15 (41.7%)	23 (43.4%)	NS
Timectomía total/timectomía ampliada	16 / 20	15 / 40	NS
Lesiones operatorias	16 (47.1%)	23 (42.6%)	NS

Tabla 116. Tratamiento quirúrgico en los pacientes no curados de la Miastenia Gravis.

2.3.3.4. – Complicaciones postoperatorias.

Las complicaciones postoperatorias de los pacientes no curados, no han presentado diferencias entre los sintomáticos con medicación y los asintomáticos con medicación. Sin embargo, las crisis miasténicas postoperatorias han mostrado ser mayores entre los pacientes sintomáticos con medicación, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La intubación en el postoperatorio también ha sido más frecuente en el grupo de pacientes sintomáticos con medicación y esto también ha tenido significación estadística. La traqueotomía en el postoperatorio no ha presentado diferencias entre los sintomáticos y los asintomáticos. Tabla 117.

	SINTOMATICO CON MEDICACION (N=36)	ASINTOMATICO CON MEDICACION (N=55)	p
Complicaciones postoperatorias	8 (23.5%)	12 (22.2%)	NS
Crisis miasténicas postop.	21 (58.3%)	16 (29.1%)	< 0.05(*)
Intubación en postop.	17 (48.6%)	10 (18.5%)	< 0.05(*)
Traqueotomía postop. *Diferencias significativas	6 (17.1%)	4 (7.4%)	NS

Tabla 117. Complicaciones postoperatorias en los pacientes no curados de Miastenia Gravis.

2.3.3.5. – Examen anatómico – patológico.

Los grados de Masaoka y las clasificaciones histológicas de Bernatz y de Müller-Hermelink, no han mostrado ninguna diferencia en función de que el paciente sea sintomático o asintomático. Tabla 118.

		SINTOMÁTICO CON MEDICACIÓN (N=36)	ASINTOMÁTICO CON MEDICACIÓN (N=55)
MASAOKA	1	19 (52.8%)	28 (50.9%)
	2	12 (33.3%)	9 (16.4%)
	3	5 (13.9%)	12 (21.8%)
	4	0	6 (10.9%)
BERNATZ	1	3 (8.3%)	6 (10.9%)
	2	17 (47.2%)	23 (41.8%)
	3	15 (41.7%)	24 (43.5%)
	4	1 (2.8%)	2 (3.6%)
MÜLLER-HERMELINK	1	4 (11.1%)	7 (12.7%)
	2	6 (16.7%)	8 (14.5%)
	3	9 (25%)	10 (18.2%)
	4	16 (44.4%)	24 (43.6%)
	5	1 (2.8%)	6 (10.9%)

Tabla 118. Clasificaciones histológicas y grados de Masaoka en los pacientes no curados de la Miastenia Gravis.

2.3.3.6. – Exitus.

En el grupo de pacientes que están sintomáticos con medicación durante el seguimiento, se ha observado un porcentaje de fallecimientos mayor que en el grupo de los pacientes que están asintomáticos con medicación. Esta diferencia ha sido estadísticamente significativa. En la tabla 119 se muestran los porcentajes de fallecimiento en un grupo y en el otro.

	SINTOMATICO CON MEDICACION (N=36)	ASINTOMATICO CON MEDICACION (N=55)	P
EXITUS	20 (55.6%)	16 (29.1%)	< 0.05(*)
Timoma	2	4	
MG	11	2	
Otras	7	10	

*Diferencias significativas

Tabla 119. Exitus en los pacientes no curados de la Miastenia Gravis.

2.3.4. – Análisis de supervivencia del estado no curado de la Miastenia Gravis (Asintomáticos con medicación / Sintomáticos con medicación).

Para el análisis de supervivencia del estado no curado de la Miastenia Gravis, se utiliza en primer lugar el método de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas de supervivencia se hace mediante el test de log-rank. Finalmente, las variables obtenidas con significación estadística mediante el método de Kaplan-Meier, se estudian utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox, el cual determina las variables que se comportan como factores pronóstico de forma independiente.

2.3.4.1. – Kaplan - Meier (test log-rank significativo)

Una vez aplicado el método de Kaplan-Meier las variables que tienen un valor pronóstico (aunque no de forma independiente) han sido las siguientes:

- *Intubación en el postoperatorio.*
- *Traqueotomía en el postoperatorio.*
- *Edad mayor de 55 años.*
- *Días de inicio de los síntomas a la intervención.*
- *Crisis miasténicas en el postoperatorio*, no ha sido estadísticamente significativa cuando se aplica el test de log-rank, pero si ha sido casi significativo ($p=0.059$) por lo que se menciona en último lugar.

Los resultados del Kaplan-Meier se expresan primero en la tabla 120. Posteriormente se exponen las gráficas de las variables significativas con el test de Kaplan-Meier (log-rank).

VARIABLE	P-VALOR LOG RANK TEST*
Sexo	0.332
Síntomas relacionados con el timoma	0.279
Espirometría alterada	0.091
Sospecha de timoma en Rx tórax	0.614
Invasión macroscópica tumoral	0.523
Tipo de timentomía	0.710
Lesiones operatorias	0.397
Complicaciones postoperatorias	0.852
Crisis miasténica en postoperatoria	0.059
Intubación en el postoperatorio	0.012
Traqueotomía en postoperatorio	0.036
Clasificación de Masaoka	0.413
Clasificación de Bernatz	0.827
Clasificación de Müller-Hermelink	0.909
Clasificación de Osserman	0.237
Edad < 55 vs > 55 años	0.045
Tamaño del timoma (<3cm, 3-6cm, >3cm)	0.090
Días de inicio de los síntomas a la intervención	0.012

* En negrita las variables que han tenido un valor de p significativo.

Tabla 120. Resultados del test de Kaplan-Meier del estado no curado de la Miastenia Gravis (asintomático con medicación / sintomático con medicación).

- *Intubación en el postoperatorio:* la intubación en el postoperatorio ha resultado tener un valor pronóstico cuando se aplica el test de log-rank. Figura 28.

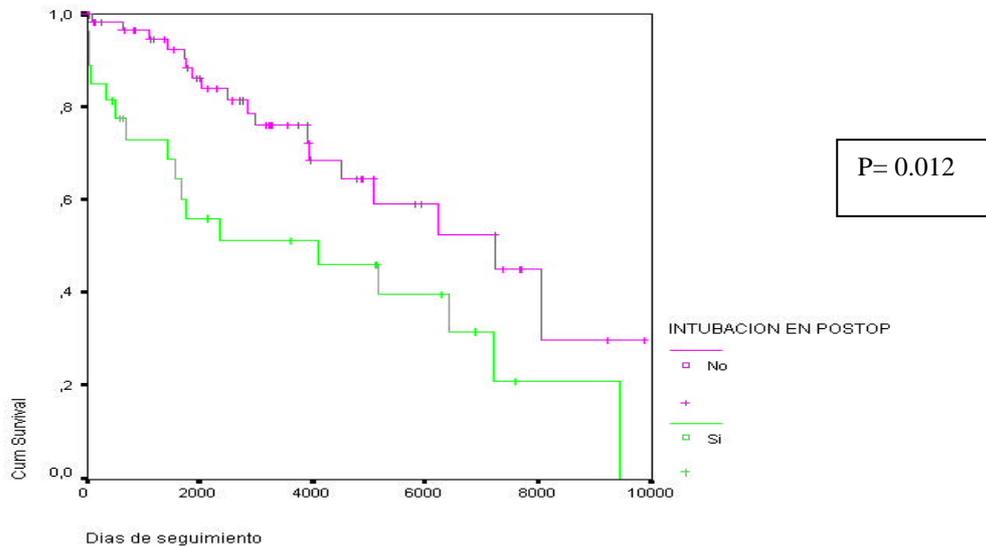


Figura 28. Influencia de la intubación postoperatoria en el hecho de estar sintomático con medicación.

- *Traqueotomía en el postoperatorio:* La traqueotomía en el postoperatorio también ha tenido un valor pronóstico a la hora de determinar si el paciente va a tener síntomas miasténicos en el seguimiento. El test de log-rank ha sido significativo. Figura 29.

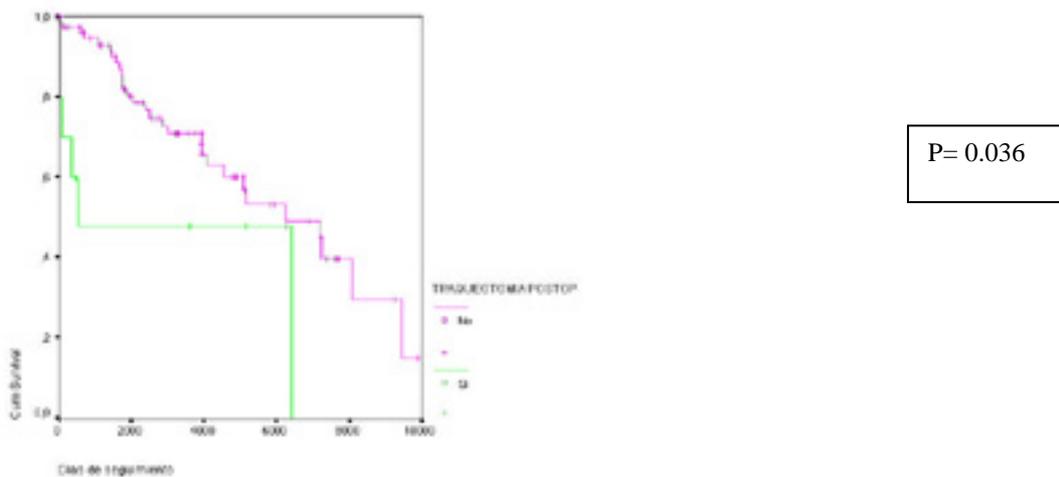


Figura 29. Influencia de la traqueotomía postoperatoria en el hecho de estar sintomático con medicación.

- *Edad mayor de 55 años:* ser mayor de 55 años tiene un valor pronóstico cuando se aplica el test de log-rank, $p = 0.04$. Figura 30.

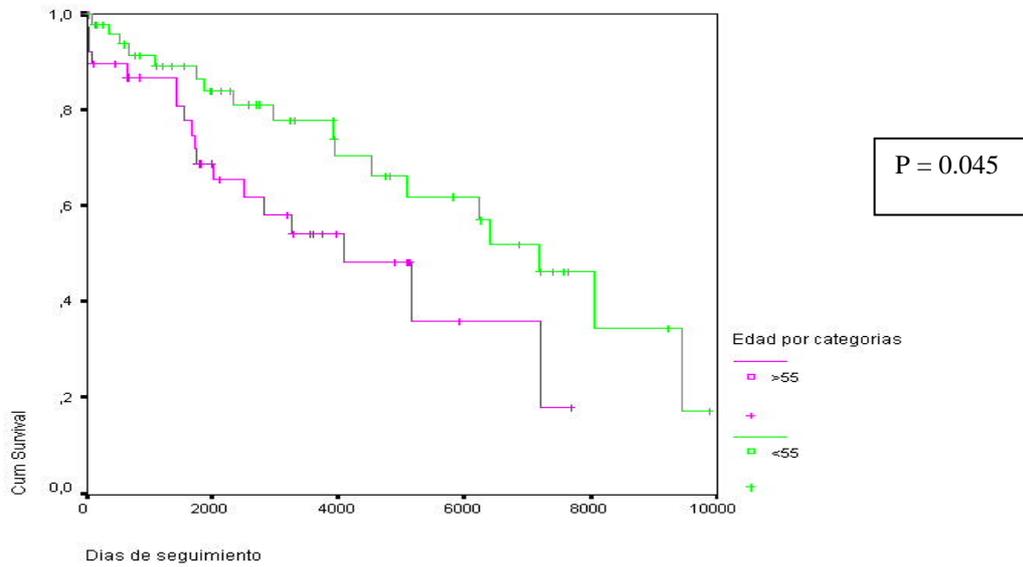


Figura 30. Influencia de la edad en estar sintomático con medicación

- *Días de inicio de los síntomas a la intervención:* al aplicar el test de log-rank (Kaplan-Meier) se aprecia que el intervalo entre el inicio de los síntomas miasténicos a la intervención ha resultado ser pronóstico. Figura 31.

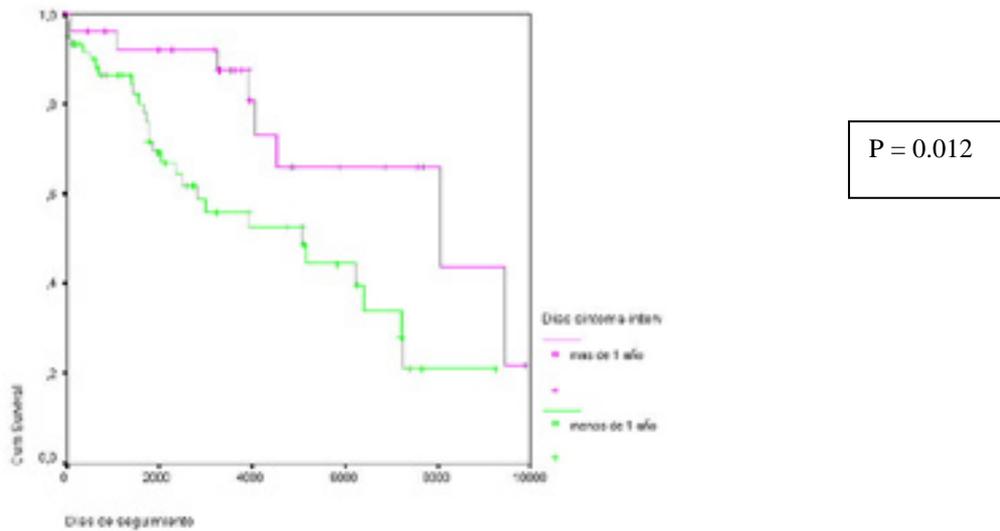


Figura 31. Días síntomas-intervención y síntomas miasténicos.

- *Crisis miasténicas en el postoperatorio*: las crisis miasténicas en el postoperatorio no han sido un factor pronóstico para tener síntomas miasténicos o no en el seguimiento. No obstante, su influencia en el hecho de presentar síntomas en el seguimiento ha sido casi significativa (borderline) con el test de log-rank. Por esto se expresa en la figura 32.

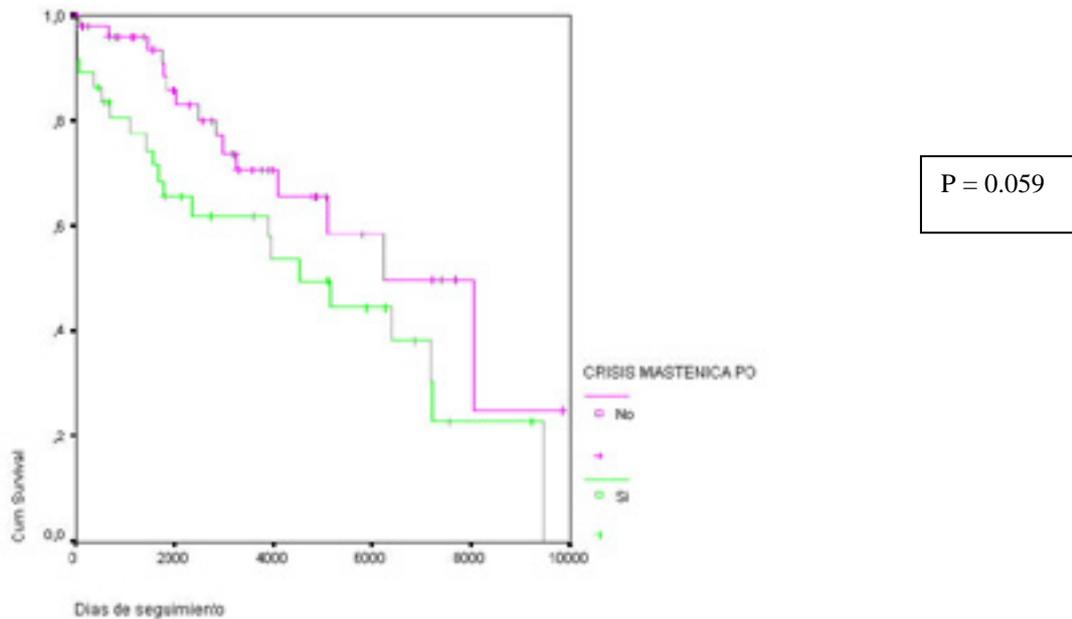


Figura 32. Crisis miasténicas postoperatorias y síntomas miasténicos.

2.3.4.2. – Regresión de Cox

De todas las variables que con el test de log-rank se obtuvo un valor pronóstico, solo la intubación en el postoperatorio y la edad mayor de 55 años demostraron tener un valor pronóstico independiente en la aparición o no de síntomas de la Miastenia Gravis, una vez analizadas con el modelo de riesgos proporcionales de Cox. En la tabla 121 se expresan estos resultados con el riesgo relativo, el intervalo de confianza y el valor de p.

VARIABLE INDEPENDIENTE	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)	P
Intubación en el postoperatorio	2.93	(1.22 – 7.05)	0.015(*)
Edad > 55 años	2.54	(1.17 – 5.50)	0.019(*)
Sexo	0.97	(0.42 – 2.22)	NS
Crisis miasténica	0.48	(0.13 – 1.72)	NS
Traqueotomía	1.40	(0.44 – 4.44)	NS

*Diferencias significativas

Tabla 121. Variables pronósticas independientes en lo referente al estado no curado de la Miastenia Gravis (asintomático con medicación / sintomático con medicación).