

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

**IMPACTO DEL USO DE MATRIZ EXTRACELULAR DÉRMICA EN LA
INCIDENCIA DE FÍSTULA FARINGOCUTÁNEA TRAS
LARINGECTOMÍA TOTAL**

Mikel Oñate Aguirre

TESIS DOCTORAL

2022

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

Mikel Oñate Aguirre

Programa de doctorado en

MEDICINA Y CIRUGÍA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO- EUSKAL HERRIKO

UNIBERTSITATEA

DIRECTORES:

Dra. Eunáte Arana Arri

Dr. José Antonio Municio Martín

Nada tiene tantas posibilidades de éxito como el exceso.

Oscar Wilde

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer profunda y sinceramente a todas las personas que han colaborado en la realización de esta Tesis Doctoral.

A la Dra. Arana, por su orientación, esfuerzo y dedicación. Ha sido un privilegio trabajar a tu lado y atisbar la excelencia investigadora.

Al Dr. Municio, por sus valiosos consejos, su apoyo y confianza desde el comienzo. Gracias por hacer posible que este estudio saliera adelante.

A Biocruces Bizkaia, en especial a Natalia Gómez, Natale Imaz, Silvia Pérez y Ariane Imaz por el soporte y la profesionalidad, así como el apoyo y la acogida recibidos.

A la Dra. Fernández-Lomana, por su ayuda y entusiasmo con la anatomía patológica.

Al Dr. Gómez Suárez, por facilitarme el trabajo y mostrarse dispuesto siempre a ayudar.

A mis compañeros del servicio de Otorrinolaringología de Cruces, por su interés y ayuda, respaldo y amistad.

A Fran Collía, por soportar mis desvelos y encontrar siempre las palabras de ánimo en el momento preciso.

A mi familia, por entender mis ausencias y escucharme pacientemente.

Gracias a la Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, por la posibilidad de proseguir y concluir mis estudios de doctorado.

Gracias al Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces Bizkaia y al Hospital Universitario Cruces por apoyar el proyecto de investigación.

A los pacientes, que colaboraron desinteresadamente. Gracias por su confianza. Todo lo que hacemos tiene como fin su salud y bienestar.

Impacto del uso de matriz extracelular dérmica en la incidencia de fístula faringocutánea tras laringectomía total

Ilustración de portada por David S. Goodsell, RCSB Protein Data Bank

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1 Anatomía clínica de la laringe-hipofaringe	15
1.1.1 La laringe	15
1.1.2 La hipofaringe.....	17
1.1.3 Comunicación faringolaríngea/brocal laríngeo/additus laríngeo	18
1.1.4 Senos piriformes.....	19
1.2 Histología de la hipofaringe	20
1.3 El cáncer de laringe e hipofaringe	21
1.3.1 Epidemiología.....	21
1.3.2 Etiología.....	25
1.3.3 Carcinogénesis.....	26
1.3.4 Diagnóstico e historia natural	28
1.3.5 Estadiaje	29
1.3.6 Tratamiento.....	29
1.4 Laringectomía total	30
1.4.1 Indicaciones actuales de la LT	30
1.4.2 Técnica quirúrgica básica de la LT	32
1.4.3 Técnicas quirúrgicas asociadas a la LT.....	35
1.5 Complicaciones de la LT	36
1.6 Fístula faringocutánea (FFC).....	36
1.6.1 Incidencia y factores de riesgo.....	37
1.6.2 Principales metaanálisis que estudian los factores de riesgo de la FFC.....	38
1.6.3 Factores de riesgo de FFC estudiados en la literatura	38
1.6.4 Clasificación de los factores de riesgo asociados a aumento de FFC en relación a su posible prevención	43
1.7 Estrategias en el cierre faríngeo para la disminución del índice de FFC.....	44
1.7.1 Sutura mecánica.....	44
1.7.2 Colgajo pectoral	46
1.7.3 Técnica y material de sutura	47
1.7.4 Morfología de la sutura faríngea y número de capas de cierre.....	48
1.7.5 Uso de tubo de derivación salival tipo Montgomery	50
1.7.6 Uso de una matriz extracelular dérmica (MED) como refuerzo en el cierre faríngeo.....	51
1.8 Matrices extracelulares dérmicas	52

1.8.1 Historia resumida	52
1.8.2 Clasificación	53
1.8.3 Matriderm® (MED utilizada en nuestro estudio)	55
1.8.4 Características generales de las MED.....	56
1.8.5 Características generales de la dermis.....	56
1.8.6 Cicatrización y papel de la matriz extracelular.....	57
1.8.7 Correlación del modelo cutáneo a la hipofaringe.....	58
1.8.8 Uso de las MED en otorrinolaringología/cirugía de cabeza y cuello.....	61
1.8.9 Uso de las MED en faringolaringe	61
2. JUSTIFICACIÓN.....	65
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	69
3.1 Hipótesis.....	69
3.2 Objetivo principal	69
3.3 Objetivos secundarios	69
4. MATERIAL Y MÉTODOS	73
4.1 Metodología	73
4.1.1 Tipo Diseño.....	73
4.1.2 Periodo de Estudio	73
4.1.3 Población de Estudio	73
4.1.4 Criterios de Selección	74
4.1.5 Proceso de aleatorización	74
4.1.6 Descripción de las medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos	75
4.1.7 Criterios de finalización y de interrupción del estudio o de los sujetos	75
4.2 Determinación de la muestra y muestreo	76
4.3 Descripción científica de las variables.....	76
4.3.1 Variable principal dependiente	76
4.3.2 Variables Secundarias	77
4.4 Descripción del manejo clínico y plan de estudio	88
4.4.1 Visita Selección.....	88
4.4.2 Intervención quirúrgica	89
4.4.3 Visita Seguimiento-Hospitalización posquirúrgica	90
4.4.4 Visita Seguimiento final.....	92
4.5 Producto en investigación.....	94
4.6 Seguridad.....	94
4.6.1 Definiciones	94
4.6.2 Manejo de los Acontecimientos Adversos / Reacciones adversas	97

4.6.3 Procedimientos para la notificación de RAG.....	97
4.6.4 Notificación expeditiva de RAGIs a Autoridades Sanitarias/CEIC	97
4.7 Gestión y recogida de datos.....	98
4.7.1 Identificación de los datos fuente.....	98
4.7.2 Garantía de Calidad de los Datos	98
4.7.3 Gestión de Datos	99
4.8 Análisis estadístico	100
4.9 Consideraciones ético legales	101
5 RESULTADOS	105
5.1 Resultados del estudio retrospectivo preliminar clínico-epidemiológico descriptivo e incidencia de las fístulas faringocutáneas.....	105
5.1.1 Descripción de la muestra.....	105
5.1.2 Factores de riesgo asociados a FFC.....	109
5.1.3 Factores de riesgo asociados a FFC con una duración mayor a 30 días.....	109
5.2 Resultados del ensayo clínico MexLarT: utilización de la matriz extracelular dérmica para la reducción de la fístula faringocutánea tras laringectomía total	110
5.2.1 Datos basales.....	112
5.2.2 Características de la intervención	117
5.2.3 Variable principal	120
5.2.4 Características analíticas prequirúrgicas.....	122
5.2.5 Calidad de vida	127
5.2.6 Complicaciones	137
5.2.7 Análisis posoperatoria	138
5.2.8 Complicaciones diferidas.....	138
5.2.9 Análisis secundarios	139
5.2.10 Seguridad.....	141
6. DISCUSIÓN.....	145
6.1 Valoración de las características basales de la muestra	145
6.2 Valoración de las características asociadas a la intervención.....	148
6.3 Valoración de las analíticas prequirúrgicas.....	150
6.4 Valoración de la variable principal (FFC).....	153
6.4.1 Incidencia de FFC.....	153
6.4.2 Débito de la FFC	155
6.4.3 Localización de la FFC.....	155
6.4.4 Tiempo de resolución de la FFC	156
6.4.5 Tiempo hasta la alimentación oral.....	156

6.4.6 Tiempo de estancia hospitalaria	156
6.5 Valoración de las características de otras complicaciones	157
6.5.1 Hemorragia posquirúrgica.....	157
6.5.2 Otras complicaciones posquirúrgicas.....	158
6.6 Valoración de las analíticas posquirúrgicas.....	159
6.7 Valoración de las complicaciones diferidas	160
6.8 Valoración de los análisis secundarios	160
6.8.1 FFC de duración mayor a 30 días	161
6.8.2 FFC no relacionadas con hemorragia posquirúrgica	161
6.9 Valoración de la calidad de vida.....	162
6.9.1 Valoración del efecto en la calidad de vida de la MED	164
6.9.2 Valoración del efecto en la calidad de vida de la FFC	165
6.10 Estrategias en el cierre faríngeo para la disminución del índice de FFC y su relación con la MED	167
6.10.1 Sutura mecánica.....	167
6.10.2 Colgajo pectoral	168
6.10.3 Técnica y material de sutura	169
6.10.4 Montgomery	171
6.11 Valoración sobre el uso de MED en la LT.....	171
6.12 Limitaciones y fortalezas	174
7. CONCLUSIONES	179
8. BIBLIOGRAFÍA.....	183
9. ANEXOS	195
9.1 TNM del cáncer de laringe e hipofaringe.....	195
9.2 Índice de Karnofsky	199
9.3 Escalas de calidad de vida	201
9.4 Modelo de hoja de información y consentimiento informado.....	213
9.5 Ficha técnica de la matriz extracelular dérmica Matriderm®	217
9.6 Dictamen del CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica).....	225

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía laríngea.....	16
Figura 2. Compartimentos laríngeos: supraglotis, glotis y subglotis.....	17
Figura 3. Comunicación faringolaríngea.....	18
Figura 4. Visión posterior y lateral de la hipofaringe.....	19
Figura 5. Imagen a 2 aumentos de mucosa de seno piriforme con tinción Tricrómico de Masson.....	20
Figura 6. Número de nuevos casos y muertes de cáncer laríngeo en el mundo para toda la población en relación a otros cánceres.....	21
Figura 7. Estimación de nuevos casos y muertes de cáncer laríngeo desde 2020 a 2040 en todo el mundo.....	22
Figura 8. Estimación de nuevos casos y muertes de cáncer laríngeo desde 2020 a 2040 en España.....	23
Figura 9. Estimación de incidencia y mortalidad estandarizada por edad en Europa en 2020...24	
Figura 10. Progresión de la carcinogénesis en la mucosa con sus eventos genéticos clave.....	26
Figura 11. Desarrollo de la carcinogénesis asociada a carcinógenos.....	27
Figura 12. Remanente mucoso tras resección laríngea.....	34
Figura 13. Comparación esquemática de la anatomía antes y después de una LT.....	34
Figura 14. Gran fístula faringocutánea.....	37
Figura 15. Momento de la cirugía mediante el uso de sutura mecánica en el que se procede a realizar la sutura y corte mecánico.....	45
Figura 16. Representación esquemática del colgajo pectoral en su uso tras LT.....	46
Figura 17. Tipos de sutura utilizados para el cierre mucosa tras LT.....	48
Figura 18. Sutura en Y tras LT.....	49
Figura 19. Tubo de derivación salival tipo Montgomery.....	51
Figura 20. Historia resumida del desarrollo de las MED.....	52
Figura 21. Imágenes de la dermis humana y de Matriderm® bajo microscopía electrónica.....	55
Figura 22. Imágenes de las fases de cicatrización y el papel de la MED en dicho proceso.....	58
Figura 23. Fotografía histológica a 10 aumentos con tinción hematoxilina eosina de la mucosa hipofaríngea (seno piriforme).....	59
Figura 24. Fotografía histológica a 10 aumentos con tinción para colágeno IV de la mucosa hipofaríngea (seno piriforme).....	59
Figura 25. Fotografía 2 aumentos de mucosa de seno piriforme con distintas tinciones.....	60

Figura 26. Representación de la MED Matriderm® sobre la sutura faríngea.....	90
Figura 27. Esquema del manejo clínico.....	93
Figura 28. Diagrama de flujo de los participantes del ensayo.....	111

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo para la aparición de FFC tras LT y el mecanismo fisiopatológico propuesto para su desarrollo.....	42
Tabla 2. Resumen de las principales MED disponibles comercialmente.....	54
Tabla 3. Variable principal dependiente.....	76
Tabla 4. Variables secundarias.....	78
Tabla 5. Variables analíticas.....	80
Tabla 6. Variables relacionadas con el tumor.....	81
Tabla 7. Variables quirúrgicas.....	83
Tabla 8. Variables de calidad de vida.....	85
Tabla 9. Variables en relación a la FFC.....	86
Tabla 10. Márgenes quirúrgicos.....	86
Tabla 11. Complicaciones posquirúrgicas.....	87
Tabla 12. Mortalidad.....	87
Tabla 13. Variables sobre seguridad.....	88
Tabla 14. Variables basales del estudio preliminar.....	106
Tabla 15. Variables analíticas del estudio preliminar.....	107
Tabla 16. Variables quirúrgicas del estudio preliminar.....	107
Tabla 17. Complicaciones del estudio preliminar.....	108
Tabla 18. Variables basales.....	115-116
Tabla 19. Variables quirúrgicas.....	119-120
Tabla 20. Fístula faringocutánea y sus características. Tiempo de estancia hospitalaria y hasta la alimentación oral.....	121
Tabla 21. Variables analíticas prequirúrgicas.....	122-123
Tabla 22. Resultados de las escalas de calidad de vida EORTC QLQ-C30, QLQ-H&N35 y EuroQol-5D preintervención y en la visita final del estudio en función de grupo experimental y control.....	129-131
Tabla 23. Resultados de las escalas de calidad de vida EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 y EuroQol-5D en la visita final del estudio en función de la presencia o ausencia de FCC...133-134	
Tabla 24. Resultados de las escalas de calidad de vida EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 y EuroQol-5D en la visita final del estudio en función de la presencia o ausencia de FCC de duración mayor a 30 días.....	135-136
Tabla 25. Complicaciones posquirúrgicas.....	137

Tabla 26. Variables analíticas posquirúrgicas.....	138
Tabla 27. Fístula faringocutánea diferida.....	138
Tabla 28. Análisis secundario del grupo de FFC con duración mayor de 30 días. Fístula faringocutánea y sus características. Tiempo de estancia hospitalaria y hasta la alimentación oral.....	139
Tabla 29. Análisis secundario del grupo de FFC excluyendo pacientes con hemorragia posoperatoria. Fístula faringocutánea y sus características. Tiempo de estancia hospitalaria y hasta la alimentación oral.....	140

ABREVIATURAS

3D: Tres Dimensiones.

α SMA: α -actina del Músculo Liso.

AA: Acontecimiento Adverso.

AAG: Acontecimiento Adverso Grave

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

CAF: Fibroblastos Asociados al Cáncer.

CAV: Comunidad Autónoma Vasca.

CCAA: Comunidades Autónomas.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

CI: Consentimiento Informado.

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos.

DE: Desviación Estándar.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire

FFC: Fístula Faringocutánea.

et. al.: y otros.

HUC: Hospital Universitario Cruces.

IP: Investigador Principal.

ITT: Intención de Tratamiento.

LT: Laringectomía Total.

M: Media.

MED: Matriz Extracelular Dérmica.

MMP: Metaloproteinasas de Matriz.

N: Tamaño de la Muestra.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network NCCN.

ORL: Otorrinolaringología.

PBE: Plataforma de Bioinformática y Estadística.

PNI: Prognostic Nutritional Index.

PP: Por Protocolo.

QT: Quimioterapia.

QT-RT: Quimiorradioterapia.

RA: Reacción Adversa.

RAG: Reacción Adversa Grave.

RAGI: Reacción Adversa Grave Inesperada.

RIQ: Rango Intercuartílico.

RML: Ratio Monocitos Linfocíticos.

RNL: Ratio Neutrófilos Linfocitos.

ROC: Receiver Operating Characteristic.

RP: Ratio Plaquetas Linfocitos.

RT: Radioterapia.

SII: Systemic Immune-inflammation Index

SNG: Sonda Nasogátrica.

TEP: Tromboembolismo Pulmonar.

UBE: Unidades de Bebida Estándar.

UE: Unión Europea.

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

En el capítulo de introducción se procederá a la descripción del marco teórico en el que se desarrolla el propósito de esta tesis doctoral, de modo que sirva para entender el planteamiento de este tema como avance en el conocimiento.

Inicialmente se realizará una descripción anatómica y se analizarán tanto las indicaciones actuales de la laringectomía total, como sus complicaciones. Posteriormente, se ahondará en los factores que influyen en la aparición de la fístula faringocutánea, y finalmente, se analizarán las diferentes estrategias que se han empleado para tratar de reducir su incidencia, deteniéndose en el uso de matrices extracelulares.

1.1 Anatomía clínica de la laringe-hipofaringe

Se trata de un breve resumen que pretende orientar mínimamente la anatomía de la que se hará mención constantemente en la tesis, así como profundizar algo más en las áreas anatómicas de especial relevancia para la técnica quirúrgica y la complicación que se analiza.

1.1.1 La laringe

La laringe es un órgano tubular e impar que es parte del sistema respiratorio y está localizada en su área superior. Se encuentra en la encrucijada del tracto aerodigestivo superior, limitado por la propia laringe anteriormente como parte del sistema respiratorio y posteriormente en relación con la hipofaringe que se continuará con el esófago que es parte del aparato digestivo (1).

Anatómicamente se extiende desde la punta de la epiglotis hasta el borde inferior del cartílago cricoides dónde se continúa con la tráquea. Se localiza en el compartimento visceral cervical, que corresponde con el triángulo cervical anterior, delimitado por el hueso hioides superiormente, por la escotadura esternal inferiormente y por los bordes mediales de los esternocleidomastoideos lateralmente.

La laringe está constituida por un esqueleto cartilaginoso, así como por una serie de músculos (intrínsecos y extrínsecos) y una mucosa que recubre internamente las estructuras. Esta mucosa, está recubierta por una membrana fibroelástica muy delgada que se engruesa en determinados puntos para constituir los ligamentos intrínsecos de la laringe (1) (figura 1).

La laringe se subdivide endoscópicamente en tres compartimentos, que tendrán relevancia en la historia natural, estadiaje y tratamiento del cáncer de laringe. El compartimento supraglótico contiene la epiglotis, los repliegues aritenopiglóticos, los aritenoides, las bandas ventriculares y los ventrículos laríngeos. El compartimento glótico contiene las cuerdas vocales con su comisura anterior y posterior. El compartimento subglótico que se corresponde al espacio inferior a las cuerdas vocales (10mm por debajo del borde libre del pliegue vocal) hasta la parte inferior el cricoides (figura 2).

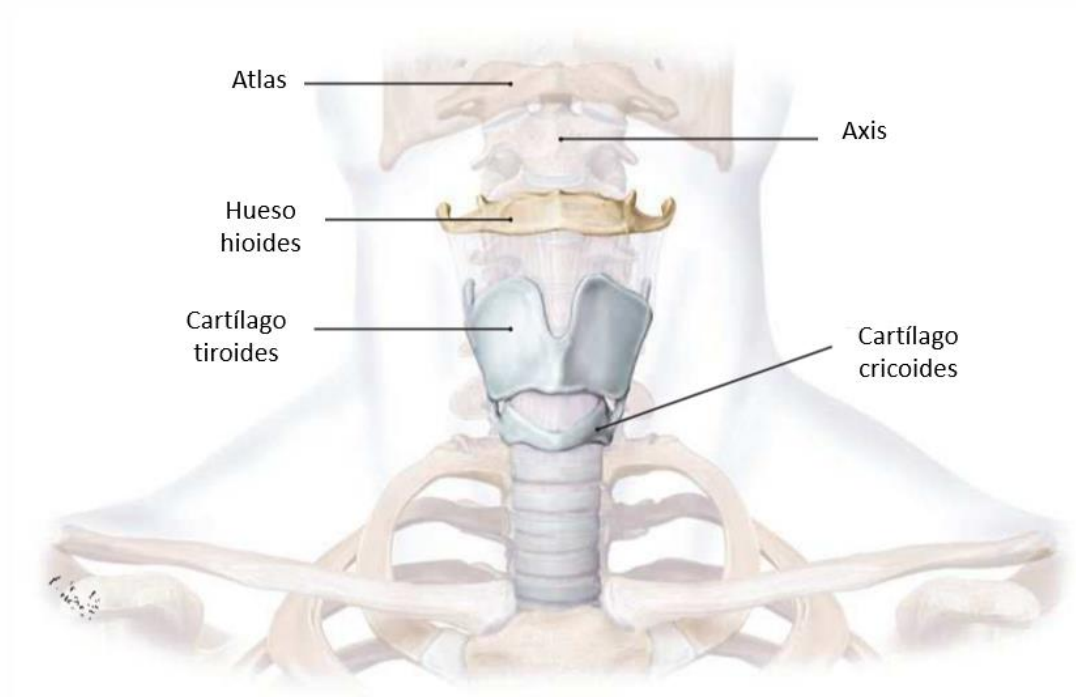


Figura 1. Anatomía laríngea. Adaptada de Schuenke *et al.* (2010).

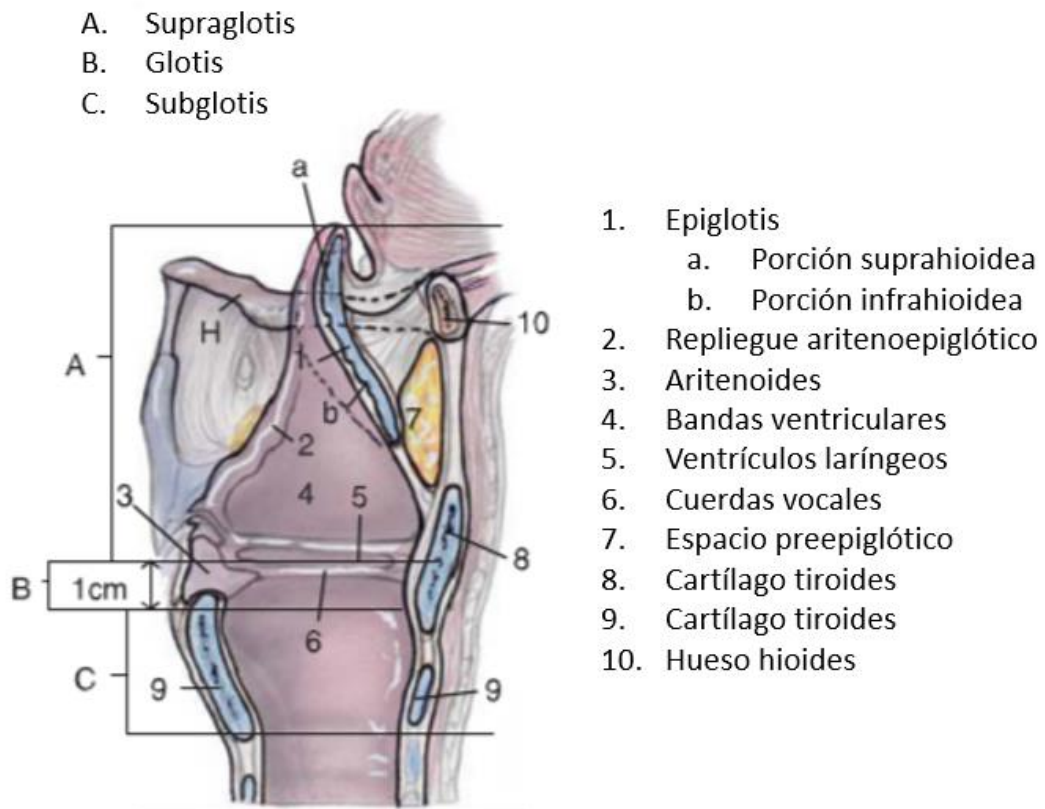


Figura 2. Compartimentos laríngeos: supraglotis, glotis y subglotis. Adaptada de Bailey *et al.* (2014).

1.1.2 La hipofaringe

La hipofaringe es el segmento más distal del conducto musculomebranoso que representa la faringe y forma parte de las vías respiratorias superiores y del aparato digestivo. Su pared posterior se apoya sobre la columna cervical y se continua, inferiormente con el esófago a nivel de la boca de Killian, y superiormente con el segmento orofaríngeo de la faringe (limitado por el hueso hioides). Su pared anterior queda abierta a la laringe formando el brocal laríngeo o additus laríngeo y se ancla al esqueleto laríngeo. Su disposición interna es cilíndrica abierta en su área anterior, con un diámetro medio de 2cm de ancho y 1cm de profundidad. Presenta, asimismo, unas invaginaciones mucosas anterolaterales denominadas senos piriformes (figura 3)

La vascularización de la hipofaringe proviene de la arteria laríngea posteroinferior que es rama de la arteria laríngea superior, a su vez proveniente de la arteria tiroidea superior (parte de sistema carotídeo externo). Este ramo se anastomosa con ramas de la arteria tiroidea inferior (parte del sistema subclavio).

1.1.3 Comunicación faringolaríngea/brocal laríngeo/additus laríngeo

De forma ovalada, limitada superiormente por el borde libre de la epiglotis; lateralmente por los repliegues mucosos aritenoepiglóticos (que conectan la epiglotis con los aritenoides) e inferiormente por la mucosa que cubre los aritenoides y a través de la escotadura aritenoidea desciende hasta la lámina cricoidea. Los repliegues faringolaríngeos forman el muro faringolaríngeo (figura 3)

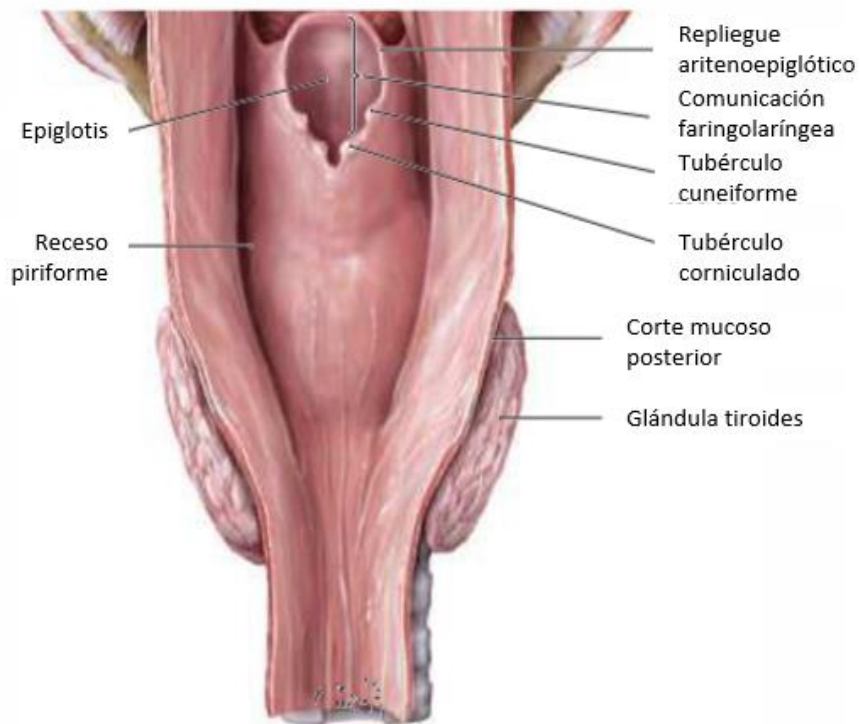


Figura 3. Comunicación faringolaríngea. Adaptada de Schuenke *et al.* (2010).

1.1.4 Senos piriformes

Se trata de unas invaginaciones de la mucosa hipofaríngea, no rodeadas de capa muscular, que quedan limitadas lateralmente por el esqueleto laríngeo (cartílago tiroides) y medialmente por el repliegue aritenoepiglótico y los cartílagos aritenoides y cricoides. Abarcan toda la longitud de la hipofaringe, ya que se comunican superiormente con la orofaringe e inferiormente con el esófago. Presentan una morfología con una base superior ancha (con una longitud anteroposterior de 14-18mm y lateral 10mm) que se va estrechando hasta llegar al esófago donde su longitud anteroposterior es de 4-6mm y únicamente 1mm de anchura (figura 4).

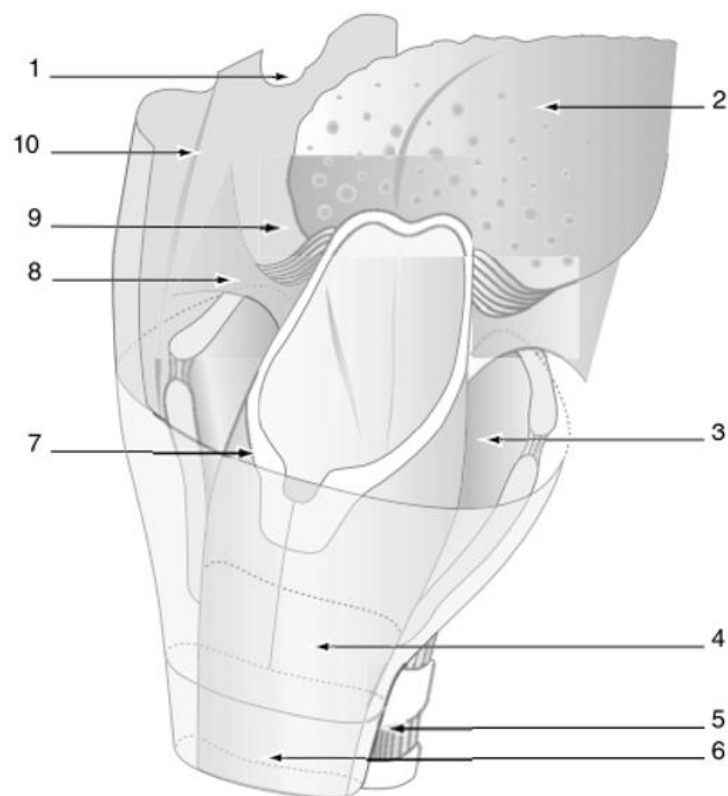


Figura 4. Visión posterior y lateral de la hipofaringe. 1. Amígdala; 2. Base de lengua; 3. Seno piriforme; 4. Región retrocricóidea; 5. Tráquea; 6. Esófago; 7. Límite superior horizontal de la hipofaringe; 8. Repliegue faringopiglotico; 9. Fosa subamigdalina; 10. Pilar posterior. Adaptada de Lefebvre *et al.* (2005)

1.2 Histología de la hipofaringe

Se detalla a continuación, la histología de la hipofaringe dada su importancia a la hora realizar el cierre faríngeo tras la laringectomía total (LT).

Estructuralmente se dispone en una capa mucosa, una fibrosa/submucosa y una muscular. La mucosa que tapiza internamente la hipofaringe está formada por un epitelio pavimentoso pluriestratificado no queratinizado rico en glucógeno. Presenta una capa fibrosa/submucosa que está constituida por la fascia faringobasilar, que es la que aporta estructura fibrosa a la faringe. Se trata de una capa conjuntiva submucosa que a este nivel de la faringe es delgada y celular. En esta localización hipofaríngea contiene glándulas mucosas y serosas que se abren a través de ductos. Presenta, además, un rico plexo linfático (por ello la diseminación linfática de los tumores hipofaríngeos es habitual y precoz) (2). Por último, la capa muscular está formada por fibras musculares de los músculos constrictor inferior principalmente y algunas fibras inferiores del músculo constrictor medio. Estos músculos rodean el esqueleto laríngeo (cartílagos tiroides y cricoides), en el que se insertan, formando la disposición cilíndrica previamente mencionada (1) (figura 5).

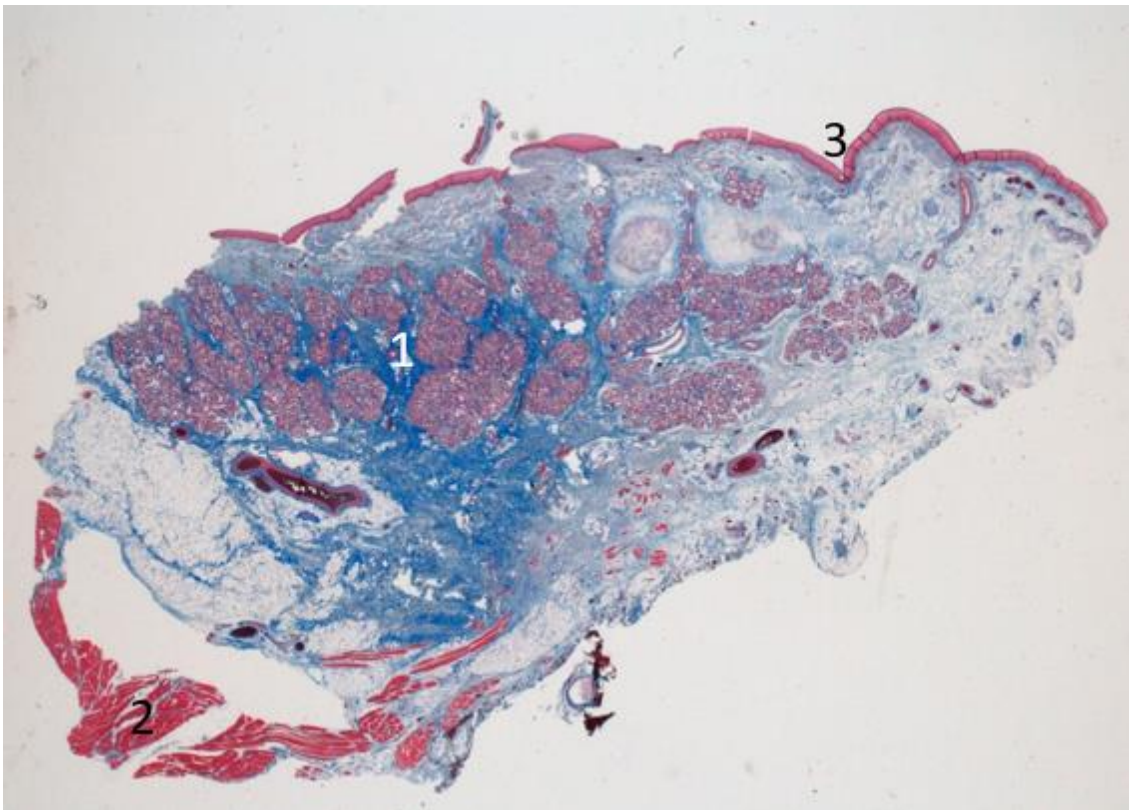


Figura 5. Imagen a 2 aumentos de mucosa de seno piriforme con tinción Tricrómica de Masson. Se observan las fibras de colágeno en color azul (1), el tejido muscular en la zona más interna en rojo (2) y el epitelio en la zona más superficial en rojo (3).

1.3 El cáncer de laringe e hipofaringe

1.3.1 Epidemiología

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello, representa aproximadamente 600.000 nuevos casos anualmente en todo el mundo. En Europa, supone la sexta causa de mortalidad debida al cáncer (3). Es mucho más frecuente en varones (proporción 9:1), aunque la proporción está equilibrándose, debido a los cambios en los hábitos tóxicos que se han producido en la sociedad, concretamente al aumento del consumo de tabaco y alcohol en las mujeres. Con respecto a la distribución por edad, su incidencia, prevalencia y mortalidad aumenta en paralelo a la edad con un pico a los 60 años, a partir del cual se estabiliza (4).

El cáncer de laringe representa la localización más frecuente dentro de los carcinomas de cabeza y cuello (5), y presentó en 2020 una incidencia global de 184.615 casos y de 2810 en España (6). La mortalidad global en dicho año fue de 99.849 y de 1258 en España (figura 6).

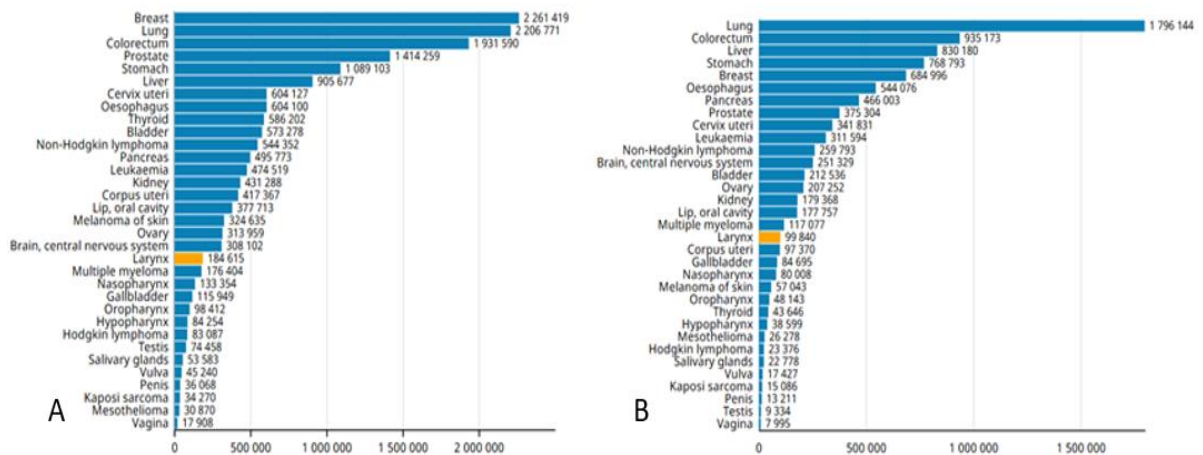


Figura 6. A: Número de nuevos casos de cáncer laríngeo en el mundo para toda la población en relación a otros cánceres. B: Número de muertes por cáncer laríngeo en el mundo para toda la población en relación a otros cánceres. Tomada de <https://gco.iarc.fr> (2020).

Según las estimaciones realizadas por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, dependiente de la Organización Mundial de la Salud, se pasará de una incidencia global de en torno a 180.000 casos a 284.000 en 2040 (figura 7). De manera análoga la incidencia detallada previamente en España (2810) pasará a ser 3640 en 2040. En relación a las defunciones por esta causa, también se producirá un incremento a nivel mundial y estatal con el paso de estos 20 años, siendo de 160.000 muertes mundiales y 1760 en España para dicha fecha (6) (figura 8).

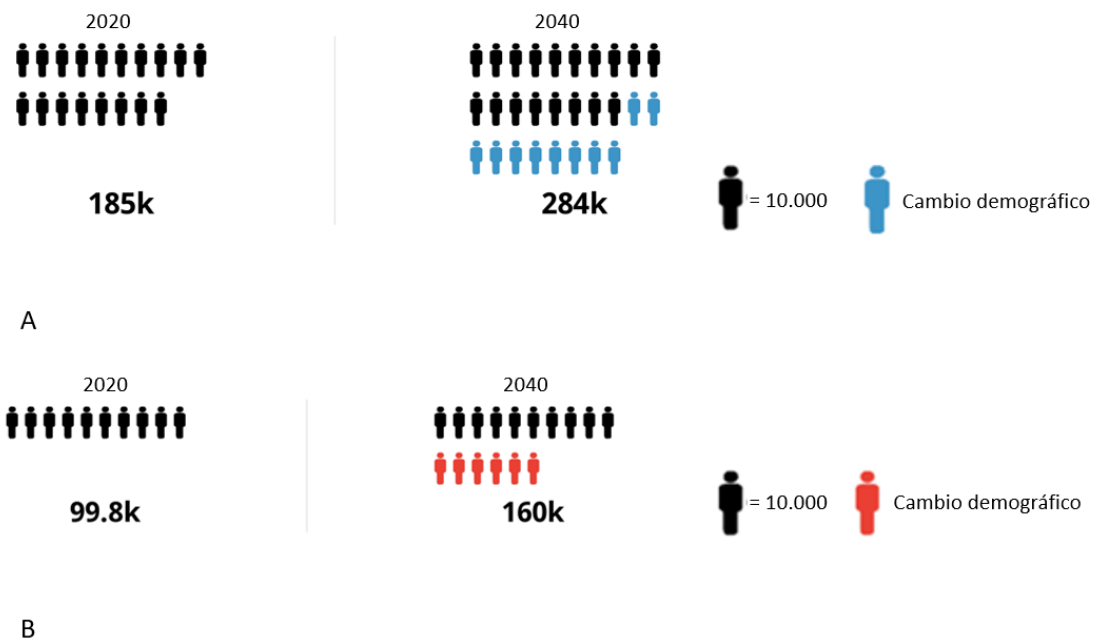


Figura 7. A: Estimación de nuevos casos de cáncer laríngeo desde 2020 a 2040 en todo el mundo. B: Estimación de muertes por cáncer laríngeo desde 2020 a 2040 en todo el mundo. Adaptada de <https://gco.iarc.fr> (2020).

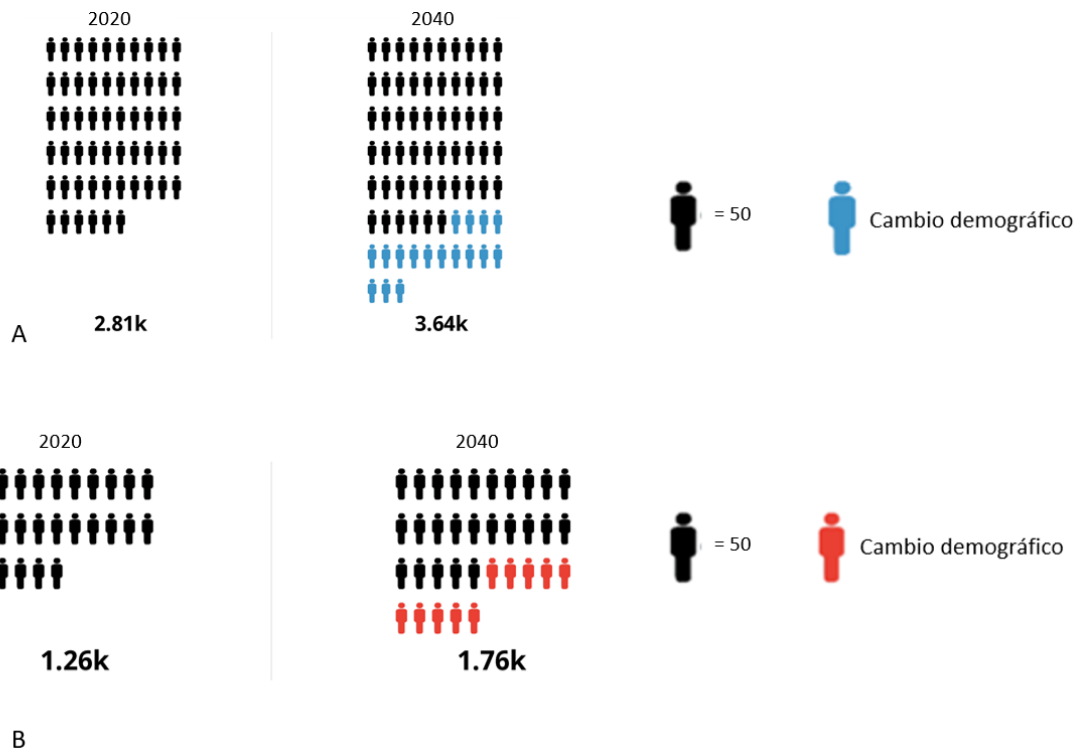


Figura 8. A: Estimación de nuevos casos de cáncer laríngeo desde 2020 a 2040 en España. B: Estimación de muertes por cáncer laríngeo desde 2020 a 2040 en España. Adaptada de <https://gco.iarc.fr> (2020).

España ocupa dentro de Europa la decimoctava posición en cuanto a la incidencia, con una ratio estandarizada a la edad de 3 pacientes por 100.000 habitantes y una mortalidad de 1,1 (6) (figura 9). Dentro de España, existe una gran variabilidad de incidencia entre comunidades que, por ejemplo, en el periodo 2003-2007 variaba desde 8,9 casos/100.000 habitantes de Albacete a 13,1 casos/100.000 habitantes en la Comunidad Autónoma Vasca (7).

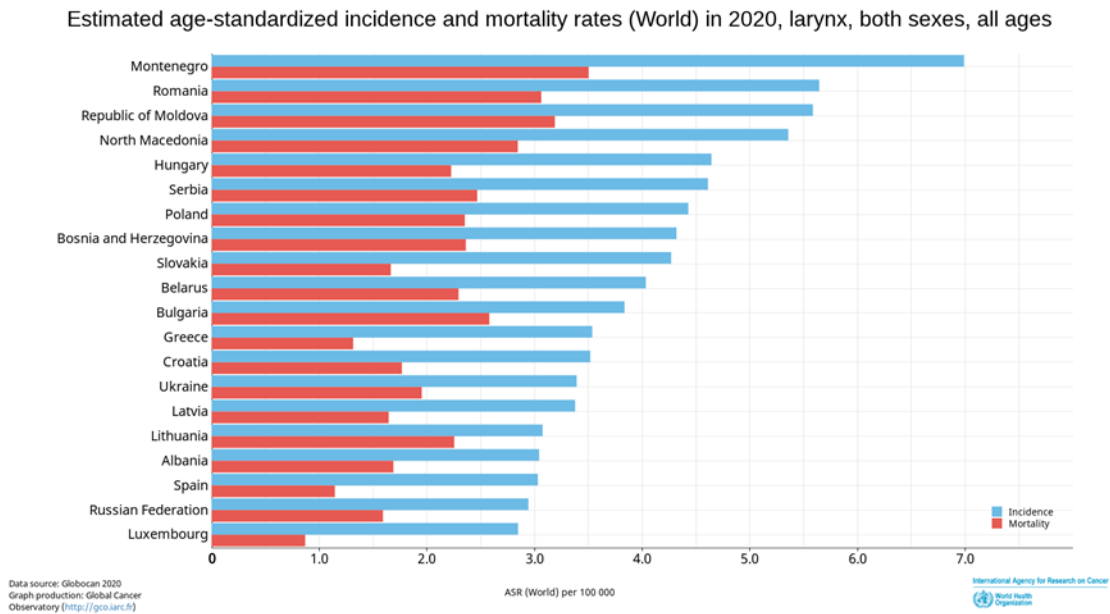


Figura 9. Estimación de incidencia y mortalidad estandarizada por edad en Europa en 2020. Tomada de <https://gco.iarc.fr> (2020).

Según el estudio “Supervivencia de cáncer en la Comunidad Autónoma Vasca 2000-2012” realizado por Departamento de Salud de la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) (8), en dicha comunidad se diagnosticaron 3.197 cánceres de laringe, 2.987 (93%) en hombres y 210 (7%) en mujeres entre el año 2000 y el 2012, con una media de 246 casos por año (rango: 209-313). La edad media al diagnóstico fue de 63 años en los hombres y 59 años en las mujeres.

En la CAV la incidencia de cáncer de laringe ha disminuido un 3,5% (de 28,7 por 100.000 en 2001 a 17,1 en 2015 con un IC95% -4,2 a -2,9)). También ha descendido la mortalidad en ese mismo periodo un 3,4% (de 13,1 por 100.000 a 5,4) (9).

El cáncer hipofaringe representa la cuarta localización más frecuente dentro de los carcinomas de cabeza y cuello tras los localizados en la laringe, la cavidad oral y la orofaringe (5), con una incidencia en España en 2020 de 1025 casos y mortalidad de 302 en España y de 84.254 casos y 38.599 defunciones en el mundo (6).

1.3.2 Etiología

El tabaco y el alcohol son los dos factores de riesgo más extendidos y con una clara influencia en aparición de los tumores malignos de laringe e hipofaringe. Presentan un efecto sinérgico, que puede llegar a aumentar el riesgo de cáncer hasta 100 veces con respecto a un paciente no fumador ni bebedor (10).

El tabaco aumenta el riesgo de cáncer en función de la dosis y la duración de su consumo (11).

El alcohol parece ser más determinante etiológicamente en los cánceres de hipofaringe en comparación con los de origen laríngeo, y se considera un factor de riesgo independiente del tabaco en ambas localizaciones (11). Hashibe (12) concluye que hasta un 72% de los tumores de cabeza y cuello son atribuibles al tabaco o al alcohol, de los cuales, un 33% fueron debidos al tabaco en solitario, un 4% al alcohol en solitario y un 35% a la combinación de ambos.

Clásicamente se ha establecido una relación entre el predominio en el consumo de alcohol o de tabaco con la localización tumoral mayoritaria por países. Así, en Estados Unidos o Reino Unido, donde el consumo de tabaco es mayor que el de alcohol, son más frecuentes los tumores glóticos. En los países mediterráneos, donde el consumo de alcohol es mayor, los tumores más frecuentes son los de localización supraglótica e hipofaríngea (4).

El estatus socioeconómico desfavorable se ha estudiado como factor de riesgo del cáncer laríngeo, en relación a una mala atención sanitaria, al mayor consumo de tabaco y alcohol en dichas poblaciones, a una peor alimentación y a exposición a carcinógenos ambientales (13).

El síndrome de Plummer-Vinson (anemia ferropénica con una discinesia faringoesofágica) se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de hipofaringe y de esófago (14).

El papel del virus del papiloma humano (VPH) en el desarrollo de cánceres de cabeza y cuello está siendo estudiado en los últimos años y se ha demostrado claramente en tumores de orofaringe. Su papel en el cáncer de laringe está actualmente a debate, siendo menor su implicación en los tumores hipofaríngeos (15).

1.3.3 Carcinogénesis

Histopatológicamente, los carcinomas laríngeos e hipofaríngeos se originan desde las células de la mucosa epitelial. La progresión de los carcinomas epidermoides sigue un orden que comienza con la hiperplasia celular, seguida por la displasia (leve, moderada y severa), carcinoma in situ y finalmente carcinoma invasivo. En cada una de estos cambios de etapa, se dan alteraciones cromosómicas específicas. El paso de epitelio normal a hiperplasia suele conllevar una pérdida de la región 9p21, donde se transcriben genes supresores de tumores como CDKN2A (que codifican los inhibidores de p16 CDK4 y CDK6). La progresión de hiperplasia a displasia viene determinada molecularmente por la pérdida de la región 3p21 y 17p13, lugares de codificación de TP53 (que codificarán p53). La transición de displasia a carcinoma in situ, supone alteraciones en 11q13, 13q21 y 14q32, quienes están implicados en la amplificación de CCND1 (que conlleva una sobreexpresión de la ciclina D1). Por último, el paso de carcinoma in situ a carcinoma invasivo, se asocia a pérdida de las regiones 6p, 8, 4q27 y 10q23, que suponen la inactivación de PTEN. Además de estos cambios genéticos, se ha evidenciado la importancia de los cambios epigénéticos en la carcinogénesis de estos tumores (16). (figura 10).

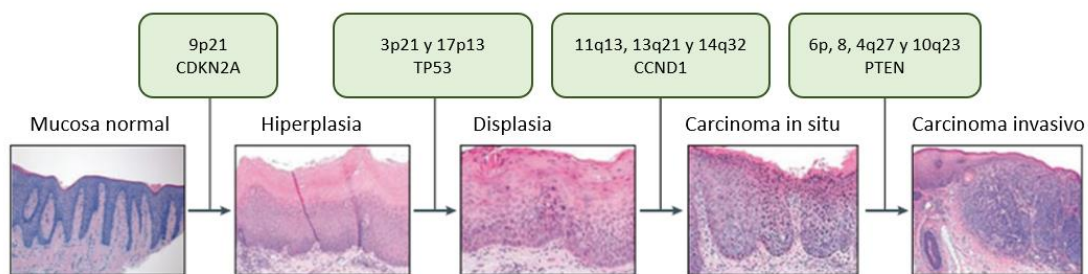


Figura 10. Progresión de la carcinogénesis en la mucosa con sus eventos genéticos clave. Adaptada de Johnson *et al.* (2020).

Como se ha referido previamente, el tabaco supone el mayor factor de riesgo para el desarrollo de un carcinoma laríngeo e hipofaríngeo. Esto es debido a la capacidad carcinogénica de algunas de las más de 5000 sustancias químicas que se producen en su combustión, entre las que destacan los hidrocarburos policíclicos aromáticos y las nitrosaminas. Estas sustancias producen una activación metabólica de la carcinogénesis, lo que conlleva la formación de metabolitos reactivos, que, en caso de no ser detoxificados y excretados, pueden producir daños en el ADN. En caso de que estas alteraciones no se reparen adecuadamente, puede producirse un daño permanente en forma de mutación, delección o amplificación. La acumulación de alteraciones en

genes supresores de tumores como TP53 o CDKN2A (que codifican p53 y p16 respectivamente) o en vías de señalización celular, se asocia con la aparición, progresión y mal pronóstico de estos carcinomas (figura 11).

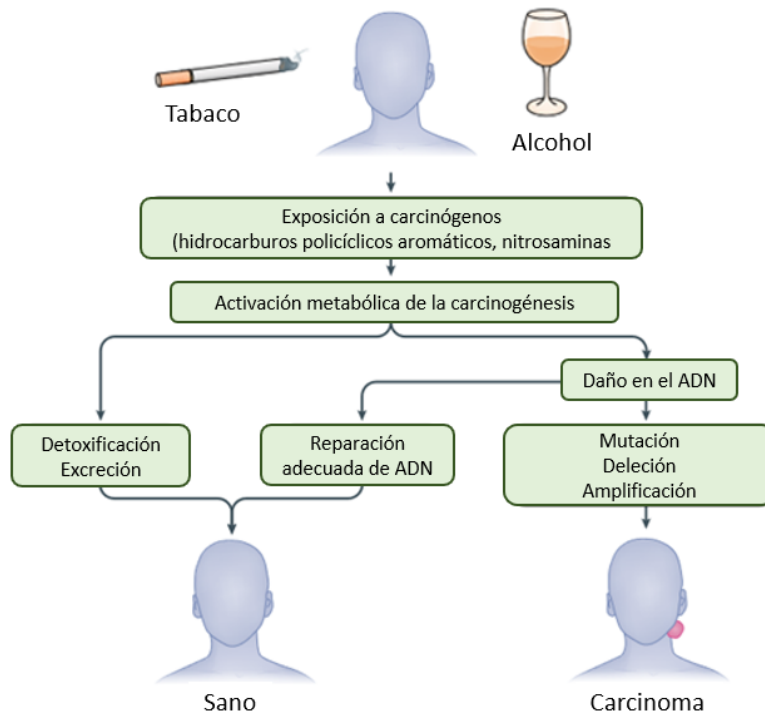


Figura 11. Desarrollo de la carcinogénesis asociada a carcinógenos. Adaptada de Johnson *et al.* (2020).

El microambiente tumoral, se compone de una compleja y heterogénea mezcla de células tumorales y estromales, que incluye células endoteliales, fibroblastos asociados al cáncer (CAF) y células inmunes. Las células tumorales y los fibroblastos asociados al cáncer producen factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), quien recluta células endoteliales que estimularán la neovascularización del tumor. Las células endoteliales, además, secretaran factores que promueven la supervivencia tumoral. Los fibroblastos asociados al cáncer (CAF) tiene un papel clave en la progresión tumoral y se distinguen de los fibroblastos normales por una activación y expresión persistente de la α -actina del músculo liso (α SMA). Estos fibroblastos asociados al cáncer (CAF) secretan a demás multitud de factores de crecimiento y citoquinas que promueven el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y el reclutamiento de células inmunosupresoras. Además, suponen la principal fuente de metaloproteinasas de matriz (MMP), quienes degradan y reconfiguran la matriz extracelular y liberan factores de crecimiento embebidos en la misma, que estimularán la proliferación celular tumoral, la angiogénesis y la inmunosupresión.

1.3.4 Diagnóstico e historia natural

Según la guía de práctica clínica de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (17) el manejo de los tumores laríngeos e hipofaríngeos requiere de una historia clínica completa, incluyendo historia familiar oncológica, así como la cuantificación del hábito tabáquico y alcohólico. Asimismo, es precisa la palpación cervical y una minuciosa exploración de toda el área ORL mediante métodos de imagen endoscópicos (nasofibrolaringoscopia principalmente). Además del tumor primario, se debe explorar la posibilidad de tumores sincrónicos en el resto de las vías aerodigestivas superiores.

Igualmente, se debe obtener una muestra anatomopatológica del tumor primario o de una metástasis ganglionar cervical previa a realizar cualquier tratamiento. En el caso de tomar una biopsia de la localización primaria, ésta se puede realizar en consulta, si el tumor es fácilmente accesible, o en quirófano bajo anestesia general, si existe riesgo de sagrado o disnea.

En cuanto a los estudios de imagen, existe cierta variabilidad en su uso. Los objetivos de estas pruebas deben ser evaluar la extensión local de la lesión (en particular la afectación de los espacios preepiglótico, paraglóticos o la invasión cartilaginosa), así como determinar las posibles metástasis ganglionares cervicales o a distancia. Para los tumores en estadio avanzado, las guías clínicas proponen la TC o la RM cervical (para evaluar la extensión locorregional) asociada a radiografía o TC de tórax (para evaluar las posibles metástasis a distancia) (18). Algunos estudios apoyan el uso de PET/TC como prueba de imagen preferente en pacientes con carcinomas en estadios avanzados (19).

La historia natural del cáncer de laringe es distinta en relación a la subárea anatómica de origen (supraglótica, glótica o subglótica). Los cánceres de origen supraglótico se diagnostican en estadios más avanzados debido a que la sintomatología es poco específica y ello retrasa su diagnóstico, además de que su abundante red linfática facilita la metástasis ganglionar con respecto a otras localizaciones. El origen glótico, por el contrario, suele diagnosticarse antes debido a que la disfonía es un síntoma precoz que permite su diagnóstico en etapas iniciales. Además, existe una menor diseminación linfática de esta localización. Por último, la localización subglótica suele presentar una extensión precoz al cartílago cricoides, así como una diseminación linfática paratraqueal y mediastínica frecuente, lo que condiciona un diagnóstico en estadios avanzados (20).

En cuanto al cáncer de hipofaringe, el diagnóstico suele hacerse también en estadios avanzados (estadios III-IV), debido a la extensión local del tumor hacia el esqueleto laríngeo y a la elevada incidencia de afectación ganglionar (21).

1.3.5 Estadíaie

Siguiendo la octava edición (2017) de la clasificación TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) (anexo 1) (22), se ofrece una descripción del tamaño y extensión tumoral en su origen (T), la diseminación ganglionar cervical (N) y a distancia (M). Esto, nos permitirá realizar un estadiaje que será clave para poder comparar tumores en cuanto a su supervivencia y así ofrecer tratamientos adecuados al estadio que presente el paciente, así como información sobre el pronóstico.

Tanto la clasificación de metástasis ganglionares (N) como a distancia (M) coincide para los tumores laríngeos e hipofaríngeos. Es en la extensión local (T), donde apreciamos mayores diferencias entre las distintas áreas anatómicas de origen.

Así, en los tumores laríngeos e hipofaríngeos, el estadio local (T) variará en función de la sublocalización anatómica desde la que se haya desarrollado el tumor (hipofaringe, laringe supraglótica, laringe glótica o laringe subglótica).

La clasificación TNM y la estadificación específica se encuentra en el anexo 9.1.

1.3.6 Tratamiento

La decisión sobre el tratamiento más adecuado en los cánceres de laringe e hipofaringe avanzados, se individualiza y consensua en el Hospital Universitario Cruces, en un comité oncológico multidisciplinar; formado por radiólogos, anatomopatólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, nutricionistas, cirujanos plásticos, cirujanos maxilofaciales y otorrinolaringólogos.

La mejor opción vendrá orientada por las guías de práctica clínica como la NCCN (17). En el caso de los tumores localmente avanzados, estas guías dejan abiertas multitud de opciones, ya que las características del paciente pueden ser determinantes a la hora de establecer un plan terapéutico. Así, el estado general, comorbilidades y la edad del paciente pueden ser condicionantes que contraindiquen el tratamiento quimioterápico y por lo tanto avoquen a un tratamiento quirúrgico de la lesión. El tratamiento quirúrgico también variará en función de dichos factores.

Entre todas estas opciones, dado el objetivo de la presente tesis, nos centraremos en la laringectomía total.

1.4 Laringectomía total

En el tratamiento de los cánceres laríngeos e hipofaríngeos localmente avanzados, la laringectomía total (LT) sigue siendo una posibilidad terapéutica relevante, a pesar de los protocolos de quimio-radioterapia de preservación de órgano (23). El cáncer de laringe es de los pocos tumores en los que la supervivencia no ha mejorado en las últimas décadas, a pesar de los avances médicos (24). Existe un debate científico en torno al papel que el desplazamiento de la cirugía en favor de los protocolos de preservación de órgano quimio-radioterápicos tuvo en esta evolución no favorable de la supervivencia (25). En los cánceres hipofaríngeos localmente avanzados o en los laríngeos con extensión a estructuras faríngeas, además de la laringectomía total, se asocia una faringectomía parcial o total (26).

A continuación, se presentan las indicaciones con mayor evidencia científica para la realización de LT en la actualidad.

1.4.1 Indicaciones actuales de la LT

- Tumores T4a (tanto de laringe como de hipofaringe): los protocolos de preservación de órgano en estos pacientes, han mostrado un peor pronóstico en comparación a la LT (27) (28) (29). Grover examinó, usando la base de datos nacional sobre cáncer de EEUU, 969 pacientes con diagnóstico de T4a, y su análisis obtuvo unos resultados estadísticamente significativos en cuanto a un mayor riesgo de muerte de los pacientes tratados mediante preservación de órgano en comparación con los que recibieron LT (30). En un estudio retrospectivo del Anderson Cancer Center, se analizaron 221 cánceres de laringe T4, de los cuales un 73% fue tratado mediante LT y un 27% mediante protocolos de preservación de órgano. Aunque en términos de supervivencia no hubo diferencias significativas, sí se observó un mejor control locorregional y una menor dependencia de nutrición por gastrostomía en comparación con los protocolos de preservación de órgano. Asimismo, las tasas de pacientes tratados con quimio-radioterapia, con laringe funcional (es decir, sin necesidad de traqueotomía ni alimentación por gastrostomía) a los 5 y 10 años fueron del 32% y 13% respectivamente (31).
- Extensión subglótica: es un tema controvertido debido a la precoz extensión hacia el cartílago cricoides que muestran estos tumores por la proximidad del mismo y por los

pocos estudios en relación a su supervivencia, dada la baja incidencia que presentan. Frecuentemente es necesaria la realización de una LT como opción quirúrgica (4).

- Contraindicación de protocolos de preservación de órgano: por una parte, haber recibido previamente RT en área de cabeza y cuello que impida una reirradiación. Por otra, factores que imposibiliten la administración de quimioterápicos a dosis adecuadas como la edad avanzada, patología concomitante o el mal estado general del paciente que avocaría a un tratamiento únicamente radioterápico, cuya eficacia oncológica fuera menor que la que ofrece la LT.
- Pérdida irreversible de la función laríngea: un criterio básico para la inclusión de un paciente en un protocolo de preservación de órgano es la preservación de la función laríngea (deglución y fonación eficaces) postratamiento. No existen criterios absolutos que indiquen una pérdida irreversible de la función laríngea previa al tratamiento, por lo que se debe individualizar cada caso para valorar dicha posibilidad. La necesidad de una traqueotomía y la colocación de una sonda nasogástrica (SNG) previa al tratamiento, así como la aspiración; pueden ser indicadores de un mal candidato para un protocolo de preservación de órgano (27) (32).
- Cirugía de rescate: se trata de pacientes con estadios localmente avanzados en los que la estrategia de conservación de órgano ha fallado. Se ha demostrado que, en estos pacientes, la supervivencia específica a 5 años, suelen ser superiores al 50% (33).
- Cirugía funcional: se trata de rehabilitar la función deglutoria en pacientes que la hubieran perdido a causa del tratamiento previo. Esto puede ocurrir tras cirugías parciales faringolaríngeas que presentaran aspiraciones graves (34) (35) que condicionen la necesidad de alimentación enteral permanente, si el paciente desea recuperar la alimentación oral. Los tratamientos de quimio-radioterapia empleados en los protocolos de preservación de órgano también pueden condicionar una pérdida en la funcionalidad laríngea. Así, un 5-10% de los pacientes tratados, pueden necesitar de una alimentación enteral de forma permanente (27), pudiendo ésta producirse como secuela a largo plazo tras el tratamiento (36). En estos pacientes, se podría ofertar la LT como opción para recuperar la alimentación oral. Además de la incapacidad para la alimentación oral, otras causas menos frecuentes que pueden condicionar una LT funcional son: la obstrucción de la vía aérea que conlleve una traqueotomía

permanente, una voz completamente afuncional que no permita la comunicación, así como la condrorradionecrosis que no responde al tratamiento (37).

1.4.2 Técnica quirúrgica básica de la LT

Conceptualmente la cirugía trata de retirar en bloque todo el esqueleto laríngeo con su musculatura, extirpando así el tumor y dejando la vía aerodigestiva separada en dos. Por una parte, la respiración y por la otra, la deglución.

La cirugía se realiza bajo anestesia general mediante intubación orotraqueal o tras la realización de una traqueotomía con anestesia local si el tumor no permitiera la intubación. Por lo tanto, es vital un equipo de anestesia habituado a la vía aérea difícil.

Se realiza la incisión cutánea, cuyo diseño variará en función de si asocia vaciamientos cervicales, y tras la sección de la piel, el tejido celular subcutáneo y el músculo platisma, se levanta un colgajo subplatismal, disecando el plano de la fascia cervical superficial. El campo quirúrgico quedará delimitado superiormente por el hioides, inferiormente por los anillos traqueales y lateralmente por los bordes anteriores de los músculos esternocleidomastoideos (ECM).

Se debe independizar la laringe junto con su musculatura infrahioidea (omohioideo, esternohioideo y esternotiroideo), para lo cual debemos seccionarlos en sus límites inferiores.

Se localiza la glándula tiroidea y se realiza la sección de su istmo, lateralizando los lóbulos y exponiendo así los primeros anillos traqueales y el cricoides.

Se debe localizar el pedículo laríngeo bilateralmente y seccionarlo.

Además de seccionar la musculatura infrahioidea, debemos liberar el hioides de la musculatura suprahioidea, seccionando los músculos en su inserción al hioides, esqueletizándolo.

Una vez localizados el extremo superior e inferior del ala del cartílago tiroidea, se realizará la sección del músculo constrictor inferior en el borde del ala, liberando así el esqueleto laríngeo.

En caso de no haber realiza la traqueotomía al inicio de la intervención, se realiza en este momento, usando una incisión horizontal por debajo del segundo anillo, algo más de 180°. Se sutura el borde anterior de la tráquea a la piel, lo que conformará el traqueostoma permanente.

Se debe progresar posteriormente la incisión traqueal incluyendo uno o dos anillos traqueales, (en "pico de flauta") dejando una superficie de tráquea posterior más alta que la anterior. Ello aumentará la sección del traqueostoma.

Se debe progresar la disección superiormente entre el plano de la pared posterior de los 2 primeros anillos y el esófago. Detrás del cricoides será posible ver las fibras de los músculos cricoaritenoides posteriores que señalará el plano de disección. Se debe progresar superiormente hasta rebasar dichos músculos y alcanzar la cara posterior de los aritenoides.

Normalmente la entrada a la luz faríngea se realiza a nivel de la vallécula, por encima del hioides, para poder observar bien la lesión antes de cortar la faringe, lo que nos permite una resección más segura oncológicamente. Una vez abierta la luz faríngea a dicho nivel, se continua por los repliegues faringoepiglóticos hasta alcanzar los senos piriformes, siempre dejando un margen oncológicamente adecuado con respecto a la lesión. Por último, en la región retrocricoidea se unen transversalmente las secciones laterales.

De esta manera, se reseca en bloque la laringe y queda un remanente de mucosa hipofaríngea cuyos límites son la mucosa de la vallécula superiormente, la mucosa de los repliegues faringoepiglóticos lateralmente y la mucosa de la entrada al esófago inferiormente (unión faringoesofágica) (figura 12). Este gran defecto mucoso se debe reconstruir para crear una neofaringe tubular que comunique la orofaringe con el esófago, para lo cual existen diferentes patrones de sutura, que se analizarán posteriormente.

Por último, se coloca un drenaje aspirativo, evitando colocarlo sobre la sutura faríngea, se sutura de plano subcutáneo y piel y se termina de conformar el borde superior del traqueostoma.

Por lo tanto, al resecar la laringe la respiración se realizará únicamente por el traqueostoma y la deglución será independiente de la vía aérea, ya que el alimento pasará desde la cavidad oral al esófago, a través de la neofaringe (figura 13)

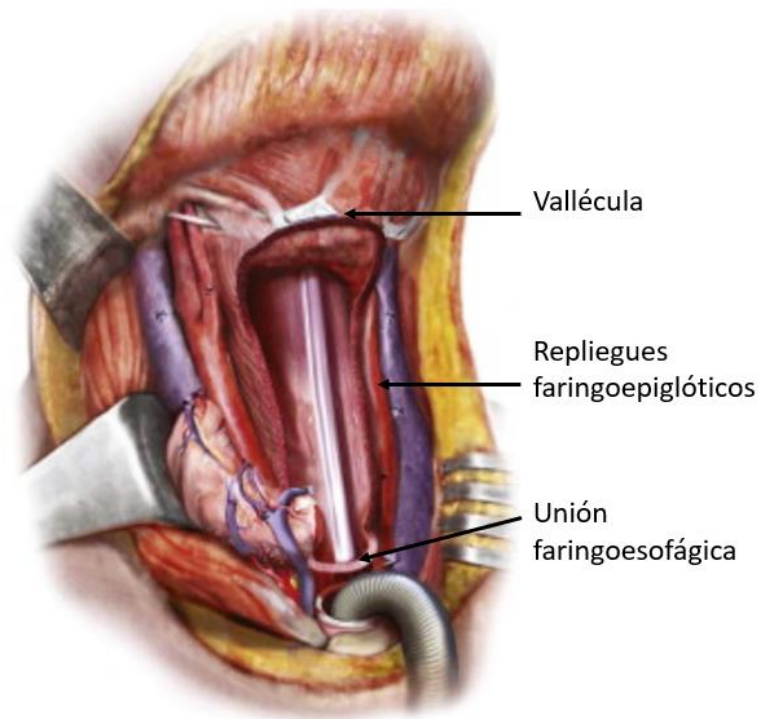


Figura 12. Remanente mucoso tras resección laríngea. Adaptada de <https://pocketdentistry.com> (2016)

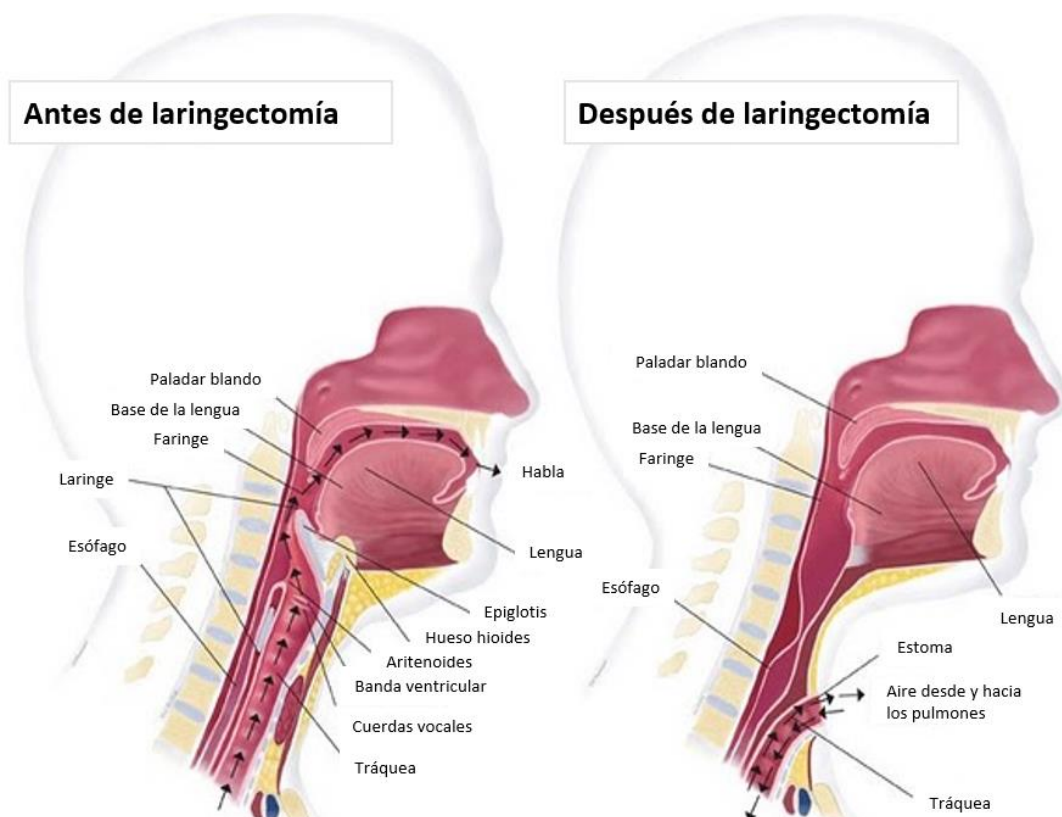


Figura 13. Comparación esquemática de la anatomía antes y después de una LT. Adaptada de <https://dribrook.blogspot.com/p/urgent-care-and-cpr-of-laryngectomees.html> (2011)

1.4.3 Técnicas quirúrgicas asociadas a la LT

1.4.3.1 Faringectomía parcial

Cuando el tumor es de origen hipofaríngeo (como en los tumores de seno piriforme) o cuando la extensión del mismo afecta a la faringe, además de la laringe se deberá resear el segmento de mucosa hipofaríngea afectada por la neoplasia. De este modo, el remanente faríngeo con el que se debe reconstruir la neofaringe disminuye, lo que dificulta un cierre estanco y sin tensión.

En los casos en los que no quede mucosa faríngea suficiente para realizar el cierre, se debe realizar una faringectomía total, con lo que es necesario aportar tejido desde otras localizaciones (mediante colgajos regionales o injertos libres microvasculares) que permitan una reconstrucción de la neofaringe.

1.4.3.2 Vaciamiento/linfadenectomía cervical

La mayoría de los tumores que precisan de una LT se corresponden a estadios avanzados de la enfermedad, que suele cursar con frecuencia con adenopatías sugestivas de malignidad. Por ello, es habitual que la cirugía oncológica asocie vaciamientos cervicales a la LT. Los vaciamientos pueden ser unilaterales o bilaterales (mayoritariamente) y en función de la infiltración tumoral adenopática, podrán ser vaciamientos funcionales, radicales o radicales modificados.

1.4.3.3 Colocación prótesis traqueoesofágica primaria

Tras la LT, se pierde la capacidad de producción de voz laríngea. La rehabilitación posterior de la voz se puede realizar de diversas formas, siendo las más frecuentes la erigimofonía y la voz mediante prótesis traqueoesofágica. La prótesis traqueoesofágica consiste en un dispositivo que se coloca entre la pared posterior de la tráquea en el traqueostoma y que se comunica con la pared anterior del esófago. De esta manera, el paciente puede introducir aire pulmonar al esófago al obturar el orificio estomal y facilitar la vibración faríngea, que una vez articulada permitirá una comunicación eficaz. Por otra parte, la prótesis impide el reflujo retrógrado de alimento desde el esófago a la tráquea a través de un mecanismo valvular.

La necesidad o conveniencia de la prótesis traqueoesofágica es controvertida. Esta prótesis puede ser colocada de manera primaria durante la realización de la LT, o de forma secundaria tras unos meses de la cirugía. No hay un claro consenso sobre el momento idóneo de colocación de la prótesis, por lo que se debe valorar en cada caso y discutirlo con el paciente.

1.5 Complicaciones de la LT

Como toda cirugía oncológica de cabeza y cuello, la LT no está exenta de complicaciones, que incluyen la fístula faringocutánea, la hemorragia-hematoma, la infección cervical o la necrosis cutánea. Otras posibles complicaciones son la neumonía por aspiración, la disfunción de pares craneales y del plexo cervical, la dehiscencia de la herida quirúrgica o la fístula quilosa (38).

Las complicaciones a largo plazo incluyen la estenosis faríngea/esofágica que puede conllevar disfagia o dificultad en la adquisición de la voz erigmofónica, o la estenosis del estoma traqueal (38).

No es el objetivo de este capítulo examinar todas estas complicaciones, pero sí lo es la de analizar una de las complicaciones específicas de la cirugía faringolaríngea: la fístula faringocutánea.

1.6 Fístula faringocutánea (FFC)

Ya desde la primera LT realizada por Billroth en 1873 se conoce esta complicación. Se trató de un paciente de 36 años con diagnóstico de cáncer laríngeo en el que previamente a la LT se realizaron cirugías parciales, con persistencia y progresión tumoral. La cirugía fue difícil debido al sangrado continuo (en dicha época no existían métodos de cauterización eléctrica), los despertares anestésicos frecuentes y la tos producida por la aspiración de sangre a la tráquea. Este primer paciente con cáncer laríngeo tratado quirúrgicamente desarrolló una FFC que cerró en el posoperatorio y le permitió la ingesta oral (39).

La FFC tras la LT representa la complicación posquirúrgica más frecuente de dicha cirugía y continúa siendo una complicación importante, ya que prolonga la estancia hospitalaria, aumenta el tiempo antes de comenzar con la alimentación oral y disminuye la calidad de vida del paciente (40).

Asimismo, puede retrasar el inicio del tratamiento complementario, si este fuera necesario, y en ocasiones es necesaria una reintervención quirúrgica para el cierre de estas fístulas, si estas

no cerraran o presentaran una gran extensión (faringostomas). Todos estos factores, además, se traducen en un incremento del coste total del proceso quirúrgico (41).

Aumenta también el riesgo de otras complicaciones como la neumonía por aspiración (producida por el paso de la saliva hacia la tráquea) y de rotura carotídea (por efecto de la exposición de los grandes vasos cervicales y la acción destructiva de la saliva) (42).

Ocurre como consecuencia del fallo en el cierre de la mucosa faríngea tras la extirpación de la laringe. De esta manera, la saliva (o el alimento) pasa en la deglución desde la faringe hacia el cuello y desde ahí hacia la piel cervical. Así se forma una comunicación entre la faringe y la piel: la fístula faringocutánea.

La saliva en contacto con la herida quirúrgica, provoca infección de la misma, así como trombosis de las venas microscópicas, con lo que se produce daño tisular (43).

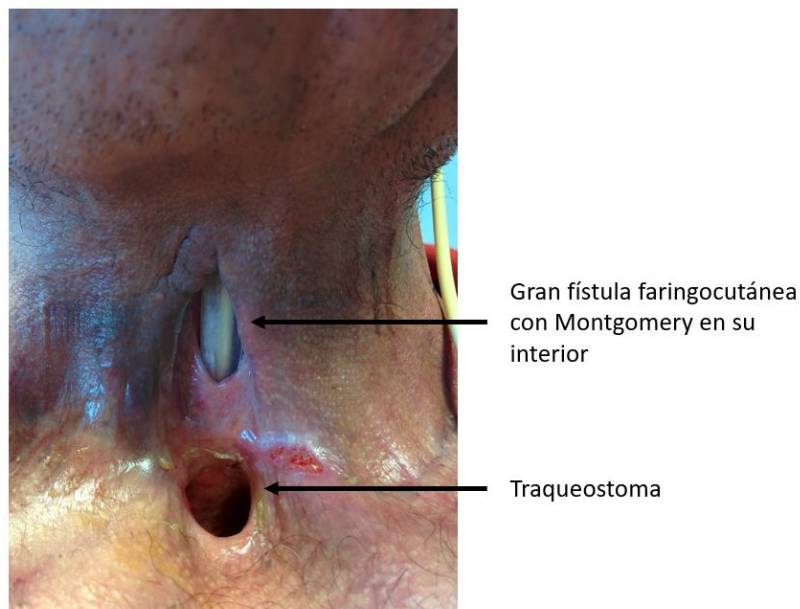


Figura 14. Gran fístula faringocutánea.

1.6.1 Incidencia y factores de riesgo

La incidencia de FFC es muy variable en las series publicadas, con una incidencia en las distintas series de entre un 3% y un 65% (44). Existen multitud de revisiones sistemáticas en torno a este tema, en las que mayoritariamente se objetivan ciertos factores de riesgo que incrementan la frecuencia en la aparición de la FFC, aunque las series difieren en la significación estadística de algunos de ellos.

1.6.2 Principales metaanálisis que estudian los factores de riesgo de la FFC

En el metaanálisis realizado por Liang, publicado en 2015 (40), se seleccionaron 16 estudios en los que se analizaron factores de riesgo en relación a la FFC en LT (excluyendo cirugías parciales o con faringectomías o glosectomías asociadas). Realizaron el análisis sobre más de 2598 cirugías, y concluyeron que los factores asociados a un mayor riesgo de desarrollo de FFC fueron la localización primaria del tumor, el estadio T del mismo, la RT previa, la hemoglobina posoperatoria menor de 12,5g/dL y los márgenes quirúrgicos afectos.

Paydagar en 2006 (44) realizó otro metaanálisis, con los mismos criterios de inclusión, cuyos resultados demostraron como estadísticamente significativos la hemoglobina posoperatoria menor de 12,5g/L, la traqueotomía previa a la cirugía, la RT previa y la RT previa con vaciamiento cervical asociado en la cirugía de rescate.

El metaanálisis más recientemente publicado (2020), por parte de Wang (45), incluyó 52 estudios que analizaran la FFC y al menos un posible factor de riesgo en pacientes sometidos a LT secundario a carcinomas de laringe e hipofaringe. Así, el número de pacientes estudiados ascendió a 8605. El análisis determinó como posibles factores de riesgo la edad mayor de 60 años, el tabaquismo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad coronaria cardíaca, el estadio avanzado de la localización primaria tumoral, la RT previa, los niveles preoperatorios disminuidos de albúmina o hemoglobina, la localización de la tumoración primaria supraglótica ya la LT de rescate.

1.6.3 Factores de riesgo de FFC estudiados en la literatura

Múltiples estudios han analizado estos y otros factores, aunque no existe un consenso generalizado sobre su importancia. Analizaremos uno por uno, los principales factores de riesgo estudiados.

La radioterapia es uno de los factores de riesgo para la aparición de FFC mejor estudiados, y cuya importancia está más clara (40) (46). El mecanismo por el cual la radioterapia aumentaría el riesgo de FFC estaría en relación con la aparición de un ambiente tisular hipóxico e hipovascular, con una fibrosis e hipocelularidad en el área radiada (44). Este mecanismo, se vería incrementado en los pacientes con quimioterapia coadyuvante (42). Se ha investigado si las características de la RT pudieran influir sobre el índice de FFC (47). Así, las dosis altas (mayores de 5000cGy) parecen incrementar el riesgo (43) (48). Otro factor pudiera ser el intervalo temporal entre la RT y la cirugía. Así, cuanto más cercano a la RT, mayor posibilidad de FFC, posiblemente a causa de la vasculitis que se produce en dicho periodo y que remite

posteriormente (40). Asimismo, parece que los avances en la técnica radioterápica pueden haber contribuido a un menor riesgo de FFC tras la LT de rescate (49). Por último, diversos estudios muestran como las FFC desarrolladas en el contexto de RT, son de mayor duración y gravedad (44).

El tratamiento de preservación de órgano en el cáncer de hipofaringe o laringe localmente avanzado conlleva habitualmente protocolos de quimio-radioterapia. Si hubiera una persistencia o recidiva de la enfermedad, se debe realizar una LT de rescate. Dichas LT presentan un riesgo mayor de fístula, que se debe, como se ha indicado previamente, al efecto de la RT, con un efecto aditivo de la QT (42). Sin embargo, el metaanálisis de Wang (45) no observó diferencias en la incidencia de FFC entre estos pacientes y los no sometidos a quimio-radioterapia.

La traqueotomía previa a la LT también ha sido analizada. Al producir una comunicación entre la piel y el árbol traqueobronquial, lo que podría conllevar una colonización de dicha mucosa por microorganismos que pudieran resultar en una infección de la zona, se facilitarían la aparición de la FFC (50). Se debe tener en cuenta que la necesidad de una traqueotomía previa a la cirugía, podría ser más frecuente en los tumores con estadios más avanzados, y ello contribuir también a la formación de la FFC (40).

Los niveles de hemoglobina posquirúrgica menores de 12,5g/dL se asocian probablemente a una cirugía compleja con pérdida de sangre y ello contribuye a una peor cicatrización, que deriva en un mayor índice de FFC. Se ha analizado también la necesidad de transfusión sanguínea como un factor independiente para el desarrollo de FFC, con resultados contradictorios (40).

La localización primaria tumoral se ha estudiado como factor de riesgo en la FFC por diversos autores, sin presentar una conclusión homogénea. Las localizaciones supraglóticas e hipofaríngeas, parecen ser las que más riesgo presentan (40) (51). Ello pudiera ser debido a que dichas localizaciones requieren de una resección más extensa de la mucosa faríngea (en comparación con los tumores glóticos), lo que aumentaría la tensión de la línea de sutura y las posibilidades de fallo en el cierre de la misma. Siguiendo el mismo razonamiento, se ha investigado también el estadio de la T (la extensión local del tumor) como posible inductor de FFC, ya que una mayor extensión pudiera corresponderse con una resección más extensa, y ello con una reconstrucción subóptima. Sin embargo, no hay consenso en este punto, como se indica en el metaanálisis de Liang (40). Se debe tener en cuenta, que tumores glóticos localmente avanzados (como los T4a glóticos) lo pueden ser a expensas de una invasión hacia el esqueleto

laríngeo, que no repercute en la mucosa restante a la hora de la reconstrucción de la neofaringe, lo que puede llevar a resultados contradictorios al realizar el análisis si no es tenido en cuenta.

Los márgenes quirúrgicos afectados se asocian a un mayor índice de FFC como consecuencia de una alteración en la cicatrización de la sutura faríngea (40). Además, pueden ser indicativas de resecciones mucosas amplias, que como hemos analizado previamente condicionen una reconstrucción faríngea subóptima.

El tipo de cierre o reconstrucción faríngea realizado es un factor difícil de evaluar por varios motivos. Por una parte, la mayoría de los estudios que examinan la incidencia de FFC no analizan el tipo de cierre realizado. Los que lo hacen, habitualmente se refieren a si ha precisado de algún colgajo locorregional o libre, sobre todo en el contexto de LT de rescate o LT con faringectomía total asociada (52) (53). Sobre esta cuestión ahondaremos más adelante, así como sobre otros estudios que analizan específicamente el tipo de cierre realizado.

La asociación en la cirugía de linfadenectomía cervical no ofrece un consenso en relación al riesgo de FFC. Existen estudios contradictorios, unos indican que puede aumentar el riesgo relativo de desarrollo de FFC por 2,2 y otros no encuentran diferencias estadísticamente significativas. En los metaanálisis de Paydafar (44) y Liang (40) no se demuestra que la linfadenectomía cervical sea un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FFC.

Se han analizado las comorbilidades del paciente como factores de riesgo para el desarrollo de FFC en distintos estudios, aunque no existe consenso. De entre ellas, la diabetes mellitus es la que más se ha estudiado. Su mal control podría provocar una alteración en la cicatrización de los tejidos como se demuestra en otras localizaciones, y ello, aumentar la FFC (54). Otras posibles comorbilidades que han sido estudiadas en relación a la FFC son la cardiopatía previa, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el hipotiroidismo y la enfermedad hepática (43) (40) (55). En relación a los metaanálisis estudiados, únicamente en el de Wang (45) han resultados estadísticamente significativas, tanto la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como la coronariopatía cardiaca.

La malnutrición se ha estudiado como factor de riesgo para las complicaciones posquirúrgicas de los pacientes sometidos a cirugías oncológicas de cabeza y cuello, objetivándose hasta en un 34% de estos pacientes (56). Sin embargo, no se estudia de forma sistematizada en los estudios y ello determina que no sea estadísticamente significativo en los metaanálisis (44) (40). Un marcador del estado nutricional del paciente puede ser la albúmina sérica. La disminución en los niveles de albúmina tras la cirugía pudiera estar relacionada con una menor producción de colágeno, lo que supondría una peor cicatrización y un estado inmune deprimido que pudiera

predisponer a la infección (56). Todo ello, puede desencadenar en la aparición de FFC, como indican estudios como el de Boscolo-Rizzo (54) o Erdag (57).

Otro factor estudiado es el tabaco. Así, los fumadores activos en el momento de la cirugía presentan un retraso en la cicatrización secundario a la hipoxia e isquemia tisular, y se ha demostrado también, que su deshabituación tres semanas antes de la cirugía mejora la cicatrización (58).

Con respecto a la edad, algunos estudios indican que la incidencia de FFC aumenta a partir de los 60 años (48), únicamente siendo significativo estadísticamente en el metaanálisis de Wang (45). Esta mayor incidencia a la complicación se explicaría por la menor tolerancia al estrés quirúrgico que se da con el envejecimiento.

Sobre la antibioterapia pre y posquirúrgica no existe un consenso sobre su repercusión en la formación de FFC. Existe una gran variabilidad con respecto al régimen de antibioterapia instaurado en la LT (59). Muchos estudios que analizan la incidencia de FFC no lo toman como factor a tener en cuenta y los que lo hacen arrojan resultados contradictorios (57).

Con respecto a la influencia sobre la FFC del día de comienzo de la alimentación oral, no existe consenso. Su relación con la FFC se analiza en un reciente metaanálisis (60) que concluye que la alimentación temprana (antes del séptimo día posoperatorio) supone un incremento en el riesgo de FFC, aunque indica que existe una gran heterogeneidad de resultados en la literatura analizada al respecto. Los que defienden la alimentación precoz lo hacen arguyendo que la sonda nasogástrica puede ser la causa de la FFC por la presión que puede ejercer sobre la línea de sutura y por aumentar el reflujo ácido. Los que defienden una alimentación más tardía refieren que es preciso esperar a una cicatrización más madura antes de introducir tensión en la línea de sutura.

Tabla 1. Factores de riesgo para la aparición de FFC tras LT y el mecanismo fisiopatológico propuesto para su desarrollo.

POSIBLE FACTOR DE RIESGO	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO PROPUESTO
Radioterapia prequirúrgica	Aparición de un ambiente tisular hipóxico e hipovascular, con una fibrosis e hipocelularidad en el área radiada.
Quimio-radioterapia (protocolos de preservación de órgano): laringectomía de rescate.	Efecto de la RT, con un efecto aditivo de la QT.
Traqueotomía previa	Comunicación entre la piel y el árbol traqueobronquial, lo que podría conllevar una infección de la zona. Traqueotomía en contexto de tumores más avanzados.
Hemoglobina posquirúrgica bajos	En relación con cirugía compleja con pérdida de sangre y ello contribuya a una peor cicatrización.
Localización primaria tumoral	Las localizaciones supraglóticas e hipofaríngeas, parecen ser las que más riesgo presentan, ya que de una resección más extensa de la mucosa faríngea lo que aumentaría la tensión de la línea de sutura y las posibilidades de fallo en el cierre de la misma.
Márgenes quirúrgicos afectos	Pueden suponer una alteración en la cicatrización de la sutura faríngea
Tipo de cierre reconstrucción	Sutura vs. mecánico. Asociación de colgajo locorregional o microquirúrgico libre.
Asociación linfadenectomía cervical	Cirugía más extensa que supone una mayor agresión sobre el lecho quirúrgico.
Comorbilidades previas	Diabetes mellitus, cardiopatía previa, la enfermedad pulmonar crónica, el hipotiroidismo y la enfermedad hepática.
Malnutrición (albúmina sérica)	Menor producción de colágeno, lo que supondría una peor cicatrización y un estado inmune deprimido que pudiera predisponer a la infección.
Tabaco	Presentan un retraso en la cicatrización secundario a la hipoxia e isquemia tisular
Edad	Peor tolerancia al estrés quirúrgico.

De todos estos factores, la mayor parte no se pueden prevenir, como son las comorbilidades del paciente, el tratamiento quimio-radioterápico que pudieran haber recibido, la necesidad de linfadenectomía cervical, la localización y estadio tumoral o la traqueotomía previa a la cirugía.

Otros factores, se pueden tratar de optimizar antes de la intervención, como el estado nutricional del paciente, que condicionará asimismo sus niveles de albúmina y hemoglobina prequirúrgica. Así, los pacientes con riesgo de malnutrición, son derivados al servicio de nutrición, previo a la cirugía, para valoración y tratamiento previo a la LT. La deshabitación alcohólica previa a la cirugía también es una correcta estrategia para prevenir posibles complicaciones psiquiátricas durante el ingreso provocados por la abstinencia brusca al alcohol.

Por último, la técnica quirúrgica de cierre faríngeo tras la LT, podría ser un factor relevante en la incidencia de FFC, aunque no es tenido en cuenta en la mayoría de los estudios que analizan los factores de riesgo de la FFC, por la ausencia de datos al respecto y por la variabilidad en la técnica y tipo de sutura (44). Además, existen muy pocos estudios prospectivos que analicen este aspecto.

1.6.4 Clasificación de los factores de riesgo asociados a aumento de FFC en relación a su posible prevención

- No prevenibles
 - o Edad
 - o Comorbilidades
 - o Estadio tumoral
 - o Localización tumoral
 - o Tratamiento quimio-radioterápico previo
 - o Traqueotomía previa (podría ser evitable en cierta medida)
 - o Antecedentes de tabaquismo y consumo de alcohol
 - o Necesidad de linfadenectomía asociada
- Prevenible prequirúrgico
 - o Optimización nutricional: consulta con nutrición.
 - o Optimización psiquiátrica
- Prevenible quirúrgico
 - o Técnica quirúrgica en el cierre faríngeo: es en lo que nos centraremos en la tesis.

- Prevenible posquirúrgico
 - Manejo en planta adecuado
 - Antibioterapia
 - Manejo de complicaciones
 - Inicio de alimentación precoz

1.7 Estrategias en el cierre faríngeo para la disminución del índice de FFC

Dentro de todos estos factores de riesgo prevenibles en relación a la aparición de FFC, nos centraremos en los referentes al cierre faríngeo, ya que son el objeto de estudio de esta tesis.

Actualmente no existe un consenso sobre cuál es la técnica de cierre óptima para disminuir la incidencia de FFC (61).

A continuación, se detallan diferentes estrategias que han sido utilizadas para disminuir el índice de FFC en diferentes centros.

1.7.1 Sutura mecánica

El cierre o sutura mecánica se realiza de forma habitual en la cirugía gastrointestinal. Sin embargo, su uso en el cierre faríngeo no está tan extendido. En el cierre faríngeo tras LT, se describió por primera vez en 1971 (62). La principal limitación de esta sutura, radica en que el corte de la mucosa se realiza sin visión directa del tumor, por lo que se limita su uso a tumores endolaríngeos puros.

La técnica consiste en una escrupulosa esqueletización de la laringe, tras la cual se realiza la sección inferior, separando tráquea y laringe. Se retira el tubo del respirador de la laringe y se coloca en el traqueostoma. Se realiza la disección del plano entre tráquea-laringe y esófago-hipofaringe, liberando completamente la mucosa de los senos piriformes. En este momento se sujeta la laringe desde la tráquea y desde la epiglotis (que se transparenta en la mucosa superior) y se coloca la grapadora quirúrgica lineal, en paralelo al esófago y con su apertura en posición cefálica. Si se hubiera colocado una sonda nasogástrica, se debe comprobar que no se encuentre atrapada por la grapadora. Se activa la grapadora, que creará una doble línea de sutura. Se deberá incidir entre ellas con un bisturí para separar la pieza quirúrgica (figura 15).

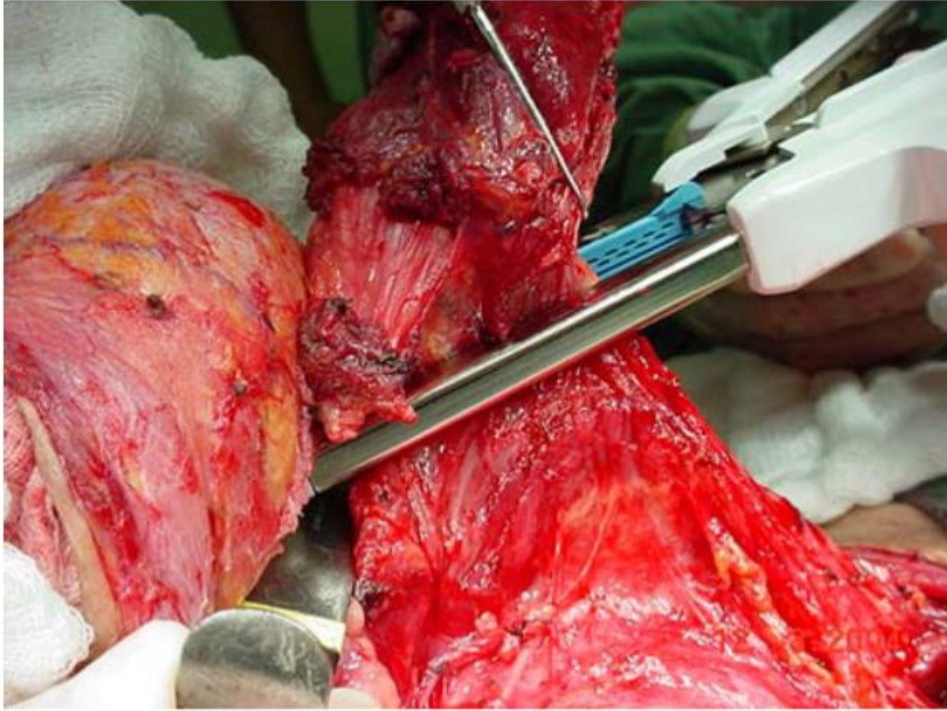


Figura 15. Momento de la cirugía mediante el uso de sutura mecánica en el que se procede a realizar la sutura y corte mecánico. Tomada de Gonçalves *et al.* (2008).

En una revisión sistemática de 2013 (63), obtuvieron una incidencia de FFC menor en los pacientes con cierre mecánico en comparación al cierre faríngeo manual. Así, se objetivó una reducción del riesgo absoluto de FFC del 15%, con un tiempo quirúrgico menor a la sutura manual, un inicio precoz de la alimentación oral y alta hospitalaria.

Sin embargo, en un estudio del Hospital Johns Hopkins (61), en el que se analiza el tipo de cierre y su relación al índice de FFC, el cierre faríngeo primario obtuvo un menor índice, en comparación con el cierre con sutura mecánica.

1.7.2 Colgajo pectoral

Para tratar de reducir el índice de fístula, sobre todo en pacientes radiados, se propone por diversos autores el uso de tejidos no radiados (principalmente colgajo pectoral) en el lecho quirúrgico, incluso cuando es posible el cierre directo del defecto faríngeo (52) (64) (figura 16). Este tipo de colgajos sin embargo no son empleados de manera sistemática en las LT como tratamiento inicial, aunque se ha sugerido en pacientes con alto riesgo de fístula, mayoritariamente tras tratamiento con quimio-radioterapia, que vayan a ser sometidos a una LT de rescate.

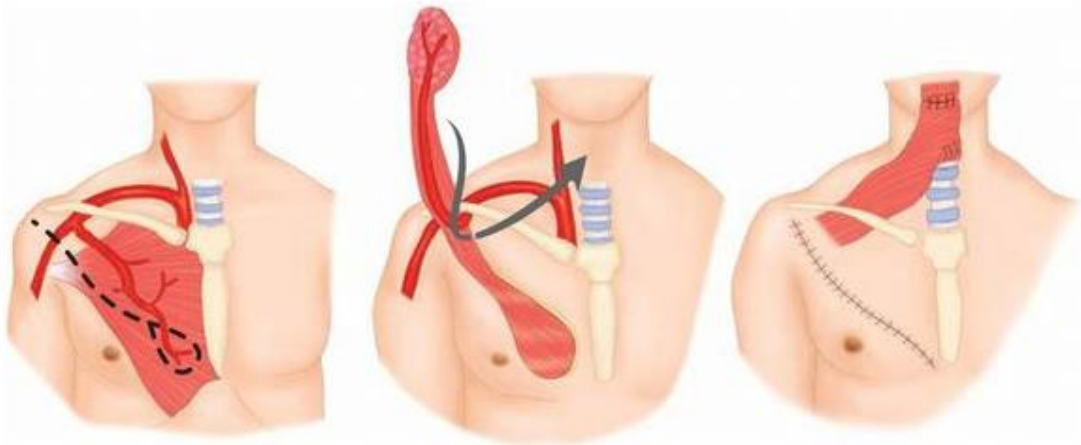


Figura 16. Representación esquemática del colgajo pectoral en su uso tras LT. Tomada de <https://i.pinimg.com> (2020)

Una revisión sistemática de 2015 (65), concluye que el uso del colgajo pectoral como prevención de la FFC en la LT, disminuye su incidencia un 22%, con un número necesario a tratar de 5 pacientes para obtener algún beneficio.

Al contrario, en un estudio realizado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York (52), concluyeron que la incidencia de FFC fue similar en los pacientes con cierre faríngeo primario y los tratados con un colgajo pectoral preventivo, con un tiempo hasta la alimentación oral semejante.

1.7.3 Técnica y material de sutura

No existe un consenso sobre la técnica o el material de sutura que se debe emplear para el cierre faríngeo tras la LT.

En cuanto al material del hilo de sutura, la mayor parte de la literatura recomienda el uso de puntos reabsorbibles para disminuir el riesgo de reacción a cuerpo extraño y extrusión del mismo hacia la neofaringe. En un estudio de 1972 se recomienda evitar el uso de suturas monofilamento de nylon, ya que se observó una mayor incidencia de fístula, así como fístulas recidivantes que solo se resolvieron tras la extracción del material de sutura (66). En otro estudio retrospectivo publicado en 1996 (67), resultó estadísticamente significativa la relación entre una mayor incidencia de FFC y el uso de sutura tipo catgut en el cierre faríngeo, en comparación al uso de vicryl. Lo justifican indicando que el vicryl es más resistente, produce menos inflamación y tiene una mayor vida media en comparación al catgut. Aun así, muy pocos estudios en relación a la fístula detallan qué tipo de sutura se ha utilizado para el cierre.

Asimismo, la técnica de sutura utilizada para el cierre no es indicada en la práctica totalidad de la literatura que analiza el riesgo de fístula, aunque pudiera parecer que se trata de un factor decisivo y modificable en la aparición de dicha complicación. Así, se puede realizar una sutura suelta o continua; y en ambas modalidades se pueden aplicar diferentes técnicas de punto. En muchos estudios únicamente se indica si se ha realizado una técnica de puntos sueltos o continuos. En los que indican la técnica empleada, las más frecuentemente mencionados son el punto simple discontinuo, la sutura continua simple, la sutura tipo Lembert, la tipo Connell y la tipo Gambia (figura 17).

Existen estudios que analizan un tipo específico de punto frente a otro, como el de Haksever (68), que describe los puntos tipo “zipper” (una modificación de la sutura de Connell) con el que obtiene muy buenos resultados de incidencia de FFC. Otro estudio retrospectivo con 456 pacientes, analizó la influencia sobre la FFC de los puntos sueltos en contraposición a sutura continua, siendo favorable para la continua (58). En dicho estudio, no obstante, no se analizaron otros factores que pudieran ser igual de influyentes en la técnica como es la morfología de la sutura. En contraposición, estudios prospectivos como el de Qureshi (69), en los que se estudiaron 143 pacientes, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la técnica de sutura utilizada.

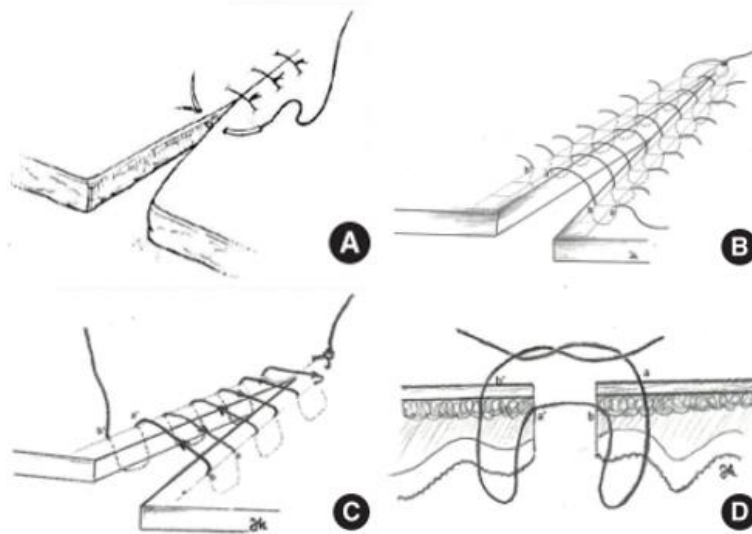


Figura 17. Tipos de sutura utilizados para el cierre mucoso tras LT: simple (A), Lember (B), Connell (C) y Gambia (D). Modificada de Haksever *et al* (2015).

1.7.4 Morfología de la sutura faríngea y número de capas de cierre

La morfología de la sutura faríngea suele ser horizontal, en “Y” o en bolsa de tabaco.

Las suturas horizontales consisten en un cierre faríngeo perpendicular a la línea media cervical. Para poder realizar este tipo de cierre, suele ser necesario un remanente mucoso suficientemente amplio, que permita que se dé un cierre sin tensión. Del mismo modo, la sutura en bolsa de tabaco, supone una sutura continua que se da a lo largo del borde mucoso, para lo que es preciso que el remanente sea suficiente. Por otro lado, el cierre faríngeo en “Y” se dispone en esta morfología, lo que supone tres líneas de sutura que confluyen. Esto permite cierres de faringe en los que la resección mucosa haya sido más amplia, ya que se adapta mejor a la mucosa restante (figura 18).

Es difícil evaluar la incidencia que la morfología del cierre supone en la aparición de una FFC, y la mayoría de los estudios en los que se menciona, no establecen un claro criterio sobre cuándo realizan uno u otro cierre, lo que supone un claro riesgo de incurrir en sesgos. Clásicamente, la morfología en “Y” se ha relacionado con una mayor incidencia de FFC, en relación al punto de trifurcación (70). Sin embargo, en un estudio prospectivo que analizó 143 LT, no se observaron diferencias estadísticamente significativas sobre la incidencia de FFC en función de la morfología del cierre (69).

En relación al número de capas de cierre, no hay consenso sobre si la capa de cierre muscular reduce el índice de FFC y qué repercusión tiene sobre la deglución y la producción de la voz. En el estudio prospectivo realizado por Qureshi (69) se analizó y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. A este respecto, Saha (71) desarrolló un estudio prospectivo en el que se evaluó esta cuestión, llegando a la conclusión de que el cierre extra muscular supuso una mayor frecuencia de FFC y peor producción de voz. Hipotetizan que la ausencia de cierre muscular reduce la presión intraluminal de la neofaringe y reduce asimismo el espasmo faringoesofágico, lo que conlleva un mayor riesgo de FFC. En contraposición, Shukla (72) concluye en su estudio retrospectivo de 20 pacientes, que el cierre en dos capas se asocia a índices de FFC menores.

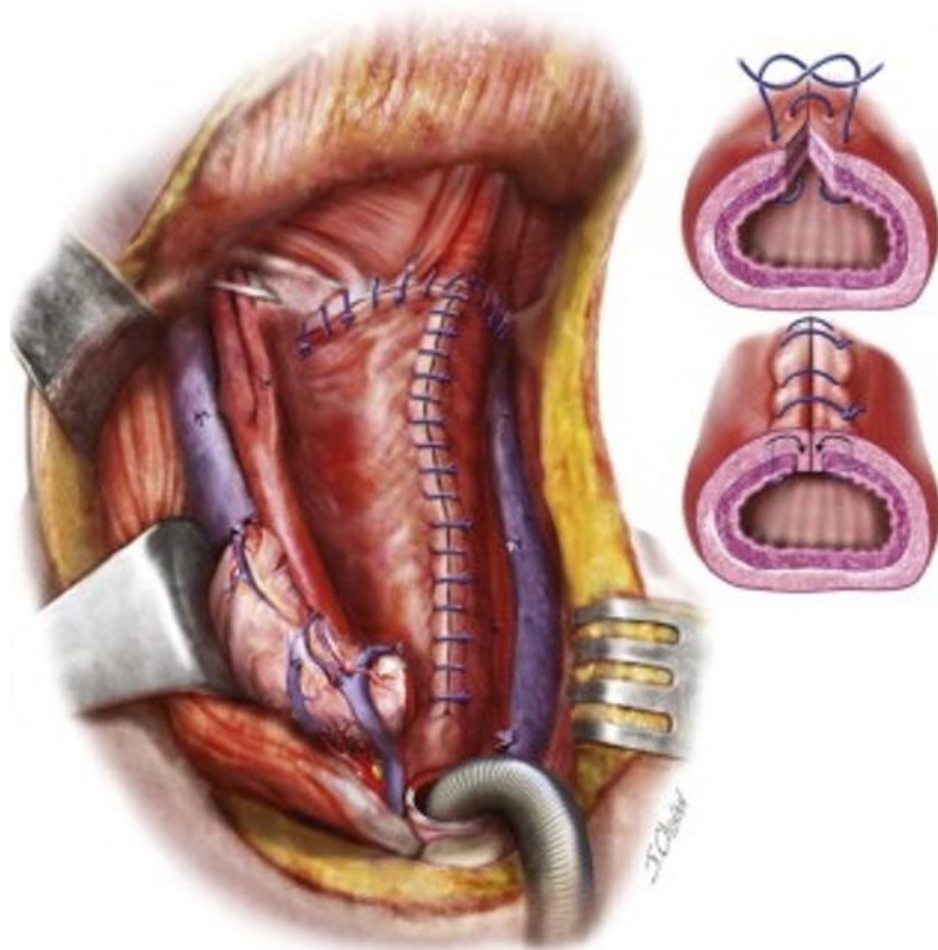


Figura 18. Sutura en Y tras LT. Adaptada de <https://pocketdentistry.com> (2016)

1.7.5 Uso de tubo de derivación salival tipo Montgomery

El tubo de derivación salival tipo Montgomery es un dispositivo de bypass salival usado para dirigir la saliva desde la orofaringe hacia el esófago. Se trata de un tubo de silicona de 191mm de longitud y varios grosores (entre 8 y 20mm), cuyo extremo proximal forma un embudo. Dicho extremo es suturado en la base de la lengua y a través del mismo se vehicula la saliva hasta su extremo distal en el esófago. Para la colocación suele ser necesaria anestesia general, y su extracción se puede realizar bajo anestesia tópica si el paciente es colaborador (73) (figura 19).

Mediante este dispositivo disminuimos la cantidad de saliva en contacto con el área de fístula, lo que favorece su resolución. Asimismo, evita que un posible reflujo gástrico acceda al área de sutura y que la SNG se puede introducir en el cuello a través de la FFC. En el caso de que se dé una salida accidental de la SNG, es más fácil y segura su reintroducción.

Las complicaciones son raras, pudiendo producir molestias faríngeas al paciente, que suelen ser bien toleradas. Aun así, están publicadas complicaciones graves como la migración del Montgomery que puede derivar en una peritonitis (74), o la formación de una fístula arterio-esofágica (75).

Su indicación principal se da en casos en los que se ha establecido una FFC de gran débito para disminuir el flujo salival y así aumentar las posibilidades de cierre espontáneo de la FFC. Aunque su uso profiláctico se describió ya en 1978 (76), no se colocan de manera generalizada en las LT primarias. Está descrito de manera más amplia su uso asociado a faringolaringectomías totales, en las que la mucosa faríngea preservada para la reconstrucción es menor y, por lo tanto, las posibilidades de FFC aumentan (77). Asimismo, en los casos en los que se asocian colgajos de reconstrucción para el cierre faríngeo, es habitual el uso profiláctico del Montgomery (78). El análisis de la utilidad del Montgomery en estas indicaciones profilácticas es complejo, ya que la mayoría de los estudios realizados son retrospectivos, con un número limitado de pacientes, lo que condiciona la interpretación de sus resultados. En un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó un total de 199 pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado y multivariado en la incidencia de FFC en relación al uso de Montgomery (73).

Por lo tanto, el uso profiláctico generalizado del Montgomery para disminuir el riesgo de FFC en la LT no está aún establecido claramente; y es en los casos de alto riesgo de fístula o uso de colgajos de reconstrucción, donde se debería plantear su colocación.

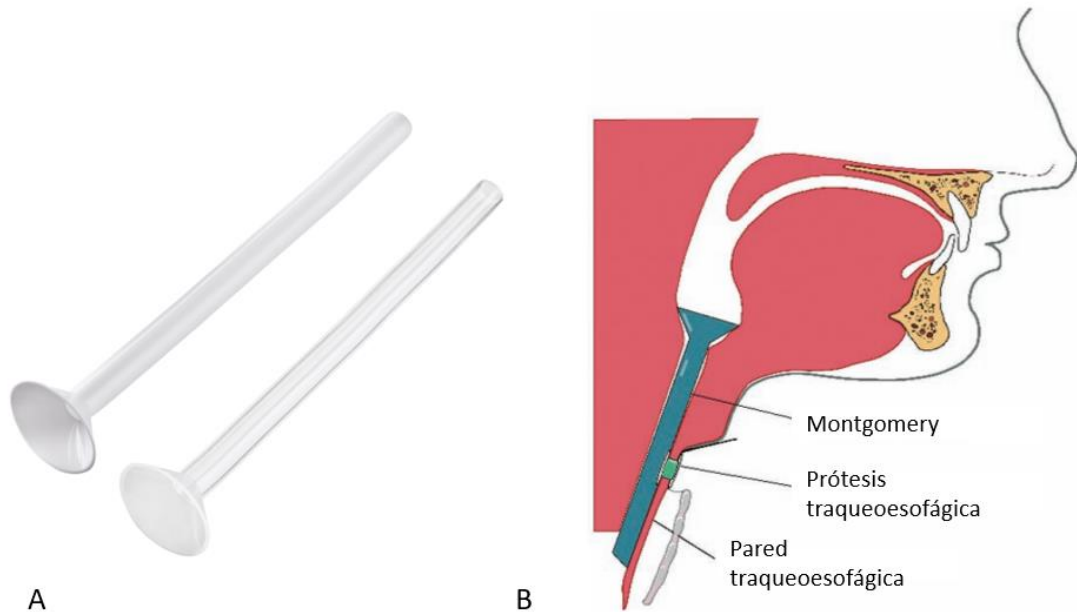


Figura 19. A: Tubo de derivación salival tipo Montgomery. Tomada de www.bosmed.com (2017). B: Tubo de derivación salival tipo Montgomery en su disposición anatómica. Adaptada de Divi *et al.* (2011).

1.7.6 Uso de una matriz extracelular dérmica (MED) como refuerzo en el cierre faríngeo

Se trata del empleo de una MED como cobertura añadida tras la sutura faríngea. El objetivo de la presente tesis doctoral es evaluar su impacto en el índice de FFC tras la LT, por lo que ahondaremos en el conocimiento de estos biomateriales y su uso fuera del ámbito cutáneo.

1.8 Matrices extracelulares dérmicas

Las matrices extracelulares dérmicas (MED) se enmarcan dentro de los biomateriales denominados “sustitutos cutáneos”, desarrollados inicialmente para su uso principalmente en pacientes quemados o con grandes úlceras cutáneas, que requerían de una reepitelización amplia.

1.8.1 Historia resumida

El primer uso de sustitutos cutáneos se remonta al 2500 a. C. en India, donde eran usados injertos cutáneos en el tratamiento de grandes heridas en las extremidades (79). No fue hasta el siglo XIX cuando el desarrollo de los sustitutos cutáneos comenzó a dar sus primeros pasos. Así en 1804 se desarrollaron los primeros xenoinjertos (injertos derivados de otra especie) y en 1870, Thiersch describió el uso de aloinjertos (injertos derivados de otro donante humano) en sustitución de los injertos autólogos (injertos del propio paciente). Estos primeros xenoinjertos y aloinjertos presentaban un alto riesgo de rechazo. Los primeros injertos sintéticos se describieron en 1880, inicialmente como cultivos epidérmicos autólogos. En 1981 se desarrolló el primer sustituto dérmico y en la década de los 90 apareció el primer sustituto cutáneo dermo-epidérmico. Así en 1993, Langer y Vacanti introdujeron el término ingeniería de tejidos. Desde entonces se han desarrollado multitud de sustitutos cutáneos, cada uno con sus características particulares (80) (figura 20).

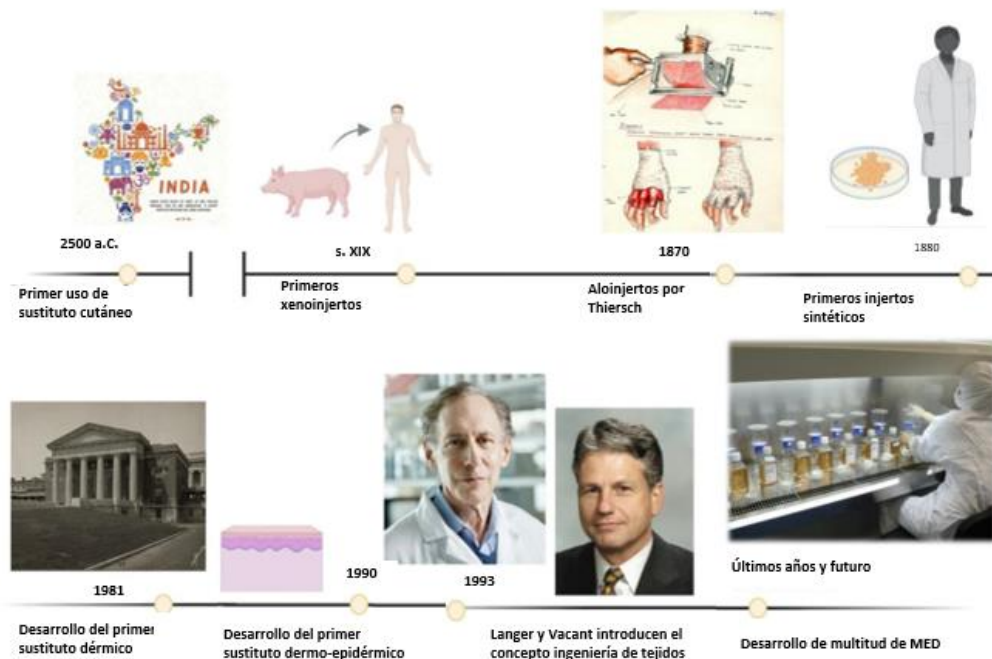


Figura 20. Historia resumida del desarrollo de las MED. Adaptada de Oualla-Bachiri *et al.* (2020).

1.8.2 Clasificación

Existen multitud de clasificaciones de los sustitutos cutáneos en base a diferentes parámetros.

En función de los componentes anatómicos incluidos en su estructura, las clasificaremos en sustitutos epidérmicos, dérmicos o dermo-epidérmicos (también denominados compuestos). Nos centraremos únicamente en los sustitutos cutáneos dérmicos o MED ya que el uso de estos biomateriales como refuerzo en el cierre faríngeo tras la LT no requiere de un componente epitelial.

Podemos clasificar las MED en función de su celularidad y el origen del biomaterial.

- Celularidad

En cuanto a la celularidad, existen MED acelulares y celulares.

○ MED acelular

Presentan únicamente la matriz de soporte estructural de la dermis, normalmente compuesta principalmente de fibras de colágeno, y en función de la MED puede contener además otro tipo de componentes de soporte. Así, se trataría de imitar el soporte extracelular de la dermis para favorecer la cicatrización.

○ MED celular

Se producen añadiendo células como fibroblastos a una matriz extracelular acelular previa. Las células añadidas pueden ser tanto autólogas como alogénicas

- Origen de la MED

En función del origen de la dermis se pueden dividir en matrices alogénicas, si el origen es una dermis humana; o xenogénica, si el origen es de otra especie. Existen, además, MED fabricadas sintéticamente.

Asimismo, las diferentes opciones comerciales se pueden dividir en base a su presentación, pudiendo diferenciarse entre las que requieren de 20-30 minutos de reconstitución antes de su uso al hallarse en una forma congelada-desechada y las que se pueden aplicar directamente tras 2-3 minutos de hidratación. Existen también diferentes presentaciones en cuanto a tamaño y forma.

A continuación, se presentan las diferentes MED disponibles, detallando su celularidad y origen, así como una breve descripción de las mismas.

Tabla 2. Resumen de las principales MED disponibles comercialmente.

NOMBRE COMERCIAL	CELULARIDAD	ORIGEN	DESCRIPCIÓN
Dermagraft®	Celular	Alogénico	MEC sintética sobre una malla de poliglactina reabsorbible con fibroblastos alogénicos.
Transcyte®	Celular	Xenogénico	Colágeno tipo I porcino con fibroblastos alogénicos + capa de silicona
Hyalograft 3D®	Celular	Autólogo	Soporte de ácido hialurónico con fibroblastos autólogos
Biobrane®	Acelular	Xenogénico	Red tridimensional de filamentos de nylon entretnejidos, sobre los que se disponen péptidos de colágeno porcino + capa de silicona
Alloderm®	Acelular	Alogénico	Dermis humana decelularizada
GraftJacket®	Acelular	Alogénico	Matriz de colágeno obtenido de dermis humana decelularizada
Integra®	Acelular	Xenogénico	Matriz de colágeno bovino y condroitin-6-sulfato + capa de silicona
Permacol®	Acelular	Xenogénico	Dermis porcina decelularizada
Terudermis®	Acelular	Xenogénico	Matriz colágena bovina + capa de silicona
Matriderm®	Acelular	Xenogénico	Matriz de colágeno bovino con fibras de elastina.

1.8.3 Matriderm® (MED utilizada en nuestro estudio)

Se trata de una matriz extracelular dérmica de origen bovino con una estructura de colágeno tipo I y elastina. El colágeno se obtiene de la dermis bovina y la elastina mediante hidrólisis de ligamento bovino.

Es propiedad de los laboratorios Skin and Health Care AG, Billerbeck (Alemania).

La matriz sirve como soporte estructural para la proliferación vascular y la migración celular secundaria a la cicatrización. La elastina mejora la estabilidad y elasticidad de la regeneración tisular. A medida que el proceso de cicatrización avanza, los fibroblastos colonizan la matriz y el Matriderm® se reabsorbe. Permite una migración y crecimiento celular rápido, que promueve una rápida fase de proliferación y neoangiogénesis (figura 21).

Asimismo, presenta propiedades hemostáticas que disminuyen el riesgo de hematoma.

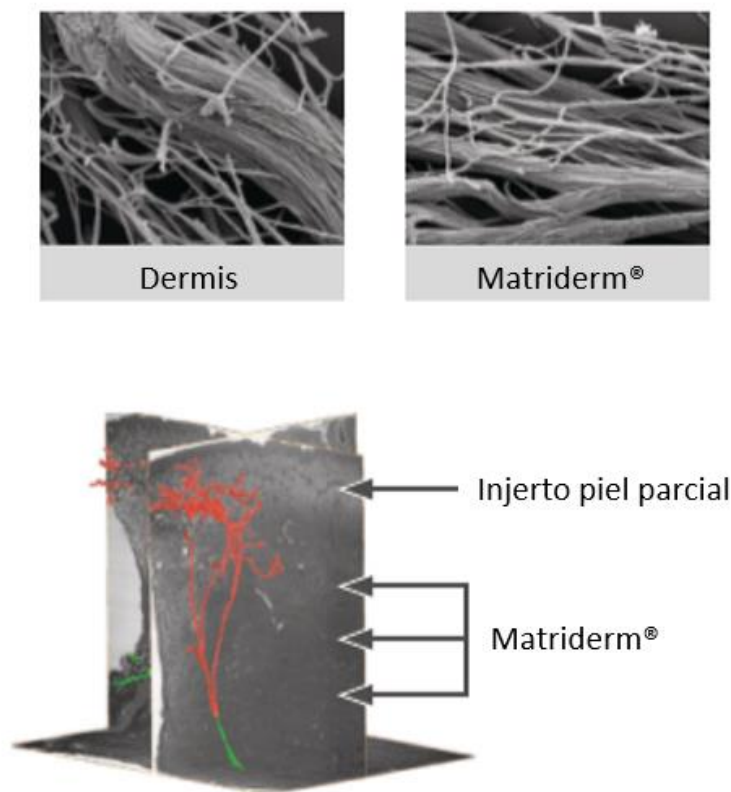


Figura 21. Imágenes de la dermis humana y de Matriderm® bajo microscopía electrónica. Angiogénesis tras 15 días de la implantación de Matriderm® en la piel bajo microscopía electrónica. Adaptada de <https://www.healthcare21.eu> (2016).

1.8.4 Características generales de las MED

A continuación, se detallan las características teóricas ideales de un biomaterial desarrollado como MED (81).

- Función protectora: protección frente a agentes infecciosos, así como soporte mecánico frente a movimientos que aumenten la tensión del tejido.
- Función estructural: deben ser un entorno ideal para la proliferación, diferenciación, migración y correcta función de las células. Asimismo, deben permitir una correcta angiogénesis.
- Mínimas reacciones adversas: deben presentar mínima capacidad antigénica, inmunogénica o tóxica.
- Adaptable y de fácil manejo: deben adaptarse a superficies irregulares y deben ser fáciles de colocar y tener la resistencia mecánica suficiente para permitir la manipulación clínica. Además, deben presentar una correcta adhesividad con respecto al tejido sobre el que se dispondrán.
- Estables y biodegradables: deben ser sustituidas por el tejido del paciente, por lo que deben ser biocompatibles y biodegradables, con una tasa de degradación controlada. Asimismo, deberían ser fáciles de almacenar y presentar una larga vida útil.
- Propiedades antimicrobianas: frente a agentes infecciosos que pudieran colonizar la MED.
- Coste efectividad: deberían ser coste-efectivas con respecto a otras opciones terapéuticas.

1.8.5 Características generales de la dermis

La dermis presenta histológicamente un componente celular relativamente bajo con predominio de una matriz extracelular compuesta mayoritariamente por fibras de colágeno tipo I y fibras de elastina, glucoproteínas y proteoglicanos (82). El componente celular principal de la dermis son los fibroblastos, aunque también pueden aparecer células de origen endotelial como parte de los vasos sanguíneos, células de origen hematopoyético y fibras nerviosas.

Analizaremos en mayor profundidad los componentes de la matriz extracelular dérmica

- Colágeno: se trata de una proteína ubicua en los tejidos humanos debido a sus características mecánicas que proporcionan una gran resistencia a la tracción. Existen hasta 28 tipos de colágeno, siendo los de tipo I y III los más frecuentes en esta localización. Es el componente clave de la matriz extracelular y participa de la regulación y migración de los fibroblastos, así como en el proceso de cicatrización (83).
- Elastina: se trata de una proteína, cuyas fibras largas reticuladas se entrelazan con las fibras de colágeno, proporcionando una mayor resistencia y elasticidad a los tejidos (83). Aunque la elastina es conocida convencionalmente por su función estructural, los péptidos derivados de la elastina han mostrado efectos beneficiosos en la regeneración y la cicatrización (84).
- Glucoproteínas como la fibronectina, que está presente en su forma insoluble. Es capaz de estimular el crecimiento de los fibroblastos, así como su migración, adhesión, diferenciación y contractilidad (85). Gracias a sus múltiples dominios de unión, tiene la capacidad de interactuar con células u otras proteínas de la matriz extracelular, lo que hace clave en la respuesta a las agresiones tisulares (83).
- Glucosaminoglicanos: son cadenas largas y no ramificadas de heteropolisacáridos. Formarán parte de los proteoglicanos al rodear una proteína. Los principales en la MED son el ácido hialurónico y el condroitin y el dermatan sulfato (formando parte de un proteoglicano).

1.8.6 Cicatrización y papel de la matriz extracelular

El proceso de cicatrización consta de tres fases sucesivas y superpuestas: inflamación, proliferación y remodelado. Esta división teórica, no se ajusta completamente a la realidad, pero nos proporciona un marco conceptual. La respuesta inicial a la herida es la formación de un coágulo que reduzca la hemorragia y simultáneamente, se produce una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas que regula el flujo sanguíneo al área y recluta macrófagos y linfocitos que combatan la infección. Tras esta fase inflamatoria inicial, se estimula la angiogénesis y la proliferación de fibroblastos, constituyendo la fase de proliferación, que da lugar a un tejido de granulación. Por último, en la fase de remodelado, el tejido de granulación (altamente vascularizado y celular), es sustituido por tejido cicatricial, con una reestructuración colágena, perdiendo su carácter inflamatorio (82) (figura 22).

Históricamente se entendía el papel de la matriz extracelular como de mero soporte inerte para la proliferación celular. Sin embargo, se ha ido revelando como un elemento vital para la cicatrización (83). Se ha evidenciado como la matriz extracelular es capaz de influir en la migración, senescencia y expresión génica de los fibroblastos, siendo incluso capaz de diferenciar el fibroblasto en otro tipo celular diferente (86).

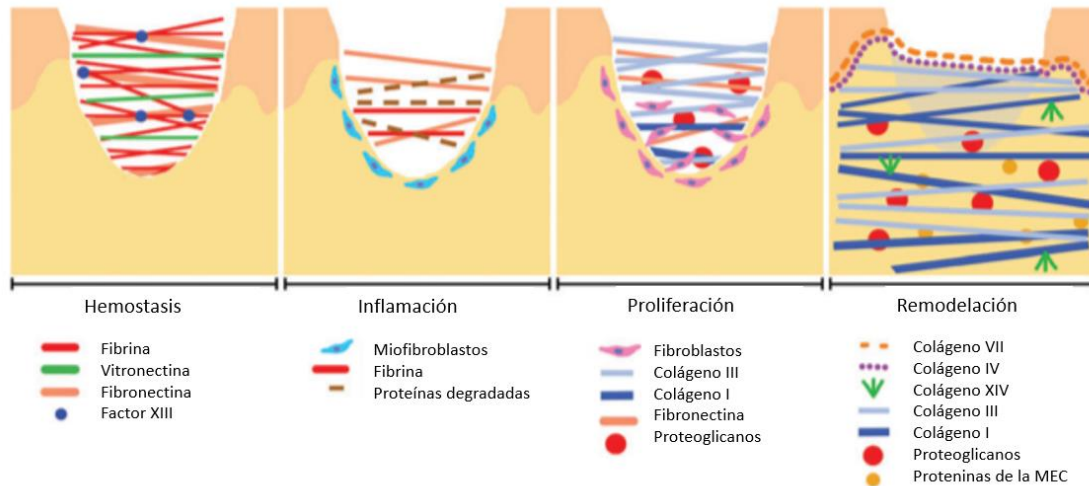


Figura 22. Imágenes de las fases de cicatrización y el papel de la MED en dicho proceso. Adaptada de Tracy *et al.* (2016).

1.8.7 Correlación del modelo cutáneo a la hipofaringe

Como se ha indicado en el apartado sobre histología, la hipofaringe se dispone en tres capas: una capa mucosa superficial, una fibrosa/submucosa y una muscular.

La mucosa que tapiza internamente la hipofaringe está formada por un epitelio pavimentoso pluriestratificado no queratinizado rico en glucógeno que está soportado por una capa de tejido fibroso, la lámina propia (figura 23).

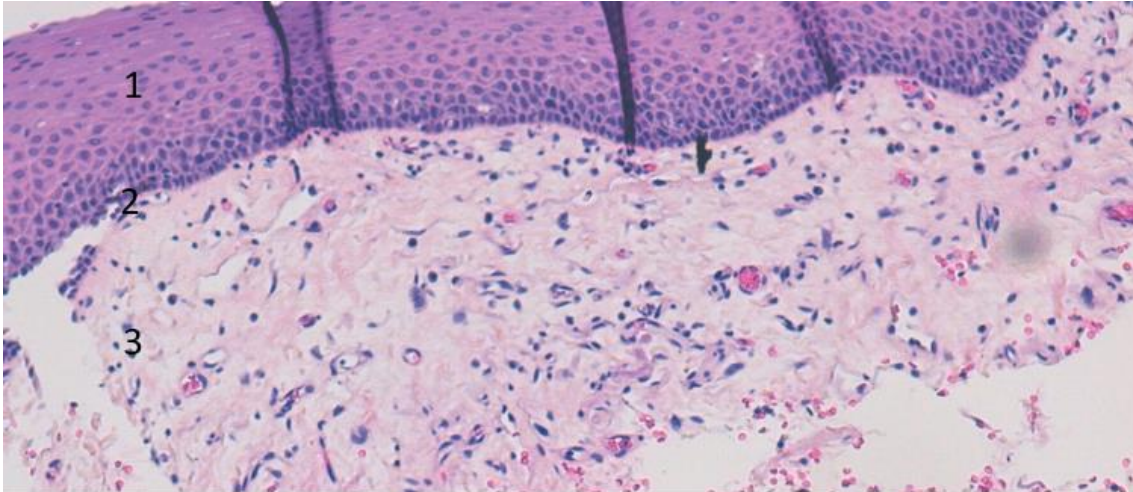


Figura 23. Fotografía histológica a 10 aumentos con tinción hematoxilina eosina de la mucosa hipofaríngea (seno piriforme). 1: Mucosa (epitelio pavimentoso pluriestratificado no queratinizado). 2: Membrana basal. 3: Submucosa.

La lámina propia consiste en una matriz de colágeno tipo I y III, así como elastina. Su componente celular mayoritario son los fibroblastos. Contiene componentes vasculares que forman una red capilar, así como vasos linfáticos y fibras nerviosas (87).

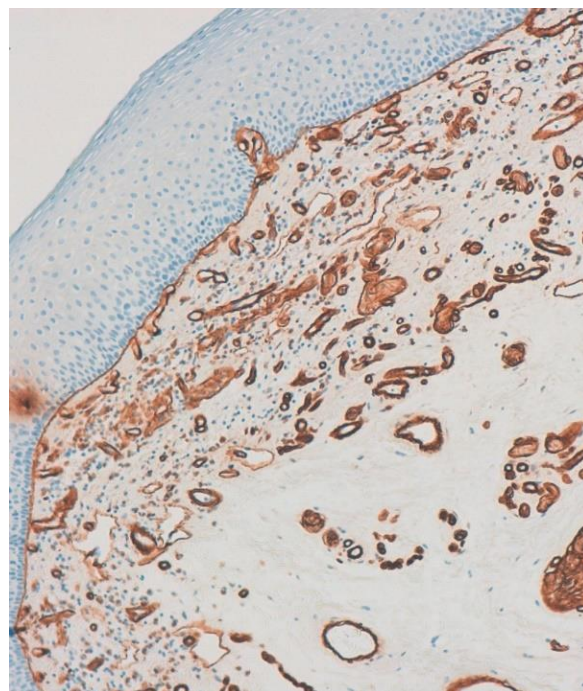


Figura 24. Fotografía histológica a 10 aumentos con tinción para colágeno IV de la mucosa hipofaríngea (seno piriforme). Se observa en marrón las fibras de colágeno tipo IV que predominan en la membrana basal y en la submucosa.

A continuación, presenta una capa fibrosa o conjuntiva submucosa que es delgada y celular. En ella podemos encontrar glándulas mucosas y serosas que se abren a través de ductos y un rico plexo linfático.

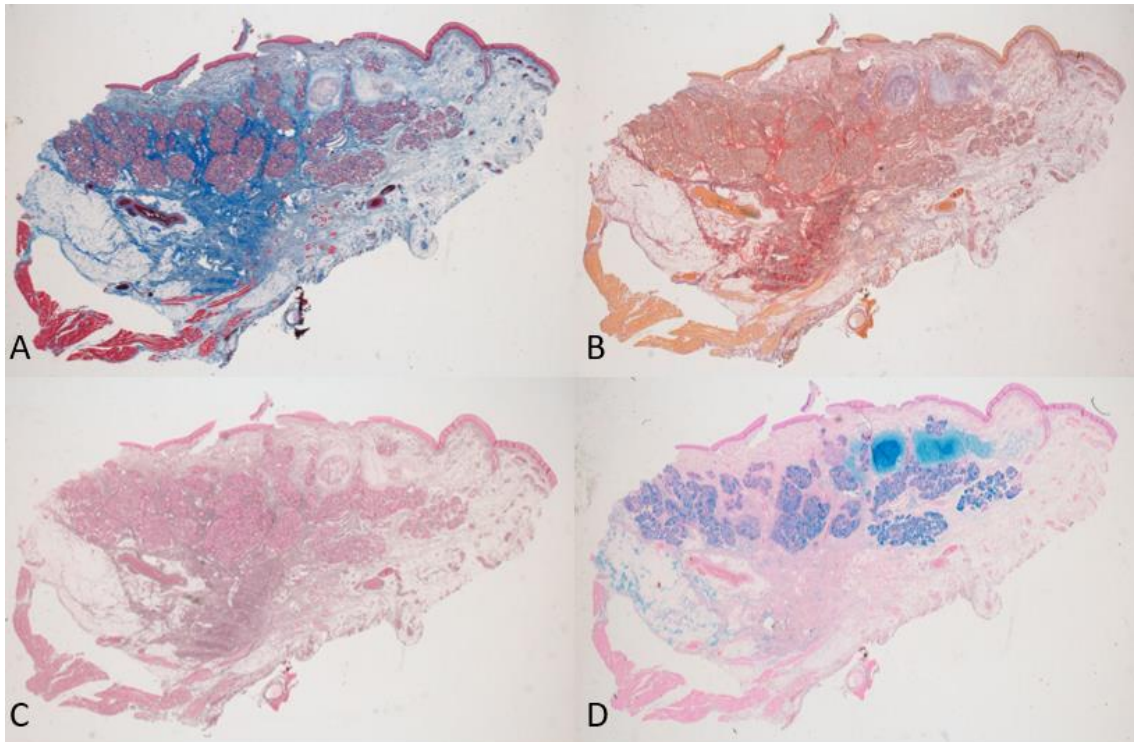


Figura 25. A: Fotografía a 2 aumentos de mucosa de seno piriforme con tinción Tricrómico de Masson. Se observan las fibras de colágeno en color azul en la capa submucosa, donde se aprecian las glándulas mucosas. B: Observamos el mismo corte con tinción de fibras elásticas en la que se puede observar su disposición en la submucosa. C: En el mismo corte con tinción de reticulina se puede observar su disposición (colágeno tipo III principalmente) en la submucosa. D: En el mismo corte con tinción de azul Alcian se puede observar la captación de mucopolisacáridos ácidos teñidos en color azul.

Estos componentes (epitelial, lámina propia y conjuntiva submucosa) son análogos a las capas cutáneas epidérmica, dérmica e hipodérmica (87).

Por otra parte, los componentes de la matriz extracelular de la lámina propia y de la submucosa, se pueden englobar dentro de las llamadas matrices extracelulares intersticiales (en contraposición con la matriz extracelular de la membrana basal) (88). Así, presentarían una composición asimilable a la presente en la dermis cutánea descrita previamente.

1.8.8 Uso de las MED en otorrinolaringología/cirugía de cabeza y cuello

Como se ha descrito previamente, el desarrollo y generalización de las MED en el ámbito cutáneo a partir de la década de 1990, propició la expansión de su uso a otras áreas, buscando obtener los beneficios demostrados en su aplicación cutánea habitual.

Su uso en el ámbito de la cirugía de cabeza y cuello está descrito entre otros, en la palatoplastia (89), timpanoplastia (90) y rinoplastia (91). También está descrito su uso en reconstrucción laríngea, traqueal y faríngea, así como su inyección para las parálisis de cuerdas vocales (92).

1.8.9 Uso de las MED en faringolaringe

Hui y colaboradores (92), realizaron una revisión sistemática en 2017 para determinar el uso actual de este material en la reconstrucción laringotraqueal y faríngea, analizando sus indicaciones, el grosor y tipo de injerto utilizado, el uso de colgajos concomitantes y sus complicaciones.

Como características positivas para su uso en faringolaringe, destacan que se trata de un material fino y flexible, sobre todo en comparación con las posibilidades de reconstrucción con colgajos miocutáneos que son más voluminosos. Además, refieren que no precisa de microcirugía y disminuye complicaciones del área donante.

Analizaron once artículos, de los cuales siete fueron series de casos, tres informes de un caso y un solo estudio prospectivo (realizado con financiación del fabricante de la MED). De estos estudios, siete utilizaron AlloDerm® como MED, tres Heal-All Oral Biofilm® (Zhenghai Biotech, Yantai, China) y uno Permacol® (Covidien, Dublin, Irlanda).

Sobre el grosor de la MED usada, únicamente seis de los estudios lo indicaron. Así las MED finas (0,30-0,69mm) se emplearon para reconstrucciones hemitraqueales, LT e hipofaringectomías. Las MED de grosor intermedio (0,53–1,02 mm) se implantaron para procedimientos de medialización de cuerda vocal. Las MED de mayor grosor (0,9–1,5 mm) se emplearon para el cierre de FFC y faringoplastias parciales.

En cuanto a las complicaciones observadas, no se observó exposición o extrusión de la MED en ningún caso. La incidencia de infección o fistulización no difirió significativamente con respecto a los estudios en los que no se usó MED.

La revisión sistemática concluye con la necesidad de nuevos estudios (prospectivos randomizados) para poder determinar el potencial beneficio de estos materiales. También

sugiere áreas de investigación futura como la comparación entre diferentes tipos y grosores de material o la comparación en el tiempo quirúrgico y coste total para la reconstrucción con estos materiales y los resultados en relación a la (quimio) radioterapia previa o posquirúrgica.

En este sentido Pipkorn y colaboradores (93), publicaron el primer estudio retrospectivo analizando el uso de una MED para reforzar el cierre faríngeo tras laringectomía total (tanto en pacientes radiados como no radiados).

En dicho estudio se identificaron los pacientes sometidos a LT en los que se empleó una MED (Alloderm®) como refuerzo en el cierre de la sutura faríngea, entre 2005 y 2015. Se realizó un análisis demográfico, así como de las características tumorales, quirúrgicas y de tratamiento previo recibido de los 16 pacientes identificados. El resultado principal evaluado fue la incidencia de FFC.

En cuanto a la técnica quirúrgica, indican que realizan una sutura sin tensión en forma de “Y”, vertical u horizontal a elección del cirujano (en función de la mucosa faríngea restante). Emplean una sutura reabsorbible (Vicryl 3/0) y aplican puntos de colchonero vertical con 3-5mm de separación entre puntos. LA MED empleada es Alloderm® de un grosor de 0,53-1,02mm.

De los 161 pacientes sometidos a LT, se analizaron los 16 a los que se les aplicó la MED. Entre ellos, el 50% habían recibido tratamiento previo con quimio-radioterapia. Se objetivó FFC en un 19% de los pacientes, quienes desarrollaron fístulas tardías en los días posoperatorios 26, 27 y 31. El tratamiento de las FFC fue conservador y concluyó con el cierre de las mismas en todos los casos tras 18, 19 y 45 días respectivamente. Todos los pacientes que desarrollaron FFC correspondían al grupo de LT de rescate tras tratamiento quimio-radioterápico, por lo que en dicho grupo la incidencia de fístula fue del 37,5%. En el grupo control de la muestra, se analizó la incidencia de FFC en función del cierre realizado. Así, las LT con cierre primario tuvieron una incidencia del 9% de FFC y las LT con colgajo de refuerzo del 16%. Analizando el subgrupo de paciente con LT de rescate, de las LT con cierre primario ninguna desarrolló FFC y de las LT con colgajo de refuerzo un 31%.

Como conclusiones destacan el posible efecto protector de este material en la formación de fístulas faringocutáneas poslaringectomía total en pacientes seleccionados no radiados.

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La FFC continúa siendo una complicación frecuente y relevante tras la LT. Se han analizado ampliamente los factores de riesgo implicados en su desarrollo, con resultados no siempre coincidente.

Se trata de un problema complejo, en el que se entrelazan aspectos propios del paciente y del tratamiento previamente recibido, con factores técnicos en relación al tipo de cirugía realizada o propios de la sutura faríngea. Su aparición prolonga la estancia hospitalaria, aumenta el tiempo antes de comenzar con la alimentación oral y disminuye la calidad de vida del paciente. Asimismo, puede retrasar el inicio del tratamiento complementario, si este fuera necesario, y en ocasiones es necesaria una reintervención quirúrgica para el cierre de estas fístulas.

Dentro de estos factores, algunos pueden ser modificados para tratar de minimizar la posibilidad de FFC y, entre ellos, la técnica de reconstrucción faríngea tras la LT quizá sea el más relevante.

Las características ideales del cierre faríngeo serían aquellas que conllevaran un cierre eficaz, con una ausencia absoluta de FFC. Este cierre ideal sería versátil, es decir, capaz de aplicarse a cualquier paciente y técnica quirúrgica. Asimismo, sería no doloroso, de fácil aplicación y reproductibilidad, rápido en su ejecución, seguro, barato y sin secuelas para el paciente.

En los últimos años, el desarrollo de biomateriales ha presentado un avance significativo, con lo que se han diversificado sus aplicaciones fuera del ámbito cutáneo. Entre estos biomateriales, las MED concretamente, se han usado en múltiples intervenciones quirúrgicas dentro del ámbito otorrinolaringológico.

Dadas las características teóricas de las MED, su implementación en el cierre faríngeo tras la LT, como cobertura añadida tras la sutura mucosa parece justificada. Se trata de materiales con funciones protectoras, antimicrobianas y estructurales, que favorecerían la correcta cicatrización de un tejido que presenta características desfavorables para su cierre. Además, no se han objetivado reacciones adversas locales o generales tras su aplicación. Su fácil manejo permite una aplicación sobre el lecho quirúrgico rápido que evita alargar la duración de la intervención. Son versátiles, ya que se adaptan a los distintos tipos de sutura faríngea. Además, no producen dolor o incomodidad al paciente y no dejan secuelas.

Tanto la revisión sistemática realizada por Hui del uso de MED en faringolaringe (92) como el estudio retrospectivo publicado por Pipkorn (93) sobre la incidencia de FFC tras LT analizando el uso de una MED, concluyen que las MED no presentaron complicaciones y que son necesarios

ensayos clínicos prospectivos randomizados para determinar su eficacia en la prevención de la aparición de FFC tras LT.

Por todo ello, se diseñó un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, de grupos paralelos, simple ciego, unicéntrico, para evaluar la eficacia de la MED (Matriderm®) como cobertura añadida al cierre faríngeo clásico, en la reducción de la incidencia de FFC tras LT.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

El uso de una matriz extracelular dérmica como cobertura añadida al cierre faríngeo clásico tras laringectomía total reduce la incidencia de fístula faringocutánea posoperatoria. Mediante esta disminución en la incidencia se consigue mejorar la calidad de vida de los pacientes.

3.2 Objetivo principal

Demostrar la disminución en la incidencia de fístula faringocutánea tras laringectomía total, mediante el uso de matriz extracelular dérmica como cobertura añadida al cierre faríngeo clásico.

3.3 Objetivos secundarios

- Estimar la incidencia de fístula faringocutánea tras laringectomía total realizada en el Hospital Universitario Cruces.
- Describir las características de los pacientes que desarrollan una fístula faringocutánea tras laringectomía total.
- Analizar posibles factores predictores del desarrollo de fístula faringocutánea tras laringectomía total.
- Demostrar si la disminución de fístula faringocutánea afecta a un menor tiempo de ingreso posquirúrgico.
- Demostrar si la disminución de fístula faringocutánea repercute en una mejor calidad de vida del paciente.
- Describir las complicaciones posquirúrgicas de las laringectomías totales realizadas en el Hospital Universitario Cruces y su relación con el desarrollo de fístula faringocutánea.
- Demostrar la seguridad de la matriz extracelular dérmica en las laringectomías totales. Notificación de reacciones adversas.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Metodología

4.1.1 Tipo Diseño

Se trata de un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, de grupos paralelos, simple ciego, unicéntrico, sobre la eficacia de la matriz extracelular dérmica como cobertura añadida al cierre faríngeo clásico en la incidencia de fístula faringocutánea.

4.1.2 Periodo de Estudio

Inicialmente se estimó un período de reclutamiento de 15 meses, que finalmente se amplió para aumentar el tamaño muestral hasta alcanzar 30 meses, desde el 18 de junio de 2018 al 21 de diciembre de 2020.

4.1.3 Población de Estudio

Se trata de pacientes con diagnóstico de carcinoma laríngeo localmente avanzado cuyo tratamiento sea la laringectomía total a propuesta del comité oncológico de cabeza y cuello del Hospital Universitario Cruces (HUC).

La población diana en este ensayo clínico presentan demográficamente un predominio masculino (95%) y frecuentes hábitos tóxicos asociados (consumo elevado de alcohol y tabaco). La edad de diagnóstico oscila habitualmente entre los 45 a 70 años.

Al tratarse de pacientes a los que se propone como modalidad terapéutica la laringectomía total, la mayor parte de los mismos serán tumores localmente avanzados (mayores o iguales a cT3, según la clasificación AJCC-TNM, octava edición) habitualmente cT4a.

Se incluyen, además, pacientes sometidos a tratamientos previos no quirúrgicos como la radioterapia (RT) y/o la quimioterapia (QT) que precisen de rescate quirúrgico debido a la progresión o no regresión tumoral tras el tratamiento previo.

Reseñar asimismo aspectos frecuentes que pudieran influir en la evolución de estos pacientes como son el estado nutricional y la alcoholemia. A este respecto, indicar que, en pacientes con alteraciones nutricionales, se derivan al servicio de nutrición para su valoración prequirúrgica, y

cuando existe sospecha de alcoholismo se derivan antes de la cirugía al servicio de psiquiatría para su valoración y deshabituación si procede según un protocolo establecido.

4.1.4 Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

- Paciente con diagnóstico de carcinoma laríngeo localmente avanzado.
- Paciente que va a ser sometido a laringectomía total.
- Mayoría de edad (mayor de 18 años).
- Se ha informado al paciente y se le ha dado el tiempo suficiente y la oportunidad para considerar su participación y ha otorgado su consentimiento.

Criterios de Exclusión

- Asociación en la intervención quirúrgica de colgajo locorregional o microquirúrgico de reconstrucción.
- Cualquier problema de tipo cultural, social, enfermedad o problema de cualquier tipo que haga presuponer la posible inexistencia de colaboración por parte del paciente.
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

4.1.5 Proceso de aleatorización

La asignación se realizó a través de un algoritmo informático probabilístico con razón de 1:1 entre grupos. Dicho algoritmo fue creado por la Plataforma de Bioinformática y Estadística (PBE) del Instituto Biocruces Bizkaia, utilizando un mecanismo de asignación simple en bloques permutados de tamaño variable.

Se utilizaron sobres opacos para garantizar la ocultación de la secuencia generada.

Se utilizó el software nQuery 7.0 para la confección de la lista y su gestión.

Los sobres se depositaron en un sitio seguro y accesible.

En el momento de apertura de un sobre, la persona que abre el sobre firma y fecha la apertura en un formulario incluido en el sobre. Este formulario queda dentro del sobre a efectos de control y auditoría posterior.

A efectos de seguridad y trazabilidad, la PBE del Instituto Biocruces Bizkaia guardó copia de la secuencia y documentación sobre el procedimiento seguido.

4.1.6 Descripción de las medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos

- 1- Para minimizar o evitar sesgos de selección del tratamiento se realizó la inclusión en una u otra rama del estudio mediante un procedimiento de asignación aleatoria. Dicho procedimiento adicionalmente tenderá a la obtención de dos grupos homogéneos en las características pronósticas preintervención.
- 2- Si un paciente que recibe un código de aleatorización es retirado del ensayo o abandona el mismo antes de recibir ningún tratamiento, su código no es reutilizado.
- 3- En caso de apertura incorrecta de un sobre, pérdida de sobres o cualquier otra incidencia que afecte al proceso de aleatorización, el investigador debe contactar lo antes posible con la PBE informando del tipo exacto de incidencia. En la plataforma, el personal responsable del soporte técnico del ensayo, utilizará la lista electrónica de aleatorización de seguridad para realizar aquellas acciones tendentes a mantener la calidad técnica del proceso de asignación de tratamiento (imprevisibilidad, enmascaramiento, base probabilística). El personal responsable del soporte técnico del ensayo de la plataforma documentará detalladamente (con fecha y firma) la acción ejecutada para proteger dicho proceso.
- 4- Aunque la evaluación de los resultados no haya sido enmascarada, la valoración de la eficacia mediante la aparición de una fístula faringocutánea durante el periodo posquirúrgico hace poco probable la existencia de un sesgo de información, ya que se trata de una complicación frecuente, la cual se identifica en todos los casos mediante exploración clínica y sintomatología. El servicio de otorrinolaringología del HUC tiene una amplia experiencia en el manejo de estos pacientes, lo cual garantiza su identificación temprana en el supuesto de que la complicación aparezca.
- 5- El análisis de los datos se realizó por una persona de la PBE, la cual desconocía la asignación a uno u otro tratamiento durante la realización del mismo.

4.1.7 Criterios de finalización y de interrupción del estudio o de los sujetos

Se asumió el final del ensayo clínico en el último contacto con el último paciente incluido en el ensayo.

Los pacientes en los que apareció algún criterio de exclusión o fracaso terapéutico durante la intervención quirúrgica fueron retirados del estudio.

4.2 Determinación de la muestra y muestreo

Se determinó que para conseguir una potencia del 80,0% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula mediante una prueba Chí cuadrado bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5,0% y asumiendo que la proporción de fístula faringocutánea posquirúrgica en el grupo de referencia es del 66,7%, la proporción en el grupo experimental es del 28,5% y que la proporción de pacientes en el grupo de referencia respecto al total es del 50,0%, sería necesario incluir 24 pacientes en el grupo de referencia y 24 pacientes en el grupo experimental, totalizando 48 pacientes en el estudio. Teniendo en cuenta que el porcentaje esperado de abandonos es del 10,0% sería necesario reclutar 27 pacientes en cada grupo, totalizando 54 pacientes en el estudio.

La incidencia de fístula faringocutánea posquirúrgica del 66,7% del grupo de referencia se obtuvo de un estudio retrospectivo realizado previo al inicio del ensayo clínico.

En el apartado 5.1 de resultados se describe el estudio retrospectivo.

La incidencia de fístula faringocutánea en el grupo experimental del 28,5% se obtuvo de la presencia de esta complicación posquirúrgica en los pacientes intervenidos durante el año 2017, a los que se les aplicó sistemáticamente la matriz extracelular dérmica Matriderm®.

4.3 Descripción científica de las variables

4.3.1 Variable principal dependiente

Eficacia: criterios de evaluación de la respuesta en cada rama del ensayo: incidencia de fístula durante el ingreso y antes del alta hospitalaria.

Tabla 3. Variable principal dependiente.

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	TIPO VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN VALORES LÍMITES
Eficacia	Aparición de fístula faringocutánea durante el ingreso posoperatorio	Variable cualitativa ordinal dicotómica	Sí = 1 No = 2

4.3.2 Variables Secundarias

- Variables sociodemográficas
 - Sexo
 - Edad
 - Raza
 - Comorbilidades: se determinó la presencia o ausencia de diabetes mellitus y/o hipertensión arterial.
 - Tratamiento farmacológico habitual: se anotaron los fármacos consumidos de forma habitual por el paciente.
 - Consumo de tóxicos
 - Alcohol: cuantificado en Unidades de Bebida Estándar (UBE). Una UBE equivale a 10 gramos de alcohol.
 - Tabaco: cuantificado en paquetes/año. Un paquete año equivale al número de paquetes de cigarrillos que una persona fuma cada día por el número de años que ha estado fumando.
 - Estado general: mediante la escala de valoración funcional de Karnofsky (anexo 9.2).

Tabla 4. Variables secundarias.

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	TIPO VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN VALORES LÍMITES
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Variable cualitativa ordinal dicotómica	Hombre = 1 Mujer = 2
Edad	Edad de la persona participante en el momento de la firma del consentimiento informado	Variable cuantitativa discreta	18-... años
Raza	Grupo en que se suele dividir la especie humana teniendo en cuenta ciertas características físicas distintivas, como el color de la piel o el cabello, que se transmiten por herencia de generación en generación	Variable cualitativa nominal	Caucásica Negra Asiática
Diabetes mellitus	Diagnóstico de diabetes mellitus previo al día de la firma del consentimiento informado	Variable cualitativa ordinal dicotómica	Sí = 1 No = 2
Hipertensión arterial	Diagnóstico de hipertensión arterial previo al día de la firma del consentimiento informado.	Variable cualitativa ordinal dicotómica	Sí = 1 No = 2
Consumo alcohol	Consumo de alcohol habitual previo al diagnóstico	Variable cualitativa ordinal dicotómica	Sí = 1 No = 2
Consumo tabaco	Consumo de tabaco habitual previo al diagnóstico	Variable cualitativa ordinal dicotómica	Sí = 1 No = 2
Estado general	Valoración clínica del paciente (escala Karnofsky)	Variable cuantitativa discreta	0,10,20,30,40,50,60,70,80,90,100

- Variables analíticas

- Hemoglobina pre y posquirúrgica (en g/dL)
- Albúmina pre y posquirúrgica (en g/dL)
- Prognostic Nutritional Index (PNI): $10 \times \text{albúmina sérica (g/dl)} + 0.005 \times \text{linfocitos totales (por mm}^3\text{)}$.
- Ratio Neutrófilos Linfocitos (RNL): $\text{ratio neutrófilos (10}^9\text{/L)} / \text{linfocitos (10}^9\text{/L)}$.
- Ratio Monocitos Linfocíticos (RML): $\text{ratio monocitos (10}^9\text{/L)} / \text{linfocitos (10}^9\text{/L)}$.
- Ratio Plaquetas Linfocitos (RPL): $\text{ratio plaquetas (10}^9\text{/L)} / \text{linfocitos (10}^9\text{/L)}$.
- Systemic immune-inflammation index (SII): $\text{plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \text{neutrófilos (10}^9\text{/L)} / \text{leucocitos (10}^9\text{/L)}$.

Tabla 5. Variables analíticas.

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	TIPO VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN VALORES LÍMITES
Hemoglobina prequirúrgica	Determinación prequirúrgica de hemoglobina	Variable cuantitativa continua	Unidades: g/dL
Hemoglobina posquirúrgica	Determinación posquirúrgica de hemoglobina (a la semana de la LT)	Variable cuantitativa continua	Unidades: g/dL
Albúmina prequirúrgica	Determinación prequirúrgica de albúmina	Variable cuantitativa continua	Unidades: g/dL
Albúmina posquirúrgica	Determinación posquirúrgica de albúmina (a la semana de la LT)	Variable cuantitativa continua	Unidades: g/dL
Prognostic Nutritional Index (PNI)	Determinación prequirúrgica del índice: $10 \times \text{albúmina sérica (g/dl)} + 0,005 \times \text{linfocitos totales (por mm}^3\text{)}$	Variable cuantitativa continua	
Ratio Neutrófilos Linfocitos (RNL)	Determinación prequirúrgica de la ratio neutrófilos/linfocitos	Variable cuantitativa continua	
Ratio Monocitos Linfocitos (RML)	Determinación prequirúrgica de la ratio monocitos/linfocitos	Variable cuantitativa continua	
Ratio Plaquetas Linfocitos (RPL)	Determinación prequirúrgica de la ratio plaquetas/linfocitos	Variable cuantitativa continua	
Systemic immune-inflammation index (SII)	Determinación prequirúrgica de la ratio plaquetas x neutrófilos/linfocitos	Variable cuantitativa continua	

- Variables relacionadas con el tumor
 - o Localización tumoral
 - Orofaringe
 - Hipofaringe
 - Laringe supraglótica
 - Laringe glótica
 - Laringe subglótica
 - o cTNM: evaluación de la extensión tumoral previa a la cirugía, siguiendo la octava edición de la clasificación AJCC-TNM.
 - o pTNM: evaluación anatomopatológica de la extensión tumoral, siguiendo la octava edición de la clasificación AJCC-TNM.
 - o Tratamiento oncológico previo: se determinó si recibió RT y/o QT previa a la intervención quirúrgica.

Tabla 6. Variables relacionadas con el tumor.

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	TIPO VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN VALORES LÍMITES
Localización tumoral	Determinación de la localización del tumor primario	Variable cualitativa nominal	Orofaringe Hipofaringe Laringe supraglótica Laringe glótica Laringe subglótica
Estadio clínico	Determinación clínica del estadio tumoral siguiendo la octava edición de la clasificación AJCC-TNM.	Variable cualitativa ordinal	III-IVA-IVB
Estadio anatomopatológico	Determinación anatomopatológica del estadio tumoral siguiendo la octava edición de la clasificación AJCC-TNM.	Variable cualitativa ordinal	III-IVA-IVB
Radioterapia previa	Tratamiento previo a LT con radioterapia cervical	Variable cualitativa ordinal dicotómica	Sí = 1 No = 2
Quimioterapia previa	Tratamiento previo a LT con quimioterapia	Variable cualitativa ordinal dicotómica	Sí = 1 No = 2

- Variables quirúrgicas
 - Tipo de cierre faríngeo: evaluación del tipo de cierre realizado tras la LT, que puede ser en “Y” u horizontal.
 - Tiempo quirúrgico: determinado en minutos desde la inducción anestésica hasta el despertar del paciente.
 - Cirujano responsable del cierre faríngeo.
 - Asociación de vaciamientos cervicales
 - Evaluación de la realización o no de vaciamiento cervical asociado a la LT.
 - Se determinó la lateralidad del vaciamiento cervical
 - Unilateral
 - Bilateral
 - Se determinó el tipo de vaciamiento cervical
 - Funcional: si se preservaron la vena yugular interna, el nervio espinal y el músculo esternocleidomastoideo.
 - Radical: si se resecaron la vena yugular interna, el nervio espinal y el músculo esternocleidomastoideo.
 - Radical modificado
 - Tipo I: se preserva el nervio espinal y se reseca la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo.
 - Tipo II: se conserva el nervio espinal y la vena yugular interna, y se reseca el músculo esternocleidomastoideo.
 - Asociación de prótesis fonatoria: se determinó si se realizó una punción traqueoesofágica primaria con colocación de una prótesis fonatoria en la intervención.
 - Asociación de dispositivo de derivación salival Montgomery durante la cirugía.
 - Tamaño del defecto-afectación hipofaríngea: en función de la afectación hipofaríngea, la necesidad de resección de la faringe varía. Así, se clasificaron las intervenciones en
 - Laringectomía: resección únicamente de la laringe, con conservación de la hipofaringe
 - Faringo-laringectomía total: resección de la laringe junto a parte de la hipofaringe, debido a la extensión tumoral.

- Días de estancia hospitalaria.
- Días hasta el inicio de la tolerancia oral.

Tabla 7. Variables quirúrgicas.

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	TIPO VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN VALORES LÍMITES
Tipo de cierre faríngeo	Tipo de sutura faríngea realizada tras la LT	Variable cualitativa nominal	En "Y" Horizontal
Tiempo quirúrgico	Tiempo transcurrido entre la inducción anestésica hasta el despertar del paciente	Variable cuantitativa discreta	0-600 minutos
Cirujano responsable de cierre faríngeo	Identificación del cirujano que realizó la sutura faríngea clasificados según experiencia en LT mayor o menor a 10 años	Variable cualitativa nominal	Cirujanos de mayor experiencia Cirujanos de menor experiencia
Vaciamiento cervical	Tipo de vaciamiento realizado durante la intervención	Variable cualitativa nominal	No vaciamiento Vaciamiento cervical funcional unilateral Vaciamiento cervical funcional bilateral Vaciamiento cervical radical unilateral Vaciamiento cervical radical unilateral y funcional contralateral
Asociación prótesis fonatoria	Asociación de prótesis fonatoria durante la intervención	Variable cualitativa ordinal dicotómica	Sí = 1 No = 2
Tamaño defecto-afectación hipofaríngea	Determinación de la necesidad de resección faríngea asociada a la LT	Variable cualitativa nominal	Laringectomía total Faringo-laringectomía total
Días estancia hospitalaria	Número de días que el paciente permanece hospitalizado desde la fecha de la LT	Variable cuantitativa discreta	10-100 días
Días inicio tolerancia oral	Número de días transcurrido hasta que el paciente comienza con dieta oral	Variable cuantitativa discreta	10-300 días

- Calidad de vida del paciente previa intervención quirúrgica y en la visita de seguimiento, evaluada mediante los siguientes cuestionarios (anexo 9.3)
 - Euroqol 5D
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire [EORTC QLQ C30]
 - H&N 35 del European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C30).

Tabla 8. Variables de calidad de vida.

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	TIPO VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN VALORES LÍMITES
Calidad vida paciente prequirúrgica Euroqol 5D	Evaluación general de la calidad de vida prequirúrgica relacionada con la salud mediante cuestionario Euroqol 5D	Variable cuantitativa continua	0-100
Calidad vida paciente prequirúrgica EORTC QLQ C30	Evaluación de la calidad de vida prequirúrgica en pacientes oncológicos mediante el European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire [EORTC QLQ C30]	Variable cuantitativa continua	0-100
Calidad vida paciente prequirúrgica H&N 35	Evaluación de la calidad de vida prequirúrgica en pacientes oncológicos de cabeza y cuello mediante el cuestionario específico H&N 35 del European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C30).	Variable cuantitativa continua	0-100
Calidad vida paciente posquirúrgica Euroqol 5D	Evaluación general de la calidad de vida posquirúrgica relacionada con la salud mediante cuestionario Euroqol 5D	Variable cuantitativa continua	0-100
Calidad vida paciente posquirúrgica EORTC QLQ C30	Evaluación de la calidad de vida posquirúrgica en pacientes oncológicos mediante el European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire [EORTC QLQ C30]	Variable cuantitativa continua	0-100
Calidad vida paciente posquirúrgica H&N 35	Evaluación de la calidad de vida posquirúrgica en pacientes oncológicos de cabeza y cuello mediante el cuestionario específico H&N 35 del European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C30)	Variable cuantitativa continua	0-100

- Aparición de fístula
 - Fecha de inicio.
 - Descripción de la fístula: alto o bajo débito.
 - Localización de la fístula
 - Periestomal: salida de saliva a través de los bordes del estoma traqueal.
 - Cervical no periestomal: salida de saliva en cualquier otra localización cervical salvo la periestomal.

Tabla 9. Variables en relación a la FFC.

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	TIPO VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN VALORES LÍMITES
Fecha inicio fístula	Fecha en la que se diagnostica la aparición de fístula faringocutánea en caso de aparecer	Variable cuantitativa discreta	01/06/2018 – 01/06/2021
Descripción fístula	Determinación del grado de débito de la fístula en caso de aparecer	Variable cualitativa nominal	Bajo débito Alto débito
Localización fístula	Determinación de la localización de la fístula en caso de aparecer	Variable cualitativa nominal	Periestomal Cervical no periestomal

- Evaluación de los márgenes quirúrgicos en la pieza anatomopatológica.

Tabla 10. Márgenes quirúrgicos

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	TIPO VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN VALORES LÍMITES
Márgenes quirúrgicos	Evaluación de los márgenes quirúrgicos en la pieza anatomopatológica	Variable cualitativa nominal	Libres Afectos Próximos

- Evaluación de otras complicaciones posoperatorias durante el ingreso del paciente
 - Hemorragia
 - Infección de la herida cervical.
 - Absceso cervical
 - Linforragia
 - Hematoma
 - Dehiscencia de la herida quirúrgica.
 - Delirium
 - Otras: se especificará cual.

Tabla 11. Complicaciones posquirúrgicas

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	TIPO VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN VALORES LÍMITES
Complicaciones posquirúrgicas	Determinación de complicaciones posoperatorias durante el ingreso	Variable cualitativa nominal	Hemorragia Infección de la herida cervical. Absceso cervical Linforragia Hematoma Dehiscencia de la herida quirúrgica. Delirium Otras

- Mortalidad durante el ingreso.

Tabla 12. Mortalidad.

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	TIPO VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN VALORES LÍMITES
Mortalidad ingreso	Muerte del paciente durante el ingreso	Variable cualitativa ordinal dicotómica	Sí = 1 No = 2

- Seguridad: criterios de evaluación de la respuesta en cada rama del ensayo:
 - Incidencia e intensidad de reacciones adversas locales.
 - Incidencia y severidad de otras reacciones indeseadas.

Tabla 13. Variables sobre seguridad.

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	TIPO VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN VALORES LÍMITES
Reacciones adversas locales	Determinar si existieron reacciones adversas locales	Variable cualitativa ordinal dicotómica	Sí = 1 No = 2
Reacciones adversas indeseadas	Determinar si existieron reacciones adversas indeseadas	Variable cualitativa ordinal dicotómica	Sí = 1 No = 2

4.4 Descripción del manejo clínico y plan de estudio

4.4.1 Visita Selección

Se trata de la primera consulta tras presentarse el caso en el comité oncológico donde se decide la realización de una laringectomía total como modalidad terapéutica.

En esta consulta el investigador principal (IP) o investigador colaborador designado por el IP, revisó los criterios de inclusión y exclusión del paciente.

Además de la información que reciben los pacientes respecto a la cirugía en el caso de que el paciente cumpla con los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión del estudio, el IP o investigador colaborador designado por el IP explicó la posibilidad de participar en este estudio y le entregó la Hoja de Información al Paciente (anexo 9.4), pudiendo este hacer las preguntas que considerase pertinentes al investigador del ensayo. Una vez el paciente comprendió todo lo referente al estudio, y si estuvo de acuerdo, otorgó su conformidad firmando y fechando el documento de Consentimiento Informado (anexo 9.4).

Tras la firma del consentimiento informado el paciente fue aleatorizado a uno de los dos grupos de intervención mediante un sistema informático:

- Grupo A (con matriz Matriderm®): utilización de la matriz Matriderm® para el cierre de la herida.
- Grupo B (sin Matriderm®): intervención habitual para el cierre de la herida.

Para garantizar la calidad del estudio y dado que se trató de un ensayo clínico simple ciego, el paciente no conoció si se le añadió o no dicho material en la intervención quirúrgica.

En esta visita el IP o investigador colaborador asignado a dicha tarea, recogió las siguientes variables del estudio: sociodemográficas y relacionadas con el proceso tumoral de paciente.

Asimismo, y como parte de la práctica habitual, se tomó una muestra de sangre al paciente para la determinación de la albumina y la hemoglobina.

Finalmente, se pasaron las encuestas de calidad de vida (Euroqol 5D, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire [EORTC QLQ C30] y H&N 35 del EORTC QLQ C30) al paciente.

En caso de presentar riesgo clínico de desnutrición o presentar un consumo de alcohol excesivo, se derivó al servicio de Nutrición o Psiquiatría respectivamente.

4.4.2 Intervención quirúrgica

Tras la visita de selección y tras la realización de la correspondiente visita por el servicio de anestesia como parte de la práctica habitual previa a cualquier intervención quirúrgica, se realizó la intervención quirúrgica al paciente.

Durante la intervención se recogió información a través del informe quirúrgico sobre el tipo de cirugía realizada, así como, el tipo de cierre faríngeo, tiempo quirúrgico, asociación de vaciamientos cervicales, asociación de prótesis fonatoria o tubo de derivación salivar de Montgomery, tamaño del defecto-afectación hipofaríngea y uso del Matriderm® o no.

El cierre se realizó siempre igual, según la práctica clínica habitual en el HUC. Se utilizó una sutura reabsorbible 3/0 comenzando por los extremos. Se realizaron puntos sueltos submucosos en el borde mucoso, invirtiendo la mucosa hacia el interior de la faringe. El último punto en se dio en bolsa de tabaco.

En el caso de los pacientes asignados al Grupo A (con matriz Matriderm®), una vez se terminó la sutura faríngea y se hubo realizado una correcta hemostasia, se colocó la matriz hidratada en suero salino sobre la sutura (figura 26). Por último, se colocó un drenaje aspirativo, evitando colocarlo sobre la sutura faríngea, se suturó el plano subcutáneo y piel y se terminó de conformar el traqueostoma.

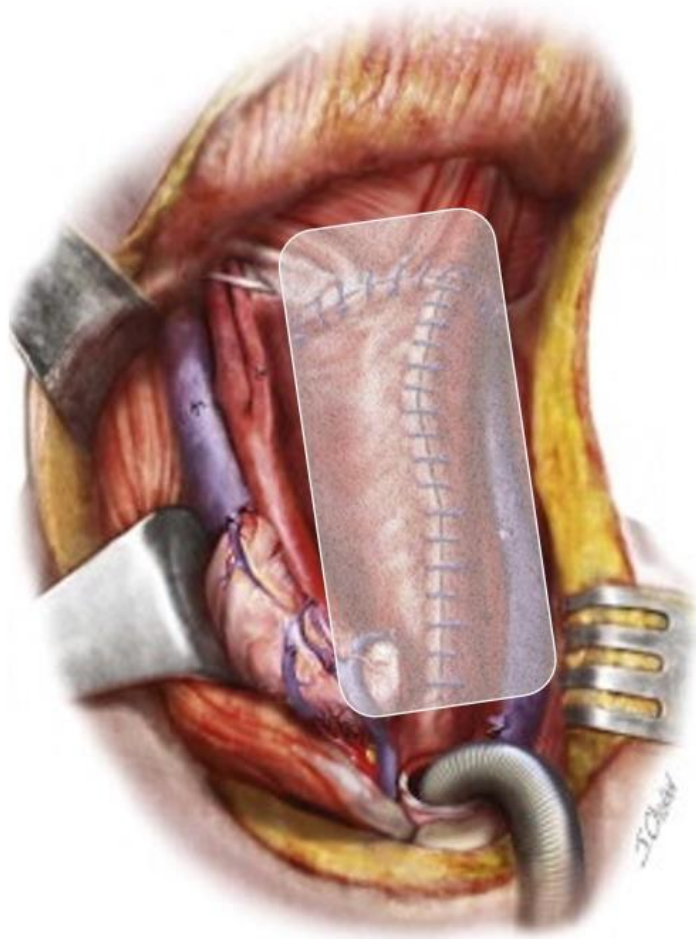


Figura 26. Representación de la MED Matriderm® sobre la sutura faríngea. Modificada de <https://pocketdentistry.com> (2016).

4.4.3 Visita Seguimiento-Hospitalización posquirúrgica

Durante el ingreso del paciente el IP o el investigador colaborador recogió información sobre el estudio a través del evolutivo hospitalario: recogida de las complicaciones o reacciones adversas; otras complicaciones y mortalidad, día de inicio de la fístula en caso de que se dé, descripción y localización de la fístula, márgenes afectos en la pieza anatomopatológica y días de estancia hospitalaria.

Tras la cirugía el paciente ingresó en la Reanimación, unidad de cuidados críticos posquirúrgicos, donde permaneció los primeros días bajo vigilancia estrecha por parte del servicio de Anestesiología y Reanimación. Se estableció antibioterapia profiláctica con amoxicilina/ácido clavulánico a dosis de 1g cada 8h (salvo alergia a dicho medicamento, siendo entonces sustituido por clindamicina) durante 7 días. Una vez el paciente fue susceptible de manejo en planta, ingresó a cargo del servicio de otorrinolaringología. Se realizó una cura cervical diaria, en la que se evaluó el estado cervical, la presencia o no de complicaciones locales, se realizó el cambio de cánula y se comprobó la ausencia o presencia de fístula faringocutánea espontánea. Asimismo, se realizó un seguimiento por parte del servicio de Nutrición, quienes establecieron la pauta de alimentación por sonda nasogástrica (SNG), que inicialmente se administró de forma continua y posteriormente en bolos, aumentando progresivamente el volumen.

En caso de que se evidenciara una fístula faringocutánea, se indicaron las características de la misma: su débito y su localización (periestomal o cervical no periestomal).

Tras la primera semana de estancia hospitalaria, como práctica habitual, se realizó una analítica con los parámetros de hemoglobina y albúmina.

Tras dos semanas de ingreso, en caso de no haberse producido ninguna fístula faringocutánea, se realizó la prueba de tolerancia oral con leche o azul de metileno y se observó la aparición o no de fístula.

En caso de no objetivarse salida de líquido, se retiró la SNG y se comenzó con la alimentación oral, siendo alta hospitalaria al día siguiente. Inicialmente se estableció una dieta túrmix que poco a poco progresó hacia una dieta corriente. El seguimiento de esta dieta se realizó tanto por parte del ORL responsable del paciente como por el servicio de Nutrición.

En caso de objetivarse la salida del líquido, se mantuvo la SNG y no se permitió la ingesta oral. Se mantuvo el ingreso en función de la necesidad de curas que presentara la fístula. En caso de buena evolución y desaparición clínica de la fístula, se realizó nuevamente la prueba de tolerancia oral y si ésta resultó negativa se comenzó con la alimentación oral como se ha descrito previamente. En caso de persistencia de la fístula, se dio el alta tras instruir al paciente y su familiar en el manejo de la nutrición enteral. Las curas de una fístula que persistieron tras el alta se realizaron en la sala de curas de hospitalización a intervalos regulares que se establecieron en función del débito de la misma. De esta manera se mantuvo un seguimiento hasta que se estableció la resolución de la fístula y se comenzó con la alimentación oral.

En caso de fístula de alto débito que impidiera el alta hospitalaria, se realizó una reparación de la fístula en quirófano. La técnica empleada para su resolución, se individualizó según las características de la fístula y el paciente.

En caso de fístulas persistentes se planteó su cierre en quirófano, siendo el plazo para el mismo y la técnica empleada variables, en función de las características de la fístula y el paciente.

4.4.4 Visita Seguimiento final

Transcurridos 3-4 meses del alta, el paciente acudió al centro para la realización de la visita final de seguimiento, según práctica habitual. Durante esta visita el IP o el investigador colaborador anotó las posibles complicaciones, si las hubo, aparición de fístulas diferidas y reacciones adversas.

En caso de haber presentado fístula al alta, se anotó el curso evolutivo de la misma, así como el tiempo transcurrido hasta su resolución.

Finalmente, se pasaron las encuestas de calidad de vida (Euroqol 5D, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire [EORTC QLQ C30] y H&N 35 del EORTC QLQ C30) al paciente.

Hay que destacar que el manejo del paciente pre y poscirugía siempre fue el mismo, de acuerdo a la práctica habitual, con la diferencia de que a unos pacientes se les aplicó la matriz Matriderm® y a otros no.

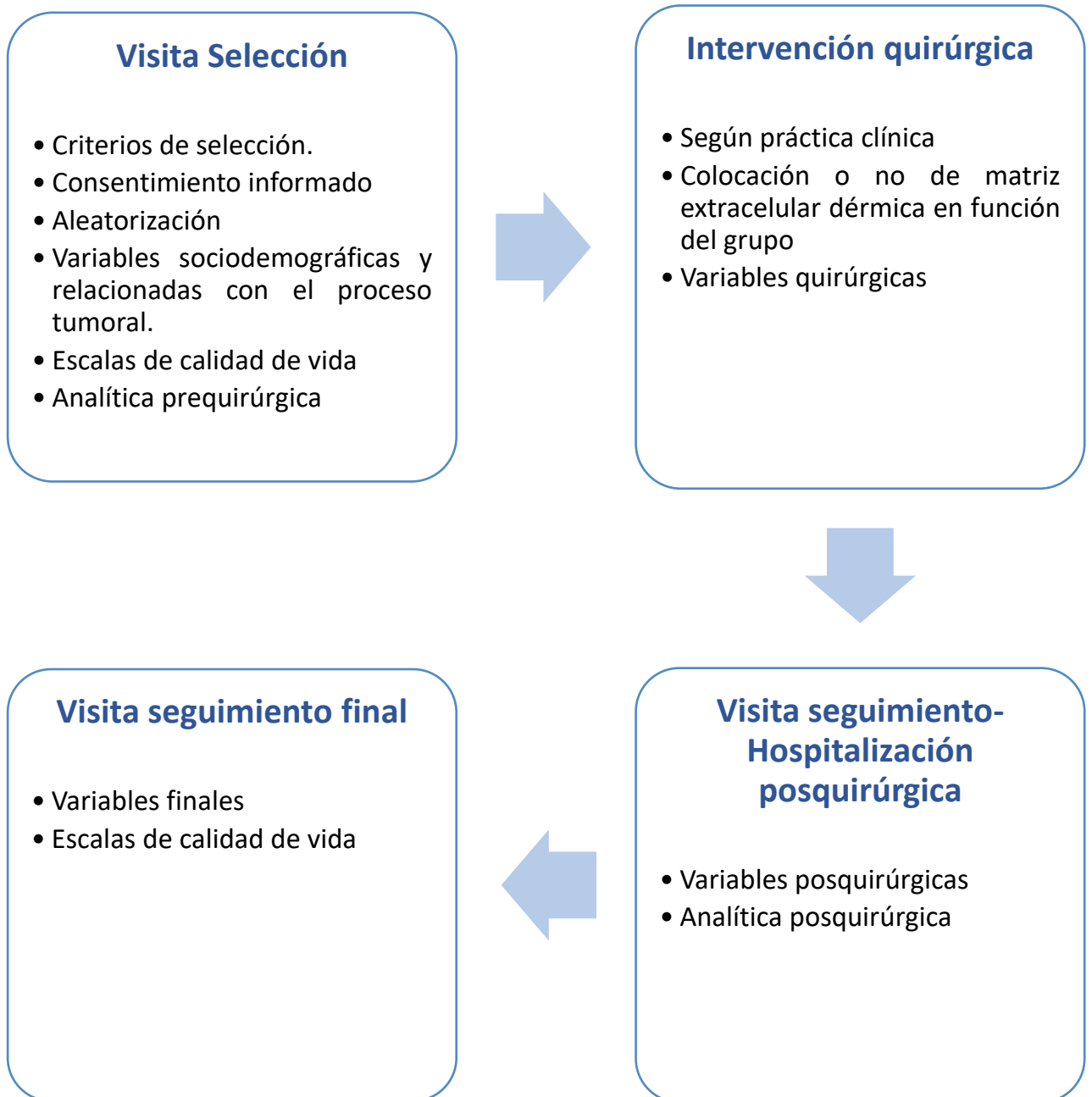


Figura 27. Esquema del manejo clínico.

4.5 Producto en investigación

El producto en investigación de este estudio es Matriderm® (Skin and Health Care AG, Billerbeck, Germany).

Se trata de una matriz extracelular dérmica de origen bovino con una estructura de colágeno tipo I y elastina.

La matriz, sirve como soporte estructural para la proliferación vascular y la migración celular secundaria a la cicatrización. La elastina mejora la estabilidad y elasticidad de la regeneración tisular. A medida que el proceso de cicatrización avanza, los fibroblastos colonizan la matriz y el Matriderm® se reabsorbe.

Dimensiones del producto: 74x52x1mm

En el anexo 9.5 se presenta la ficha técnica del producto en investigación.

4.6 Seguridad

Se evaluó la incidencia e intensidad de reacciones adversas locales u otras reacciones adversas indeseadas.

4.6.1 Definiciones

- Acontecimiento adverso (AA) es cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento. Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación.
- Reacción Adversa (RA) es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada. A diferencia de un AA, en el caso de una reacción adversa existe una sospecha de relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento adverso.
- Criterios de imputabilidad
 - o Se establecerá, basándose en un juicio clínico, la relación de causalidad entre el producto en investigación y la aparición del AA. Para ello, se considerarán y

estudiarán otras causas, como la historia natural de las enfermedades subyacentes, el tratamiento concomitante, otros factores de riesgo y la relación temporal del acontecimiento con el producto en investigación. Además, se consultará la ficha técnica del producto.

- A fin de analizar la posible relación causa-efecto, se considerará la relación temporal entre la administración del fármaco y el AA, posibles causas alternativas, la evolución (remisión completa, recuperación parcial, fallecimiento, secuelas, persistencia), o el conocimiento previo de dicho evento coincidiendo con el patrón de respuesta conocido o esperado del producto en estudio.
- La determinación de la posible relación con el producto del estudio es responsabilidad del investigador principal del centro de investigación o de la persona designada por éste. La relación de causalidad de un AA con producto en estudio se establecerá en base a su relación de causalidad con el producto, de acuerdo con el Algoritmo de Karch y Lasagna (1977), como:
 - Definitiva: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el producto, mejora con la supresión del mismo, reaparece tras su readministración y no puede ser explicado por causas alternativas.
 - Probable: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco, mejora tras la interrupción del tratamiento y no puede ser explicado por otras alternativas.
 - Posible: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco, pero puede ser explicado por causas alternativas.
 - Condicional o Improbable: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.
 - No Relacionada: No existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso.

Dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

- A efectos de notificación expeditiva se considerarán como relacionado con el producto en investigación las categorías: definitiva, probable y posible del algoritmo de Karch y Lasagna (1977) y como no relacionado la categoría condicional o improbable de dicho algoritmo.
- Acontecimiento Adverso Grave (AAG) y Reacción Adversa Grave (RAG) es cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis:
 - provoque la muerte del paciente
 - amenace la vida del paciente
 - requiera la hospitalización o prolongación de la hospitalización del paciente
 - provoque invalidez o incapacidad permanente o importante
 - de lugar a una anomalía o malformación congénita
- A efectos de notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de AA o RA que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requieran una intervención para evitar que se produzca alguna de las consecuencias anteriormente descritas.
- El concepto “amenaza para la vida del paciente” hace referencia a que, en opinión del investigador, el paciente en el momento del AA o RA está en un riesgo real de muerte; no se refiere a que el AA/RA hipotéticamente pudiera haber ocasionado la muerte en el caso de haber sido más intenso.
- No debe confundirse el concepto “grave (serious)”, descrito anteriormente, con “intenso (severe)” que se refiere a la intensidad del AA o RA (leve/moderado/severo).
- La intensidad se clasificará de acuerdo a la siguiente escala:
 - Leve: acontecimientos adversos banales, de poca importancia y corta duración, que no afectan sustancialmente la vida del paciente.
 - Moderado: acontecimientos adversos que causan la suficiente incomodidad para interferir con la vida normal del paciente.
 - Intenso: acontecimientos adversos que suponen una incapacidad para trabajar o realizar la actividad habitual del paciente.
- Reacción Adversa Grave Inesperada (RAGI) es aquella reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento

autorizado). El carácter inesperado de una reacción adversa se basa en el hecho de no haber sido observado previamente y no se basará en lo que pudiera ser anticipado en función de las propiedades farmacológicas del medicamento. Los AAG que cumplan criterios de RAGI y que estén asociados a estudios ciegos se notificarán a las Autoridades Sanitarias con el ciego abierto. En este estudio en concreto la información de referencia para el producto será la Ficha Técnica de Matriderm®.

4.6.2 Manejo de los Acontecimientos Adversos / Reacciones adversas

Recogida de Acontecimientos Adversos: se recogieron solo las RA notificadas, por parte el paciente durante las visitas del estudio. Se recogieron las RA desde que el paciente firma el Consentimiento Informado (CI) hasta 3-4 meses después del alta hospitalaria.

Todas las RA se documentaron en la historia clínica del paciente y en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).

Se realizó un seguimiento de todas las RA hasta su resolución.

4.6.3 Procedimientos para la notificación de RAG

En caso de que se produzca una RAG que deba notificarse al investigador principal (IP), un miembro del equipo investigador cumplimentará y firmará el “Formulario de Notificación de Acontecimientos Adversos Graves” que se enviará por correo electrónico IP inmediatamente y siempre dentro de las 72 horas posteriores a tener conocimiento del acontecimiento:

4.6.4 Notificación expeditiva de RAGIs a Autoridades Sanitarias/CEIC

El investigador principal es responsable de notificar a la AEMPS (Área de ensayos clínicos de la Subdirección Gral. de Medicamentos de Uso Humano), a los CEICs y a las CCAA, todas las RAGI que se recojan en el estudio, siguiendo el procedimiento indicado en la legislación vigente.

El plazo máximo de notificación de un caso individual de sospecha de RAGI será de 15 días naturales a partir del momento en el que el promotor haya tenido conocimiento de la misma. Cuando la sospecha de RAGI haya ocasionado la muerte del paciente, o puesto en peligro su vida, el promotor enviará la información en un plazo de 7 días naturales a partir del momento en el que tenga conocimiento de la misma. Completará dicha información, en lo posible, en los 8 días siguientes.

4.7 Gestión y recogida de datos

4.7.1 Identificación de los datos fuente

Como documento fuente se entienden todas aquellas observaciones o anotaciones registradas sobre las intervenciones clínicas, así como todos los informes y anotaciones necesarias para la reconstrucción y evaluación del cuaderno de recogida de datos del estudio.

Básicamente, aunque no exclusivamente, los documentos fuente están compuestos por los documentos y anotaciones que forman parte de la Historia Clínica del paciente en el centro, informes de exploraciones y pruebas complementarias, anotaciones en papel o formato digital procedentes de los sistemas de medición automatizadas (p.e. sistemas de monitorización continua o intermitente), etc.

Siempre que sea posible el documento original debería mantenerse como documento fuente; sin embargo, se acepta que se aporte una fotocopia siempre que ésta sea clara, legible y duplicado exacto del documento original.

El investigador principal garantizará que los investigadores o instituciones vinculadas permitan el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la auditoría, la revisión por el Comité Ético de Investigación Clínica, así como la inspección del estudio por las autoridades sanitarias (si procede).

4.7.2 Garantía de Calidad de los Datos

El Investigador Principal es responsable de revisar y aprobar el protocolo, firmar el compromiso de investigador principal, garantizar que las personas implicadas en el centro respetarán la confidencialidad de la información de los pacientes y proteger los datos de carácter personal.

Todos los miembros del equipo investigador evaluarán la elegibilidad de los pacientes del estudio, informarán y solicitarán el consentimiento informado por escrito, recogerán los datos fuente del estudio en la historia clínica de los pacientes y los trasladarán a los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD). Todos los datos recogidos en el CRD, serán exportados a una base de datos electrónica. Se aplicarán procedimientos de control de calidad y validación de los datos para garantizar la validez y la exactitud de la base de datos clínicos. Sólo el personal autorizado podrá realizar correcciones en la base de datos clínicos, y todas las correcciones se documentarán en un registro de auditoría.

4.7.3 Gestión de Datos

La gestión de la recogida y procesamiento de los datos del estudio se realizó mediante el diseño de un CRD en formato papel, en el que los investigadores asignados a dicha tarea, introdujeron los datos fuente de cada paciente participante en el estudio.

Se cumplió la legislación vigente en términos de protección de la confidencialidad de los datos: Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Cada paciente recibió un código alfanumérico de identificación en el estudio que no incluyó ningún dato que permitiera su identificación personal. El investigador principal dispuso de un listado independiente que permitió la conexión de los códigos de identificación de los pacientes participantes en el estudio con los datos clínicos y personales de los mismos. Dicho documento estuvo archivado en el Archivo del Investigador conservado en una zona segura de acceso restringido, bajo la custodia del Investigador Principal y nunca salió del centro.

Además, en dicho archivo se incluyó la siguiente documentación: información básica del proyecto, protocolo del estudio (en su versión actualizada, incluyendo las modificaciones pertinentes), versión actualizada del CRD, modelo de hoja de información y consentimiento informado al paciente, así como la lista de los sujetos incluidos en el estudio. La documentación de los archivos se conservó según los requisitos locales.

Una vez que los CRDs en papel estuvieron completos y cerrados por el investigador principal, los datos fueron traspasados a una Base de Datos. El Instituto BioCruces Bizkaia fue el responsable del diseño y edición de esta base.

Al igual que en los CRDs, la Base de Datos cumplió la legislación vigente en términos de protección de la confidencialidad de los datos en la cual no se incluyó ningún dato que permitiera la identificación personal de los pacientes.

El traspaso de los datos desde el CRD en papel a la Base de Datos electrónica se realizó mediante la técnica de doble entrada de datos.

Los datos fueron gestionados y tabulados con reglas de coherencia y rangos lógicos para controlar incongruencias durante la tabulación de los datos. Se llevó a cabo un proceso de validación de los datos clínicos, ejecutando filtros informáticos basados en reglas de validación, que identificaron de forma automatizada valores faltantes o incongruencias de datos clínicos

según el Protocolo. Adicionalmente se realizó una edición y validación manual utilizando técnicas estadísticas descriptivas y exploratorias para complementar la detección de errores lógicos y valores inconsistentes.

La Base de Datos se consideró cerrada tras completar todos los procesos de Gestión de Datos y resolver de forma satisfactoria las discrepancias y errores en los datos. Cualquier cambio en las bases de datos posterior a su cierre, sólo pudo ser realizado tras acuerdo por escrito, entre el investigador principal y los coordinadores técnicos del proyecto.

Una vez la Base de Datos estuvo depurada y cerrada, el Instituto Sanitario BioCruces Bizkaia se encargó de realizar el análisis estadístico, manteniendo en todo caso la confidencialidad de los mismos.

4.8 Análisis estadístico

Previamente a la realización del análisis se elaboró un Plan de Análisis Estadístico detallado en el que se describieron los métodos estadísticos a utilizar y el estudio correcto de cada una de las variables incluidas.

El informe estadístico presentó la descripción de las características basales de los pacientes, y el análisis de la variable principal y variables secundarias del estudio.

No se realizó ningún análisis hasta que la base de datos estuvo cerrada (cumplimentados los datos y corregidos los errores). Se comprobó la ausencia de errores a través de un proceso de edición de datos.

Para la comparación de la distribución de las variables basales relevantes entre los dos grupos se utilizaron estadísticos descriptivos sin realizarse contraste de hipótesis. Los estadísticos descriptivos fueron tablas de frecuencia para variables cualitativas y estadísticos muestrales descriptivos paramétricos o no paramétricos en función de la distribución para variables cuantitativas.

El análisis de la variable principal (incidencia de FFC durante el ingreso hospitalario) se realizó a través del test exacto de Fisher o Chi cuadrado.

Para las variables secundarias se realizaron estadísticos descriptivos con intervalos de confianza (95%), se realizaron contrastes de hipótesis exploratorios utilizando test exacto de Fisher o Chi cuadrado para variables categóricas (en función de las frecuencias esperadas) y T de Student o U de Mann Whitney para variables numéricas. No se ajustó la probabilidad de error tipo I por

comparaciones múltiples. Se comprobó la normalidad de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se analizaron las poblaciones por intención de tratamiento (ITT) y por protocolo (PP) y se compararon los resultados. Se define como análisis de ITT aquel que incluye a todos los pacientes aleatorizados dentro de su grupo de tratamiento independientemente de que hayan recibido o no tratamiento, hayan recibido el tratamiento asignado y/o el grado de seguimiento obtenido. El análisis PP se define como aquel que incluye a los pacientes aleatorizados, que han recibido el tratamiento asignado de forma correcta, en los que se ha cumplido el seguimiento programado y no ha habido violaciones importantes del protocolo (desviaciones mayores).

Se utilizaron modelos de regresión lineal de efectos mixtos para evaluar las diferencias en las variables de estudio entre los grupos de intervención y control (variable de respuesta: puntuación de cada cuestionario de estudio en el seguimiento; variables explicativas: puntuación inicial, grupo, tiempo e interacción entre grupo y tiempo). El tamaño del efecto se evaluó utilizando la *d* de Cohen ($d = 0,20$ pequeños, $d = 0,50$ medianos y $d = 0,80$ grandes tamaños del efecto, respectivamente).

Se utilizó el índice de Youden para identificar los puntos de corte óptimos para las variables analíticas y mediante el cálculo de la curva ROC estimar la asociación predictora de FFC.

Se utilizó el nivel de significación estadística $\alpha=0.05$. Todos los análisis se realizaron con el software estadísticos: R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; y SPSS version 26.0., BM SPSS Statistics for Windows, version 26.0; IBM Corp, Armonk, NY.

4.9 Consideraciones ético legales

El desarrollo del estudio se ajustó a las normas de Buenas Prácticas Clínicas internacionales, a la Declaración de Helsinki en su última enmienda activa y a las normas y regulaciones internacionales y nacionales.

Se obtuvo la aprobación por parte del CEIC correspondiente (anexo 9.6) y la conformidad del director del Hospital Universitario Cruces.

El estudio se realizó según la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Se informó oralmente y por escrito a los sujetos sobre toda la información relativa al estudio y adaptada a su nivel de entendimiento. Se suministró al sujeto una copia del formulario de consentimiento y de la hoja de información al paciente. El investigador concedió al sujeto el tiempo necesario para preguntar sobre los detalles del estudio y considerar si desea o no participar en el mismo.

El formulario de consentimiento informado incluye todos los elementos requeridos por el Internacional Conference of Harmonization, las directivas reguladoras vigentes, y cumple las Normas de Buena Práctica Clínica y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki.

Se conservan los consentimientos informados originales firmados y se entregaron a cada sujeto una copia del original firmado.

En el CRD, cada sujeto se identifica únicamente por un código alfanumérico de asignación en el estudio. El nombre del sujeto no aparece en ninguna publicación o comunicación de los resultados del estudio.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Resultados del estudio retrospectivo preliminar clínico-epidemiológico descriptivo e incidencia de las fístulas faringocutáneas

Se presenta a continuación el estudio retrospectivo realizado previamente al ensayo clínico objeto de esta tesis. En él, se determinó la prevalencia de FFC y se realizó un análisis para obtener los factores de riesgo relacionados con la misma. Teniendo en cuenta sus resultados se calculó el tamaño muestral del estudio prospectivo realizado posteriormente, como se ha detallado en el apartado 4.2.

5.1.1 Descripción de la muestra

En dicho estudio, se incluyeron 99 pacientes consecutivos sometidos a una laringectomía total entre 2011 y 2015 por el servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Cruces con diagnóstico previo de cáncer laríngeo o hipofaríngeo localmente avanzado.

En dicho estudio se analizaron diversos factores en posible relación con la incidencia de FFC. A continuación, se detallan agrupándolos por categorías

- Factores sociodemográficos: edad al ingreso, sexo, presencia de comorbilidades como la diabetes mellitus, la dislipemia o la hipertensión arterial, índice de masa corporal, consumo de alcohol o tabaco al menos hasta 15 días antes de la LT, antecedentes de RT, QT o cirugía laríngea previa.
- Factores analíticos: hemoglobina y albúmina prequirúrgica y posquirúrgica.
- Factores quirúrgicos: tipo de linfadenectomía cervical realizado, tipo de cierre faríngeo realizado (manual o mecánico), necesidad de traqueotomía previa a la LT, si se trató de una LT de rescate (tras tratamiento radical con quimio-radioterapia), necesidad de colocación de un tubo de derivación salivar durante la LT.
- Complicaciones posquirúrgicas: complicación quirúrgica (mayoritariamente la hemorragia), complicación psiquiátrica (valorada por el consumo de medicación psiquiátrica durante el ingreso), complicación médica relevante (sepsis, TEP, fracaso renal...), necesidad de colocación de un tubo de derivación salivar tras la LT y salida accidental de la SNG.
- Factores tumorales: origen del tumor, extensión local del tumor en la pieza quirúrgica (pT).

Tabla 14. Variables basales del estudio preliminar.

VARIABLES	MUESTRA TOTAL (N=99)	GRUPO		P VALOR
		FFC SÍ (N=66)	FFC NO (N=33)	
Sexo, % (N)				
- Hombre	92,2% (92)	92,4% (61)	93,9% (31)	1
- Mujer	7,2 (7)	7,6% (5)	6,1% (2)	
Edad (años)				
Media (DE)	63,9 (10,5)	62,5 (10,4)	66,8 (10,4)	0,062
Comorbilidades, % (N)				
- Diabetes mellitus	14,1% (14)	13,6% (9)	15,2% (5)	1
- Dislipemia	47,5% (47)	34,8% (23)	39,4% (13)	0,825
- Hipertensión arterial	36,4% (36)	45,4% (30)	51,5% (17)	0,722
- Hábitos tóxicos				
- Alcohol	45,9% (45)	53,8% (35)	45,5% (15)	0,568
- Tabaco	43,7% (42)	43,8% (28)	43,8% (14)	1
IMC				
- Mediana (RIQ)	24,9 (21,7-27,6)	25,9 (22,5-29,4)	25,0 (22,7-26,7)	0,406
Radioterapia previa, % (N)	20,2% (20)	16,4% (11)	28,1% (9)	0,330
Quimioterapia previa, % (N)	6% (6)	5,9% (4)	6,3% (2)	1
Cirugía previa, % (N)	21,2% (2)	19,4% (13)	25,0% (8)	0,794
Localización tumoral				
- Glottis	26,3% (26)	23,9% (16)	31,2% (10)	0,463
- Supraglotis	11,1% (11)	10,4% (7)	12,5% (4)	
- Subglottis	1% (1)	1,5% (1)	0% (0)	
- Transglottis	31,3% (31)	29,9% (20)	34,4% (11)	
- Hipofaringe	27,3% (27)	31,3% (21)	18,8% (6)	
Otros	3% (3)	2,9% (2)	3,1% (1)	
Estadio (pTNM)				
- pT1	1% (1)	0% (0)	3,1% (1)	0,355
- pT2	13,1% (13)	18,2% (12)	3,1% (1)	
- pT3	24,2% (24)	16,7% (11)	40,6% (13)	
- pT4	60,6% (60)	65,2% (43)	53,1% (17)	

Tabla 15. Variables analíticas del estudio preliminar.

VARIABLES	MUESTRA TOTAL (N=99)	GRUPO		P VALOR
		FFC SÍ (N=66)	FFC NO (N=33)	
Hemoglobina, M (DE)				
- Prequirúrgico	11,7 (1,7)	12,1 (1,9)	11,3 (1,6)	0,791
- Posquirúrgico	11,8 (1,4)	12,1 (1,3)	11,5 (1,1)	0,556
Albúmina prequirúrgica, M (DE)	4,2 (0,5)	4,2 (0,5)	4,1 (0,6)	0,920

Tabla 16. Variables quirúrgicas del estudio preliminar.

VARIABLES	MUESTRA TOTAL (N=99)	GRUPO		P VALOR
		FFC SÍ (N=66)	FFC NO (N=33)	
Vaciamientos, % (N)				
- No	12,1% (12)	8,9% (6)	18,8% (6)	0,439
- Vaciamiento cervical funcional bilateral	62,6% (62)	65,7% (44)	56,2% (18)	
- Vaciamiento cervical funcional unilateral	6% (6)	4,5% (3)	9,4% (3)	
- Vaciamiento cervical radical unilateral	2% (2)	2,9% (2)	0% (0)	
- Vaciamiento cervical funcional unilateral + radical contralateral	17,2% (17)	17,9% (12)	15,6% (5)	
Cierre faríngeo con sutura mecánica, % (N)	27,3% (27)	26,9% (18)	28,1% (9)	1
Traqueotomía previa a LT, % (N)	30,3% (30)	28,4% (19)	34,4% (11)	0,707
Montgomery en la LT, % (N)	10,1% (10)	16,1% (10)	0% (0)	0,024

Tabla 17. Complicaciones del estudio preliminar.

VARIABLES	MUESTRA TOTAL (N=99)	GRUPO		P VALOR
		FFC SÍ (N=66)	FFC NO (N=33)	
Complicación quirúrgica (hemorragia), % (N)	32,3% (32)	46,2% (30)	6,5% (2)	<0,001
Complicación psiquiátrica, % (N)	21,2% (21)	28,4% (19)	6,3% (2) *	0,024
Complicación médica, % (N)	31,3% (31)	48,2% (27)	13,8% (4)	0,004
Montgomery tras la LT, % (N)	5,1% (5)	8,1% (5)	0% (0)	0,161
Salida de SNG, % (N)	27,3% (27)	39,7% (23)	14,3% (4)	0,033

* No se han contemplado las pérdidas

La muestra presentó un predominio masculino, siendo el 92,2% de los pacientes hombres, con una edad media al ingreso de 65 años. Únicamente el 6,1% de los pacientes fueron LT tras un tratamiento con quimio-radioterapia, aunque un 20,2% de los pacientes recibieron radioterapia previa a la LT. El 21,2% habían sido sometidos a cirugía parcial previa antes de la LT. Con respecto a los hábitos tóxicos, un 43,7% eran fumadores activos hasta 15 días antes de la LT y un 45,9% consumían alcohol de forma regular hasta esa misma fecha. La localización primaria más frecuente fue la transglótica (31,3%), seguida por la hipofaringe (27,3%), la glotis (26,3%), la supraglotis (11,1%) y la subglotis (1%). La extensión local de la tumoración evaluada en la pieza quirúrgica fue de pT1 en un 1%, pT2 en un 13,3%, pT3 en un 24,5% y pT4 en un 61,2%. Se analizaron comorbilidades como la diabetes mellitus (presente en un 14,1% de los pacientes), la dislipemia (presente en el 47,5% de los pacientes) y la hipertensión arterial (presente en el 36,4% de los pacientes). El IMC medio al diagnóstico fue de 25,17 kg/m².

En cuanto a los parámetros quirúrgicos, en un 30,3% de los pacientes, fue necesaria una traqueotomía previa a la realización de la LT por disnea. Se realizó en un 62,6,8% de los pacientes una linfadenectomía cervical funcional bilateral, en un 19,5% se combinó una linfadenectomía cervical funcional con una linfadenectomía radical, en un 6,9% de los pacientes se realizó una linfadenectomía cervical funcional unilateral y en un 2,3% una linfadenectomía cervical radical unilateral. No recibieron linfadenectomía un 12,1% de los pacientes. En cuanto al tipo de cierre, se realizó una sutura manual en el 72,7% de los pacientes y una sutura mecánica en el restante 27,3%. Fue preciso colocar una Montgomery en la intervención en un 10,7% de los pacientes.

Con respecto a las variables analíticas prequirúrgicas, la albúmina presentó una cuantía media de 4,2 g/dL y la hemoglobina de 12,1 g/dL.

En cuanto al posoperatorio, un 33,3% de los pacientes presentaron alguna complicación quirúrgica, dentro de la que predominó la hemorragia. Asimismo, un 31,3% presentó alguna complicación médica que requirió de manejo por parte de Medicina Interna y un 21,2% presentó complicación psiquiátrica. La hemoglobina posquirúrgica media se situó en 11,4 g/dL. La estancia hospitalaria media de 33,2 días.

Fue necesaria la colocación de un Montgomery tras la LT en un 5,4% de los pacientes y en un 31,4% de los pacientes hubo salidas de la sonda nasogástrica durante el ingreso.

5.1.2 Factores de riesgo asociados a FFC

La incidencia de fístula faringocutánea posquirúrgica fue del 66,7%, cuya mediana de aparición fue el decimoprimer día posquirúrgico. La duración de la FFC tuvo una mediana de 25 días y una media de 80,5 días. De ellas, fue preciso reparar quirúrgicamente un 18,2%. Presentaron una estancia hospitalaria media de 40,4 días y mediana de 35.

Tras el análisis estadístico, resultaron estadísticamente significativas haber presentado una complicación quirúrgica (principalmente hemorragia posquirúrgica), la complicación psiquiátrica durante el ingreso, la aparición de una complicación médica durante el ingreso, la colocación de un Montgomery en la LT y la salida de la sonda nasogástrica.

5.1.3 Factores de riesgo asociados a FFC con una duración mayor a 30 días

Se realizó un segundo análisis para evaluar los posibles factores de riesgo en relación a la aparición de una FFC duradera, definida esta como mayor de 30 días de duración.

La incidencia global de FFC con duración mayor a 30 días fue del 25,3% de la muestra, con una mediana de 162 días de persistencia y una media de 169,4 días. La mediana de estancia hospitalaria fue de 39 días (44 días de media). De estas FFC persistentes, fue preciso reparar quirúrgicamente un 28%.

En este segundo análisis se comparó la incidencia de FFC persistente frente al resto, y resultaron estadísticamente significativas para su aparición las complicaciones quirúrgicas (hemorragia), las complicaciones psiquiátricas y la colocación de un tubo de derivación salivar durante la LT.

5.2 Resultados del ensayo clínico MexLarT: utilización de la matriz extracelular dérmica para la reducción de la fístula faringocutánea tras laringectomía total

Se evaluaron un total de 30 pacientes desde el 18 de junio de 2018 al 26 de marzo de 2021. Todos ellos fueron aleatorizados tras comprobar que cumplieran criterios de inclusión y exclusión y obtener su consentimiento. El reclutamiento se llevó a cabo entre el 18 de junio de 2018 y el 21 de diciembre de 2020. La última visita de seguimiento de la muestra se realizó el 26 de marzo de 2021.

Se asignaron al grupo A (experimental) 15 pacientes y 15 al grupo B (control). De ellos, en el grupo experimental recibieron la intervención (laringectomía total) 14, ya que el paciente ORL004 fue diagnosticado de un segundo tumor tras la consulta de inclusión que requirió de la realización de un colgajo microquirúrgico, por lo que fue excluido. En el grupo control recibieron la intervención 14 pacientes, ya que al paciente ORL003 no se le realizó finalmente la LT debido a irresecabilidad constatada durante la intervención.

Durante el seguimiento no hubo pérdidas en el grupo control. Sin embargo, en el grupo experimental se perdieron dos pacientes. Así, ORL 009 falleció en el posoperatorio y ORL025 antes de la visita final. En ninguno de los dos casos se constató relación alguna con el material a estudio.

Finalmente, en el análisis, se tuvieron en consideración todos los pacientes que hubieran recibido la intervención, por lo que se analizaron 14 pacientes en cada grupo.

La figura 28 muestra un diagrama de flujo de los participantes del ensayo.

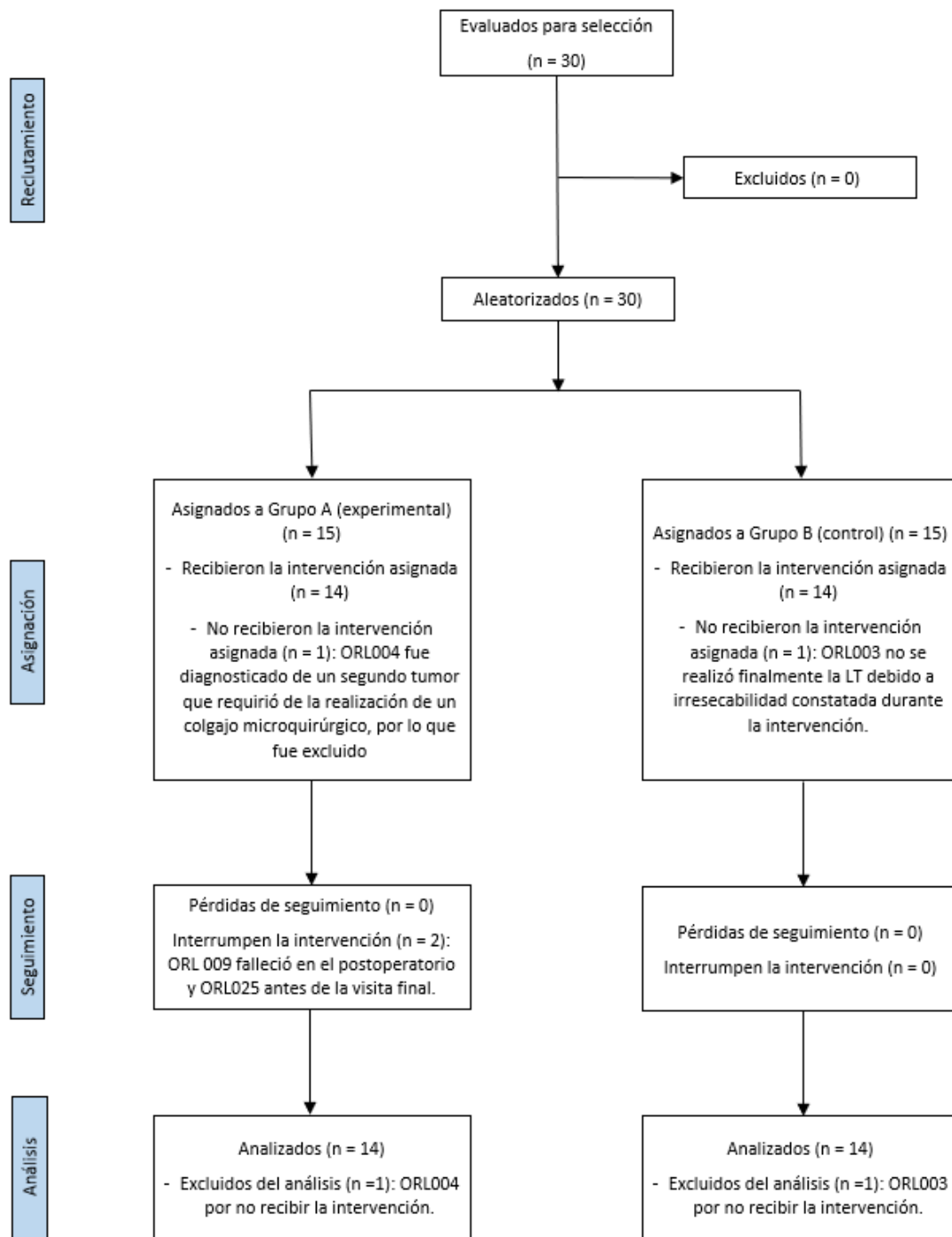


Figura 28. Diagrama de flujo de los participantes del ensayo.

5.2.1 Datos basales

Las características basales demográficas y clínicas de la población estudiada se describen en la tabla nº 18.

5.2.1.1 Sexo

La distribución por sexo de ambos grupos es igual, con un claro predominio masculino que representa el 92,9% de los pacientes reclutados.

5.2.1.2 Edad

En cuanto a la edad media de la muestra, se encuentra en la sexta y séptima década de la vida, con una media de 66,57 años en el grupo experimental (desviación estándar de 7,7) y de 68 en el control (desviación estándar de 7,9). El paciente más joven tenía 57 años al diagnóstico y el mayor 83. La mediana del grupo experimental se situó en los 63 años, y en el grupo control en 66,5. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p= 0,633$).

5.2.1.3 Raza

Todos los pacientes reclutados fueron de raza caucásica.

5.2.1.4 Variables laborales y educativas

En el ámbito social, se analizó la actividad laboral de los pacientes, siendo en ambos grupos predominante el retiro, influido por la edad de los pacientes. En el grupo control, la ocupación en tareas domésticas es mayor que en el A. Ninguna de estas diferencias resultó estadísticamente significativa ($p= 0,185$). Por otra parte, se examinó el nivel educativo de los sujetos, donde más del 60% de la muestra presentó una formación elemental o únicamente lectura y escritura. No se evidenciaron diferencias entre grupos ($p= 0,501$)

5.2.1.5 Comorbilidades

Con respecto a la diabetes mellitus, un 7,1% de la muestra presentó esta complicación, siendo la frecuencia idéntica en ambos grupos.

En relación a la hipertensión arterial, un 28,6% de los pacientes del grupo experimental la padecían, frente a un 42,9% del grupo control. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,347$)

5.2.1.6 Hábitos tóxicos

Con respecto a los hábitos tóxicos, únicamente el 3,6% de la muestra fue no fumadora, distribuyéndose el resto entre fumadores activos y exfumadores. No se observaron diferencias entre grupos ($p= 0,244$). Entre los fumadores en activo, la media de consumo de tabaco fue de 49,2 paquetes/año, sin diferencias entre ambos grupos. Así, el consumo medio de paquetes/año en el grupo experimental presentó una media de $44,6\pm 25,3$, con una mediana de 40 (RIQ=28-53). En el grupo control, el consumo medio de paquetes/año fue de $53\pm 15,4$, con una mediana de 49 (RIQ=40-65).

En cuanto al consumo enólico al diagnóstico, un 78,6% de los pacientes afirmaron consumir alcohol, sin diferencias entre grupos ($p= 0,324$). Si realizamos el cálculo de consumo medio en base a las unidades de bebida estándar (UBE), obtenemos una media de 6,1 UBE diarias (desviación estándar de 3,3 en el grupo experimental, frente a 3,3 UBE/día (desviación estándar de 2,6) en el control. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p<0,05$)

5.2.1.7 Estado general

El índice de Karnofsky mostró más de un 70% de pacientes con un 90% o más al diagnóstico. No existen diferencias significativas entre los grupos analizados ($p= 0,494$).

5.2.1.8 Localización tumoral

La localización tumoral predominante en ambos grupos fue la hipofaringe seguida de la laringe glótica, siendo los tumores supraglóticos la tercera localización en frecuencia (algo más frecuentes en el grupo control).

5.2.1.9 Estadio

Todos los pacientes fueron diagnosticados de carcinoma epidermoide localmente avanzado con estadios mayores a III.

En cuanto al estadiaje clínico, en ambos grupos se distribuyeron de forma idéntica. Así, el 14,3% de ambos grupos fueron clasificados en estadio III, el 71,4% en estadio IVA y el 14,3% restante en estadio IVB.

5.2.1.10 Tratamiento oncológico previo

Con respecto al tratamiento previo con QT o RT, en el grupo experimental todos los pacientes llegaron a la intervención sin haber recibido tratamiento previo. Sin embargo, en el grupo control, tres pacientes (que suponen el 21,4% del grupo) recibieron un tratamiento de quimio-radioterapia previo a la LT. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,222$).

5.2.1.11 Traqueotomía previa

Fue necesaria la realización de una traqueotomía previa a la intervención de la LT en un 25% de los pacientes de la muestra. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,663$)

Tabla 18. Variables basales.

VARIABLES	MUESTRA TOTAL (N=28)	GRUPO		P VALOR
		EXPERIMENTAL (N=14)	CONTROL (N=14)	
Sexo, % (N)				
- Hombre	92,9% (26)	92,9% (13)	92,9% (13)	1
- Mujer	7,1% (2)	7,1% (1)	7,1% (1)	
Edad (años)				0,633
- Media (DE)	67,3 (7,7)	66,6 (7,7)	68 (7,9)	
- Mediana (RIQ)	64,5 (61,2-73)	63 (60,7-74,7)	66,5 (61,5-73,0)	
- Rango	57-83	57-69	59-83	
Raza				Se trata de una constante
- Caucásico, % (N)	100% (28)	100% (14)	100% (14)	
Actividad laboral, % (N)				0,185
- Buscando trabajo	7,1% (2)	14,3% (2)	0% (0)	
- Empleado	28,6% (8)	21,4% (3)	35,7% (5)	
- Otros	7,1% (2)	7,1% (1)	7,1% (1)	
- Retirado	46,4% (13)	57,1% (8)	35,7% (5)	
- Tareas domésticas	10,7 % (3)	0% (0)	21,4% (3)	
Estudios, % (N)				0,501
- Elemental	46,4% (13)	57,1% (8)	35,7% (5)	
- Leer y escribir	21,4% (6)	14,3% (2)	28,6% (4)	
- Secundaria	28,6% (8)	28,6% (4)	28,6% (4)	
- Universidad	3,6% (1)	0% (0)	7,1% (1)	
Comorbilidades, % (N)				0,759
- Diabetes mellitus	7,1% (2)	7,1% (1)	7,1% (1)	
- Hipertensión arterial	35,7% (10)	28,6% (4)	42,9% (6)	
Consumo de tabaco, % (N)				0,244
- No	3,6% (1)	0% (0)	7,1% (1)	
- Ex fumador	39,3% (11)	28,6% (4)	50% (7)	
- Fumador	57,1% (6)	71,4% (10)	42,9% (6)	
Consumo tabaco (paquetes /año)				0,925
- Media (DE)	47,9 (21,6)	44,6 (25,3)	53 (15,4)	
- Mediana (RIQ)	45 (40-60)	40 (28-53)	49 (40-65)	
Consumo de alcohol, % (N)				0,648
- Sí	78,6% (22)	85,7% (12)	71,4% (10)	
- No	21,4% (6)	14,3% (2)	28,6% (4)	

VARIABLES	MUESTRA TOTAL (N=28)	GRUPO		P VALOR
		EXPERIMENTAL (N=14)	CONTROL (N=14)	
Consumo de alcohol (UBE)				
- Media (DE)	4,7 (3,2)	6,1 (3,3)	3,3 (2,6)	<0,05
- Mediana (RIQ)	4 (2,5-7,5)	7 (4-8)	4 (1-4)	
Karnofsky, % (N)				
- 100	32,1% (9)	35,7% (5)	28,6% (4)	0,494
- 90	50% (14)	57,1% (8)	42,9% (6)	
- 80	7,1% (2)	0% (0)	14,3% (2)	
- 70	3,6% (1)	0% (0)	7,1% (1)	
- 60	0% (0)	0% (0)	0% (0)	
- 50	7,1% (2)	7,1% (1)	7,1% (1)	
- 40 ≥	0% (0)	0% (0)	0% (0)	
Localización tumoral, % (N)				
- Orofaringe	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0,558
- Hipofaringe	46,4% (13)	50% (7)	42,9% (6)	
- Laringe supraglótica	14,3% (4)	7,1% (1)	21,4% (3)	
- Laringe glótica	39,3% (11)	42,9% (6)	35,7% (5)	
- Laringe subglótica	0% (0)	0% (0)	0% (0)	
Estadio clínico, % (N)				
- III	14,3% (4)	14,3% (2)	14,3% (2)	Los grupos son iguales
- IVA	71,4% (20)	71,4% (10)	71,4% (10)	
- IVB	14,3% (4)	14,3% (2)	14,3% (2)	
Radioterapia previa, % (N)				
- Sí	10,7% (3)	0% (0)	21,4% (3)	0,222
- No	89,3% (25)	100% (14)	78,6% (11)	
Quimioterapia previa, % (N)				
- Sí	10,7% (3)	0% (0)	21,4% (3)	0,222
- No	89,3% (25)	100% (14)	78,6% (11)	
Traqueotomía previa, % (N)				
- No	75% (21)	71,4% (10)	78,6% (11)	0,663
- Sí	25% (7)	28,6% (4)	21,4% (3)	

5.2.2 Características de la intervención

5.2.2.1 Linfadenectomía cervical

En ambos grupos, predomina la asociación de vaciamiento cervical funcional bilateral (64,3% en el grupo experimental y 57,1% en el grupo control). Destaca que en el grupo experimental no hubo pacientes a los que no se les asociara linfadenectomía, en contraste con hasta un 21,4% de pacientes del grupo control en los que se realizó una LT de campo estrecho, es decir, sin linfadenectomías.

No existen diferencias significativas entre los grupos analizados ($p= 0,309$).

5.2.2.2 Cierre faríngeo

El tipo de cierre faríngeo fue constante, ya que en todos los pacientes se realizó una faringoplastia en "Y".

5.2.2.3 Prótesis fonatoria

Se realizó una punción traqueoesofágica con colocación primaria de prótesis fonatoria en un 35,7% de los pacientes del grupo experimental y en un 21,4% del grupo control, sin que se aprecien diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,678$)

5.2.2.4 Tiempo quirúrgico

El tiempo quirúrgico medio fue de 456,4 minutos (7 horas y 36 min). En el grupo experimental la media fue de 486,4 minutos (desviación estándar de 74,4 minutos) y en el grupo control de 426,4 minutos (desviación estándar de 96 minutos). Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p= 0,076$).

5.2.2.5 Cirujano responsable

En cuanto al cirujano responsable de realizar la sutura faríngea tras la LT, se agruparon en función de si tenían un experiencia mayor o menor a 10 años en esta cirugía. Así, los cirujanos junior (experiencia menor de 10 años) realizaron el 17,9% de las suturas, mientras que los cirujanos senior (experiencia mayor de 10 años) realizaron el 82,1% restante. No se observaron diferencias entre grupos ($p= 0,662$).

5.2.2.6 Tamaño del defecto quirúrgico

Se trata de una muestra en la que a pesar de que existe un predominio de la LT clásica sobre la LT con faringectomía parcial asociada; esta última, tuvo una incidencia considerable, con un 42,9% de los pacientes del grupo experimental y un 35,7% del grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 1$)

5.2.2.7 Márgenes anatomopatológicos

Un 17,9% de las piezas quirúrgicas analizadas en anatomía patológica mostraron márgenes afectados, frente a un 46,4% de ellas en las que los márgenes fueron libres y un 35,7% en las que se determinó como márgenes próximos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p= 0,871$).

5.2.2.8 Estadio anatomopatológico

La distribución entre los distintos estadios anatomopatológicos fue la misma que en el estadiaje clínico salvo que uno de los pacientes del grupo control quedó fuera del estadiaje debido a que se trató de una radionecrosis en la que no se puede establecer el estadio tumoral.

5.2.2.9 Montgomery en la LT

Fue necesaria la colocación de un Montgomery durante la LT en el 28,6% de los pacientes del grupo experimental, frente al 14,3% en el grupo control. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,513$).

Tabla 19. Variables quirúrgicas.

VARIABLES	MUESTRA TOTAL (N=28)	GRUPO		P VALOR
		EXPERIMENTAL (N=14)	CONTROL (N=14)	
Vaciamientos, % (N)				
- No	10,7% (3)	0% (0)	21,4% (3)	0,309
- Vaciamiento cervical funcional bilateral	60,7% (17)	64,3% (9)	57,1% (8)	
- Vaciamiento cervical funcional unilateral	10,7% (3)	14,3% (2)	7,1% (1)	
- Vaciamiento cervical radical unilateral y funcional contralateral	17,9% (5)	21,4% (3)	14,3% (2)	
Tipo de cierre faríngeo, % (N)				
- En "Y"	100% (28)	100% (14)	100% (14)	Se trata de una constante
- Horizontal	0% (0)	0% (0)	0% (0)	
Uso de prótesis fonatoria, % (N)				
- Sí	28,6% (8)	35,7% (5)	21,4% (3)	0,678
- No	71,4% (20)	64,3% (9)	78,6% (11)	
Tiempo quirúrgico (min)				
- Media (DE)	456,4	486,4 (74,4)	426,4 (96)	0,076
- Mediana (RIQ)	468 (390-528,8)	505 (420-540)	435 (357,5-521,3)	
Cirujano responsable del cierre faríngeo, % (N)				
- Cirujanos de mayor experiencia	82,1% (23)	78,6% (11)	85,7% (12)	0,622
- Cirujanos de menor experiencia	17,9% (5)	21,4% (3)	14,3% (2)	

VARIABLES	MUESTRA TOTAL (N=28)	GRUPO		P VALOR
		EXPERIMENTAL (N=14)	CONTROL (N=14)	
Tamaño del defecto-afectación hipofaríngea, % (N)				
- Laringectomía total	39,3% (11)	57,1% (8)	64,3% (9)	1
- Faringo-laringectomía total	60,7% (17)	42,9% (6)	35,7% (5)	
Márgenes quirúrgicos, % (N)				
- Libres	46,4% (13)	50% (7)	42,9% (6)	0,871
- Afectos	17,9% (5)	14,3% (2)	21,4% (3)	
- Próximos	35,7% (10)	35,7% (5)	35,7% (5)	
Estadio anatomopatológico, % (N)				
- III	14,8% (4)	14,3% (2)	15,4% (2)	0,789
- IVA	70,4% (19)	71,4% (10)	69,2% (9)	
- IVB	14,8% (4)	14,3% (2)	15,4% (2)	
Montgomery en la LT				
- Sí	21,4% (6)	28,6% (4)	14,3% (2)	0,513
- No	78,6% (2)	71,4% (10)	85,7% (12)	

5.2.3 Variable principal

La incidencia de FFC en el grupo experimental fue del 42,9%, frente al 50% presentada en el grupo control. El análisis estadístico no mostró diferencias entre ambos grupos ($p=0,500$).

En cuanto al débito de la FFC entre los pacientes que la presentaron, el débito alto supone un 33,3% de los pacientes con FFC del grupo experimental, frente a un 71,4% de los pacientes con FFC del grupo control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,170$).

La localización de la FFC fue mayoritariamente periestomal, siendo del 100% de las FFC presentadas en el grupo experimental y del 85,7% del grupo control. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,335$).

El tiempo medio hasta la resolución de la FFC fue menor en el grupo experimental, siendo de 33,33 días (con una desviación estándar de 19,23), frente a los 44,57 días en el control (desviación estándar de 34,75). Este mayor tiempo en el grupo control, sin embargo, no resultó estadísticamente significativo ($p=0,628$).

En relación a lo anterior, el tiempo medio hasta el inicio de la alimentación oral fue menor en el grupo experimental (24,08 días con una desviación estándar de 15,56), siendo en el grupo control de 32,86 días (desviación estándar de 29,91). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p= 0,354$).

Por último, la estancia media hospitalaria fue de 21 días en ambos grupos (21,54 en el grupo experimental, frente a 21,93 en el control).

Tabla 20. Fístula faringocutánea y sus características. Tiempo de estancia hospitalaria y hasta la alimentación oral.

VARIABLES	GRUPO A (EXPERIMENTAL) (N =14)	GRUPO B (CONTROL) (N =14)	P VALOR
Aparición fístula posquirúrgica, % (N)			
- Sí	42,9% (6)	50% (7)	0,500
- No	57,1% (8)	50% (7)	
Débito FFC, % (N)			
- Alto	33,3% (2)	71,4% (5)	0,170
- Bajo	66,7% (4)	26,6% (2)	
Localización FFC, % (N)			
- Periestomal	100% (6)	85,7% (6)	0,335
- Cervical no periestomal	0% (0)	14,3% (1)	
Tiempo hasta resolución de FCC	33,33 (19,2)	44,57 (34,8)	0,628
Días de estancia posquirúrgica	21,54 (6,6)	21,93 (8,3)	0,894
Días hasta inicio de tolerancia oral	24,08 (15,6)	32,86 (29,9)	0,354

5.2.4 Características analíticas prequirúrgicas

Se recogieron datos analíticos prequirúrgicos, con el objetivo de analizar si podrían estar relacionados con una mayor incidencia de FFC y ser considerados como factores predictores.

En primer lugar, se analizaron la hemoglobina y albúmina prequirúrgicas, así como el Prognostic Nutritional Index, pudiendo estos parámetros estar relacionados con el balance nutricional del paciente antes de la cirugía.

Se recogieron también diferentes indicadores relacionados con el equilibrio entre la inflamación sistémica y la inmunidad, ya que están emergiendo como biomarcadores pronósticos en muchas enfermedades, y sobre todo en procesos neoplásicos. En este caso se recogieron el Systemic immune-inflammation index y las proporciones Neutrófilos a Linfocitos, Monocitos a Linfocitos y Plaquetas a Linfocitos.

En la siguiente tabla podemos observar cómo en ningún caso se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en los parámetros analíticos prequirúrgicos.

Tabla 21. Variables analíticas prequirúrgicas.

VARIABLES	MUESTRA TOTAL (N=28)	GRUPO		P VALOR
		EXPERIMENTAL (N=14)	CONTROL (N=14)	
Hemoglobina				
- Media (DE)	14 (1,3)	14,2 (1,4)	13,9 (1,2)	0,525
- Mediana (RIQ)	14,4 (13,1-15,0)	14,7 (13,0-15,2)	14,1 (12,8-14,9)	
Albúmina				
- Media (DE)	4,3 (0,4)	4,3 (0,4)	4,3 (0,4)	0,773
- Mediana (RIQ)	4,5 (3,9-4,5)	4,5 (3,8-4,5)	4,4 (3,9-4,6)	
Prognostic Nutritional Index (PNI)				
- Media (DE)	42,7 (3,8)	42,5 (4,0)	42,9 (3,8)	0,773
- Mediana (RIQ)	44,5 (39,3-45,0)	45,0 (38,7-45,0)	44,0 (39,7-46,0)	
Ratio Neutrófilos Linfocitos (RNL)				
- Media (DE)	12,8 (7,8)	10,7 (5,8)	14,9 (9,1)	0,161
- Mediana (RIQ)	10,1 (6,3-19,7)	9,8 (6,5-17,5)	13,5 (5,9-22,1)	

VARIABLES	MUESTRA TOTAL (N=28)	GRUPO		P VALOR
		EXPERIMENTAL (N=14)	CONTROL (N=14)	
Ratio Monocitos Linfocitos (RML)				
- Media (DE)	0,5 (0,3)	0,4 (0,2)	0,5 (0,4)	0,215
- Mediana (RIQ)	0,3 (0,3-0,5)	0,3 (0,2-0,4)	0,4 (0,2-0,8)	
Ratio Plaquetas Linfocitos (RPL)				
- Media (DE)	309,3 (120)	265,5 (72,1)	353 (143,5)	0,052
- Mediana (RIQ)	300,9 (221,4-385,5)	277,7 (211,2-317,4)	371,4 (252,0-420,4)	
Systemic immune-inflammation index (SII)				
- Media (DE)	289,6 (191,1)	234,1 (140,1)	345,1 (222,6)	0,126
- Mediana (RIQ)	197,2 (143,6-454,3)	191,0 (115,3-341,6)	317,3 (146,0-510,2)	

De cara a estimar si estos parámetros podrían tener un valor predictor del riesgo de FFC, se calculó el índice de Youden para cada parámetro analítico en función de la aparición o no de FFC. Así, se determinaron los puntos de corte a partir de los cuales dichos parámetros presentarían un rendimiento diagnóstico óptimo como predictores de FFC. Se determinaron la especificidad y sensibilidad que tendrían cada uno de estos parámetros en función del índice de Youden mediante el área bajo la curva ROC.

La albúmina presentó el punto de corte $\leq 3,8$ g/dL, con una sensibilidad de 23,1% y una especificidad del 93,3% (gráfico 1).

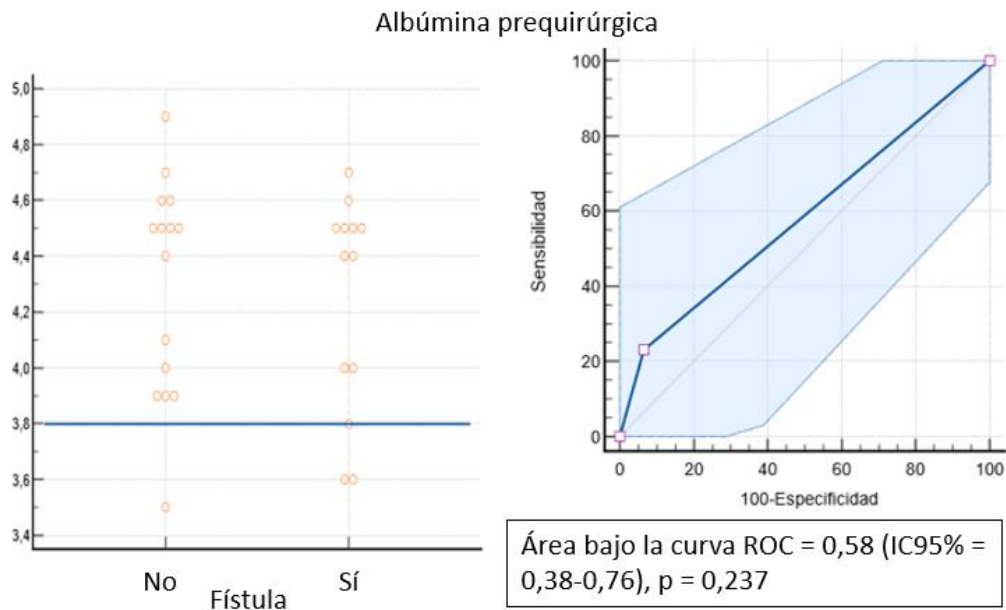


Gráfico 1. Representación del índice de Youden y área bajo la curva ROC para la albúmina.

La hemoglobina presentó el punto de corte $\leq 14,3$ g/dL, con una sensibilidad de 69,2% y una especificidad del 66,7% (gráfico 2).

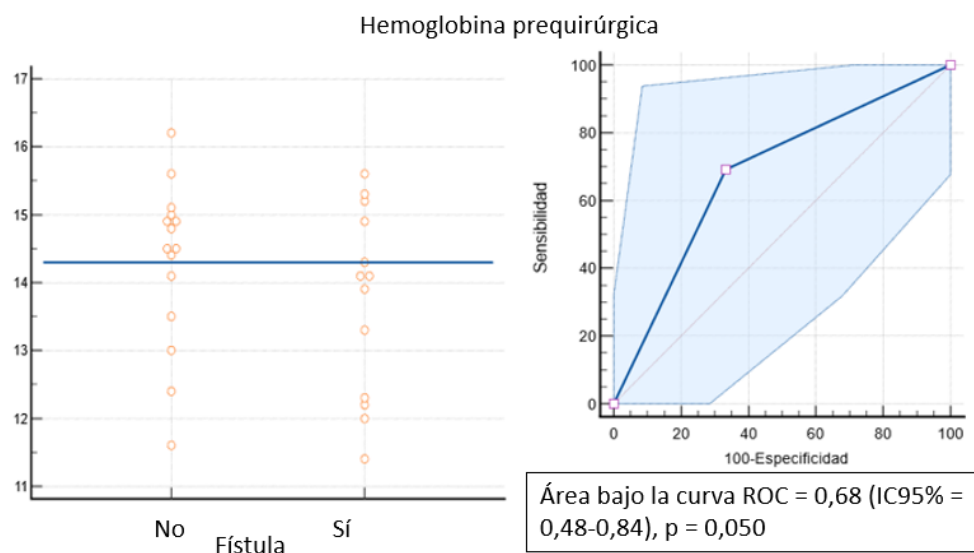


Gráfico 2. Representación del índice de Youden y área bajo la curva ROC para la hemoglobina.

El PNI presentó el punto de corte ≤ 45 g/dL, con una sensibilidad de 84,6% y una especificidad del 26,7% (gráfico 3).

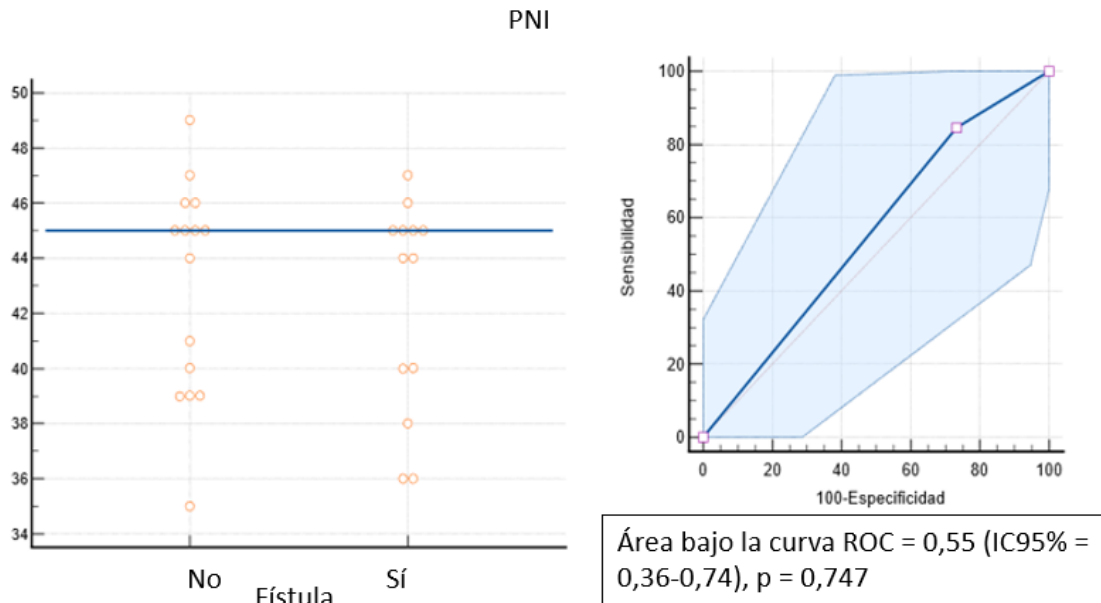


Gráfico 3. Representación del índice de Youden y área bajo la curva ROC para el PNI.

El RML presentó el punto de corte $\leq 0,54$ g/dL, con una sensibilidad de 30,8% y una especificidad del 86,7% (gráfico 4).

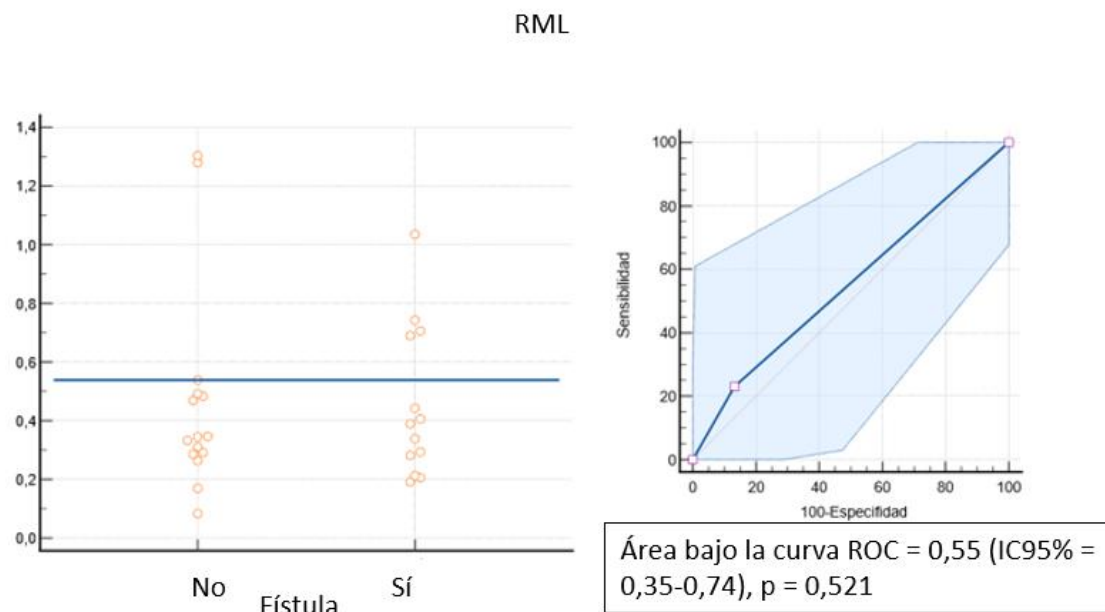


Gráfico 4. Representación del índice de Youden y área bajo la curva ROC para el RML

El RNL presentó el punto de corte $\leq 9,59$ g/dL, con una sensibilidad de 53,9% y una especificidad del 66,7% (gráfico 5).

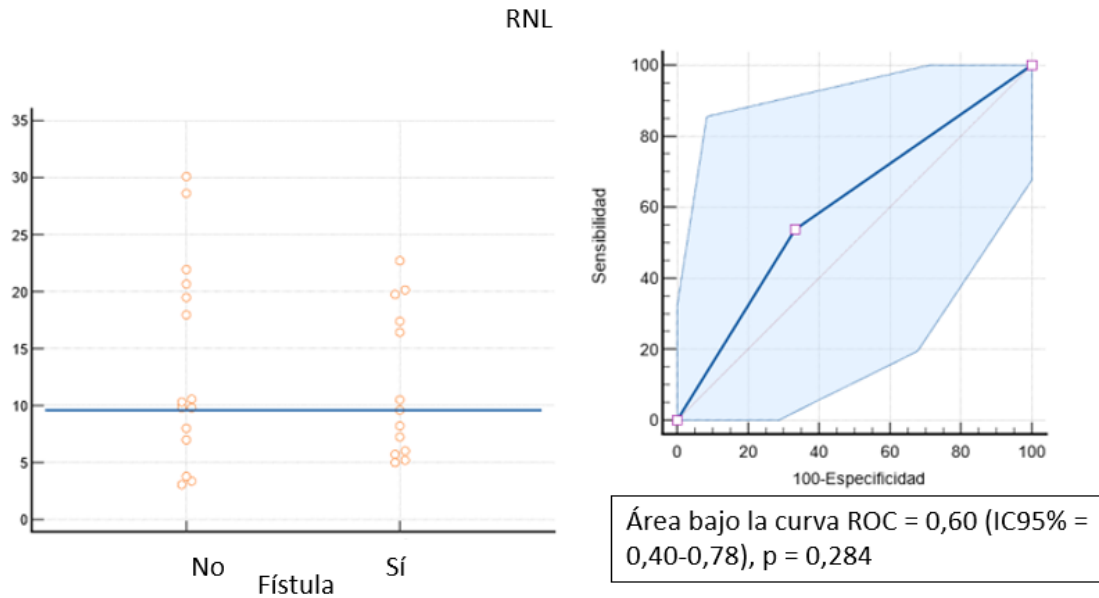


Gráfico 5. Representación del índice de Youden y área bajo la curva ROC para el RNL.

El RPL presentó el punto de corte $\leq 388,24$ g/dL, con una sensibilidad de 92,3% y una especificidad del 26,7% (gráfico 6).

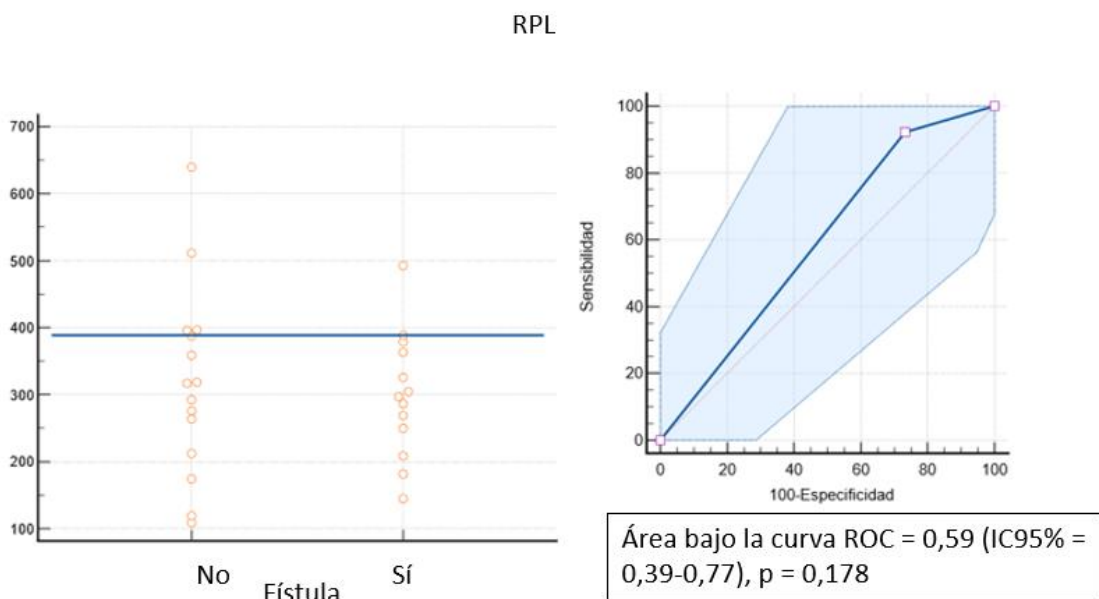


Gráfico 6. Representación del índice de Youden y área bajo la curva ROC para el RPL.

El SII presentó el punto de corte de 176,89 o menor, con una sensibilidad de 53,9% y una especificidad del 66,7% (gráfico 7).

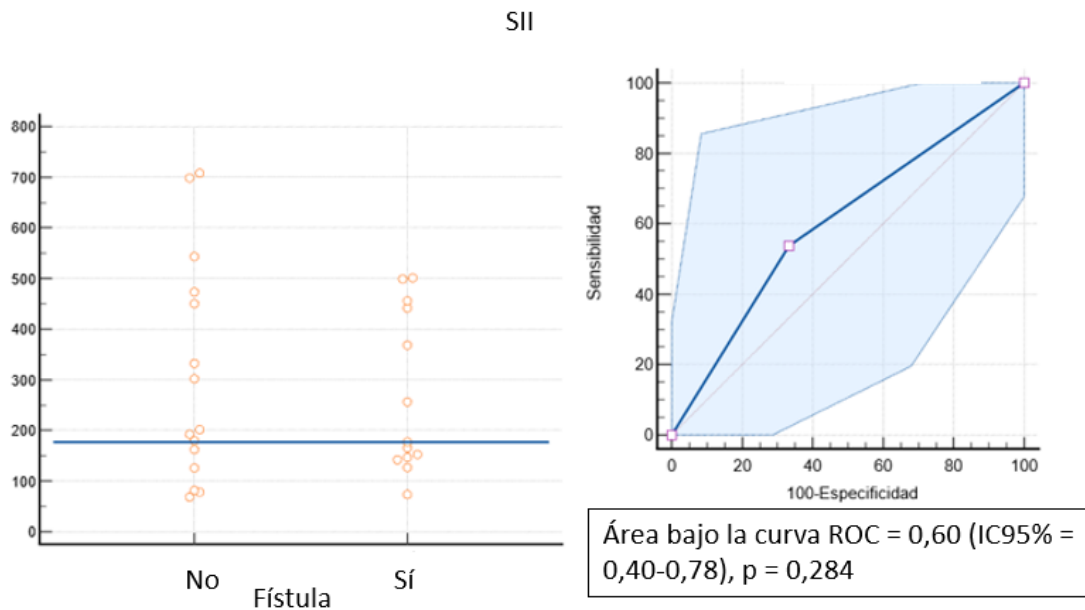


Gráfico 7. Representación del índice de Youden y área bajo la curva ROC para el SII.

Hemos podido observar cómo en todos los casos, los parámetros analíticos prequirúrgicos analizados no tienen resultados óptimos para ser utilizados como estimadores del riesgo de desarrollar una FFC tras la laringectomía.

5.2.5 Calidad de vida

5.2.5.1 Resultados del efecto en la calidad de vida de la MED

En este primer análisis en relación a la colocación o no de MED en la intervención, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dominios de la escala de calidad de vida para pacientes oncológicos EORTC QLQ-C30, ni QLQ-H&N35, ni en la escala de salud general EuroQol-5D. Esto fue así tanto en las encuestas realizadas preintervención como en la visita final del estudio.

En la escala específica para pacientes oncológicos de cabeza y cuello (EORTC QLQ-H&N35) sin embargo, sí se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

En la visita preintervención, se evidenciaron diferencias en los dominios “habla”, “dentadura”, “uso de tubo de alimentación” y “pérdida de peso”. En todos los casos, salvo en el dominio “dentadura”, el grupo control mostro resultados inferiores al grupo experimental. Se evaluó la d de Cohen para valorar la medida del tamaño del efecto en cada uno de los dominios. En el dominio “habla”, presentó una d de Cohen de 0,90 [0,13-1,68], lo que nos indica que el tamaño del efecto es grande. Ocurre igual con el dominio “pérdida de peso”, con una d de Cohen de 1,13 [0,33-1,93]. Por lo tanto, estos parámetros resultan estadísticamente inferiores y con un tamaño del efecto grande para el grupo control respecto al grupo experimental en la visita preintervención. Con el dominio “dentadura”, sin embargo, ocurre al contrario, se observa una diferencia estadísticamente significaba con una d de Cohen de -0,85 [-1,62- -0,07], lo que nos señala un tamaño del efecto grande, pero con valores inferiores en este caso para el grupo experimental.

En la visita final del estudio, estas diferencias estadísticamente significativas desaparecen, salvo para el dominio “habla”, que permanece significativamente inferior en el grupo control, persistiendo la d de Cohen en 0,84 [0,07-1,62], lo que nos señala que el tamaño del efecto es grande. También el dominio “alimentación social” alcanza la significación estadística ($p= 0,05$), siendo la d de Cohen de 0,85 [0,08-1,63]; también este con un tamaño del efecto grande.

A continuación, se refieren las tablas con los resultados de calidad de vida de las distintas escalas realizadas antes y después de la intervención. Se detallan los distintos dominios en cada escala y su puntuación media en los grupos experimental y control. Asimismo, se indica el p-valor y el valor de la d de Cohen.

Tabla 22. Resultados de las escalas de calidad de vida EORTC QLQ-C30, QLQ-H&N35 y EuroQol-5D preintervención y en la visita final del estudio en función de grupo experimental y control. Se detalla el valor de la d de Cohen.

ENCUESTA EORTC QLQ- QLQ- C30	VISITA PREINTERVENCIÓN				VISITA FIN DEL ESTUDIO			
	Grupo experimental Media (DE)	Grupo control Media (DE)	p-valor	Cohen's d TE [IC 95%]	Grupo experimental Media (DE)	Grupo control Media (DE)	p-valor	Cohen's d TE [IC 95%]
Salud Global	69,0 (21,7)	60,7 (31,5)	0,424	0,34 [-0,41-1,08]	64,7 (23,8)	66,0 (18,6)	0,873	-0,096 [-0,83-0,64]
Físico	90,9 (11,8)	87,1 (18,5)	0,524	0,20 [-0,54-0,94]	83,1 (19,7)	81,9 (12,3)	0,854	0,12 [-0,61-0,86]
Rol	83,3 (19,6)	76,1 (24,2)	0,399	0,32 [-0,42-1,07]	85,9 (16,4)	79,7 (22,8)	0,434	0,31 [-0,43-1,06]
Emocional	76,1 (23,5)	62,4 (30,4)	0,195	0,52 [-0,23-1,28]	77,5 (23,6)	76,7 (23,1)	0,932	0,04 [-0,69-0,78]
Cognitivo	96,4 (7,0)	94,0 (10,5)	0,490	0,23 [-0,51-0,97]	93,5 (16,0)	90,4 (23,3)	0,692	0,15 [-0,59-0,89]
Social	86,9 (23,7)	72,6 (31,0)	0,183	0,51 [-0,24-1,26]	88,4 (20,8)	78,5 (23,0)	0,254	0,46 [-0,28-1,21]
Síntomas								
Fatiga	76,1 (19,9)	74,6 (29,0)	0,867	0,08 [-0,67-0,82]	78,6 (20,0)	69,8 (24,4)	0,318	0,41 [-0,34-1,15]
Náuseas y vómitos	98,8 (4,4)	95,2 (13,7)	0,364	0,31 [-0,43-1,06]	92,3 (14,6)	88,0 (21,1)	0,555	0,22 [-0,52-0,97]
Dolor	82,1 (19,0)	77,3 (24,9)	0,575	0,23 [-0,51-0,97]	85,8 (17,8)	83,3 (21,6)	0,741	0,10 [-0,63-0,85]
Disnea	95,2 (12,1)	78,5 (28,0)	0,052	0,78 [0,02-1,55]	89,7 (21,0)	90,4 (20,3)	0,927	-0,04 [-0,78-0,69]
Insomnio	66,6 (34,5)	57,1 (37,9)	0,494	0,25 [-0,49-0,99]	79,4 (21,6)	69,0 (33,2)	0,347	-0,05 [-0,79-0,69]
Pérdida de apetito	78,5 (28,0)	76,1 (37,9)	0,852	0,06 [-0,68-0,80]	84,6 (22,0)	83,3 (25,3)	0,890	0,04 [-0,69-0,78]
Estreñimiento	83,3 (31,3)	78,5 (30,9)	0,689	0,16 [-0,57-0,91]	76,9 (28,4)	73,8 (29,7)	0,784	0,10 [-0,63-0,84]
Diarrea	88,0 (30,9)	100 (0,0)	0,162	-0,56 [-1,32-0,19]	92,3 (14,6)	92,8 (14,1)	0,922	0 [-0,74-0,74]
Dificultad financiera	97,6 (8,9)	76,1 (40,1)	0,062	0,73 [-0,04-1,49]	87,1 (25,5)	88,0 (28,0)	0,930	-0,04 [-0,78-0,70]

Impacto del uso de matriz extracelular dérmica en la incidencia de fístula faringocutánea tras laringectomía total

ENCUESTA EORTC QLQ-H&N35	VISITA PREINTERVENCIÓN				VISITA FIN DEL ESTUDIO			
	Grupo experimental Media (DE)	Grupo control Media (DE)	p-valor	Cohen's d TE [IC 95%]	Grupo experimental Media (DE)	Grupo control Media (DE)	p-valor	Cohen's d TE [IC 95%]
Síntomas								
Dolor	84,5 (14,9)	80,3 (17,4)	0,504	0,25 [-0,48-1,0]	84,6 (15,1)	82,7 (16,4)	0,761	0,12 [-0,61-0,87]
Tragar	82,7 (21,3)	63,0 (32,3)	0,069	0,70 [-0,06-1,46]	80,7 (19,9)	82,1 (16,6)	0,847	-0,11 [-0,85-0,62]
Sentidos	82,1 (26,5)	88,0 (22,1)	0,525	-0,24 [-0,99-0,49]	49,9 (41,3)	32,1 (28,8)	0,202	0,48 [-0,26-1,23]
Habla	61,1 (26,4)	33,3 (35,6)	0,027	0,90 [0,13-1,68]	56,4 (20,5)	41,2 (15,9)	0,042	0,84 [0,07-1,62]
Alimentación social	83,9 (23,4)	80,9 (27,4)	0,76	0,11 [-0,62-0,86]	91,0 (10,4)	78,5 (19,2)	0,05	0,85 [0,08-1,63]
Contacto social	90,9 (14,9)	84,7 (17,4)	0,322	0,38 [-0,36-1,13]	76,9 (26,4)	69,5 (25,9)	0,471	0,27 [-0,46-1,01]
Sexualidad	66,6 (40,8)	63,0 (42,4)	0,822	0,44 [-0,30-1,19]	57,6 (35,7)	67,8 (35,4)	0,466	-0,28 [-1,03-0,45]
Dentadura	73,8 (39,6)	97,6 (8,9)	0,037	-0,85 [-1,62—0,07]	79,4 (28,9)	87,1 (16,8)	0,262	-0,16 [-0,91-0,57]
Boca seca	83,3 (28,4)	61,9 (36,6)	0,096	0,68 [-0,07-1,44]	71,7 (29,9)	69,0 (35,7)	0,831	0,06 [-0,67-0,80]
Saliva pegajosa	76,1 (33,1)	49,9 (36,3)	0,057	0,78 [0,01-1,55]	71,7 (29,9)	59,5 (43,7)	0,407	0,32 [-0,41-1,07]
Tos	54,7 (38,3)	52,3 (36,3)	0,867	0,05 [-0,68-0,79]	69,2 (28,7)	64,2 (30,5)	0,669	0,17 [-0,56-0,91]
Máxima apertura bucal	92,8 (14,1)	95,2 (12,1)	0,637	-0,23 [-0,97-0,51]	97,1 (16,8)	90,4 (20,3)	0,652	0,38 [-0,36-1,13]
Pérdida de peso	78,5 (42,5)	28,5 (46,8)	0,007	1,13 [0,33-1,93]	61,5 (50,6)	64,2 (49,7)	0,888	-0,6 [-0,80-0,68]
Aumento de peso	85,7 (36,3)	71,4 (46,8)	0,376	0,33 [-0,40-1,08]	53,8 (51,8)	35,7 (49,7)	0,363	0,35 [-0,38-1,10]
Complementos nutricionales	85,7 (36,3)	64,2 (49,7)	0,204	0,50 [-0,24-1,26]	53,8 (51,8)	64,2 (49,7)	0,598	-0,22 [-0,96-0,52]
Tubo de alimentación	100 (0)	71,4 (46,8)	0,031	-	92,3 (27,7)	85,7 (36,3)	0,603	0,22 [-0,52-0,96]
Analgésicos	42,8 (51,3)	50 (51,8)	0,717	-0,15 [-0,89-0,58]	61,5 (50,6)	64,2 (49,7)	0,849	-0,06 [-0,80-0,68]
Sensación de enfermo	71,4 (31,6)	69,0 (35,7)	0,853	0,06 [-0,68-0,80]	84,6 (29,2)	78,5 (33,6)	0,624	0,19 [-0,54-0,93]

Impacto del uso de matriz extracelular dérmica en la incidencia de fístula faringocutánea tras laringectomía total

ENCUESTA	VISITA PREINTERVENCIÓN				VISITA FIN DEL ESTUDIO			
	Grupo experimental Media (DE)	Grupo control Media (DE)	p-valor	Cohen's d TE [IC 95%]	Grupo experimental Media (DE)	Grupo control Media (DE)	p-valor	Cohen's d TE [IC 95%]
EuroQol-5D	94,1 (7,0)	87,1 (12,8)	0,085	0,71 [-0,05-1,47]	87,5 (12,7)	85,6 (10,8)	0,674	0,18 [-0,56-0,92]

5.2.5.2 Resultados del efecto en la calidad de vida de la FFC

Se realizó el análisis de la calidad de vida en función de la aparición o no de FFC tras la LT para valorar su efecto en los distintos dominios. Para ello, se realizaron tres análisis. El primero valorando las FFC, el segundo teniendo en cuenta las FFC con duración mayor a 30 días y finalmente se analizaron las FFC no relacionadas con una hemorragia posquirúrgica.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las escalas de calidad de vida teniendo en cuenta la aparición de FFC en el posoperatorio.

En el análisis de FFC con duración mayor a 30 días, únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas en el dominio “complementos nutricionales” de la encuesta EORTC QLQ-H&N35, con una *d* de Cohen de 1,52 [0,68-2,36], lo que indica un tamaño del efecto grande, con un mayor índice para los pacientes que desarrollaron FFC.

A continuación, se refieren las tablas con los resultados de calidad de vida de las distintas escalas realizadas antes y después de la intervención. Se detallan los distintos dominios en cada escala y su puntuación media en función de la presencia o no de FFC. De la misma manera, se refieren las tablas que analizan en función a FFC con duración mayor de 30 días y FFC no relacionadas con una hemorragia posquirúrgica. Se indican el *p*-valor y el valor de la *d* de Cohen.

Tabla 23. Resultados de las escalas de calidad de vida EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 y EuroQol-5D en la visita final del estudio en función de la presencia o ausencia de FCC. Se detalla el valor de la *d* de Cohen.

ENCUESTA EORTC QLQ- QLQ-C30	VISITA FIN DEL ESTUDIO (FFC)			
	Si fístula (n=13) Media (DE)	No fístula (n=14) Media (DE)	p-valor	Cohen's d TE [IC 95%]
Salud Global	72,4 (12,4)	58,9 (25,2)	0,094	0,71 [-0,05-1,47]
Físico	84,1 (15,9)	80,9 (16,5)	0,619	0,25 [-0,48-1,00]
Rol	85,8 (16,4)	79,7 (22,8)	0,434	0,31 [-0,43-1,05]
Emocional	80,1 (22,7)	74,4 (23,6)	0,528	0,26 [-0,47-1,01]
Cognitivo	89,7 (24,0)	94,0 (15,4)	0,583	-0,24 [-0,99-0,49]
Social	84,1 (15,9)	82,1 (20,1)	0,778	0,11 [-0,62-0,85]
Síntomas				
Fatiga	76,9 (21,0)	71,4 (24,1)	0,535	0,22 [-0,52-0,96]
Náuseas y vómitos	94,8 (12,5)	85,7 (21,5)	0,193	0,52 [-0,22-1,27]
Dolor	88,4 (17,1)	80,9 (21,5)	0,329	0,41 [-0,33-1,16]
Disnea	89,7 (21,0)	90,4 (20,3)	0,927	-0,04 [-0,78-0,69]
Insomnio	79,4 (25,6)	69,0 (30,5)	0,347	0,36 [-0,38-1,10]
Pérdida de apetito	89,7 (16,0)	78,5 (28,0)	0,220	0,48 [-0,26-1,23]
Estreñimiento	71,7 (29,9)	78,5 (28,0)	0,549	-0,24 [-0,98-0,49]
Diarrea	92,3 (14,6)	92,8 (14,1)	0,922	0 [-0,74-0,74]
Dificultad financiera	92,3 (19,9)	83,3 (31,3)	0,388	0,35 [-0,39-1,09]

ENCUESTA EORTC QLQ- H&N35	VISITA FIN DEL ESTUDIO (FFC)			
	Si fístula (n=13) Media (DE)	No fístula (n=14) Media (DE)	p-valor	Cohen's d TE [IC 95%]
Síntomas				
Dolor	83,3 (14,0)	83,9 (17,4)	0,923	0 [-0,74-0,74]
Tragar	87,8 (11,0)	75,5 (21,2)	0,076	0,71 [-0,04-1,48]
Sentidos	37,1 (32,0)	44,0 (40,0)	0,629	-0,19 [-0,93-0,54]
Habla	52,1 (14,6)	45,2 (23,2)	0,369	0,36 [-0,37-1,11]
Alimentación social	87,1 (15,0)	82,1 (18,1)	0,442	0,30 [-0,44-1,04]
Contacto social	77,4 (27,2)	69,0 (25,0)	0,413	0,30 [-0,43-1,05]
Sexualidad	52,5 (38,9)	72,6 (29,6)	0,143	-0,59 [-1,34-0,16]
Dentadura	82,0 (29,2)	88,0 (21,1)	0,541	-0,23 [-0,98-0,50]
Boca seca	64,0 (34,5)	76,1 (30,4)	0,344	-0,37 [-1,12-0,37]
Saliva pegajosa	56,4 (39,4)	73,8 (35,0)	0,236	-0,45 [-1,20-0,29]
Tos	71,7 (29,9)	61,9 (28,8)	0,390	0,35 [-0,39-1,09]
Máxima apertura bucal	92,3 (14,6)	85,7 (21,5)	0,365	0,39 [-0,35-1,14]
Pérdida de peso	76,9 (43,8)	50 (51,8)	0,159	0,55 [-0,20-1,30]
Aumento de peso	30,7 (48,0)	57,1 (51,3)	0,181	-0,12 [-0,86-0,62]
Complementos nutricionales	53,8 (51,8)	64,2 (49,7)	0,598	-0,22 [-0,96-0,52]
Tubo de alimentación	100 (0)	78,5 (42,5)	0,082	0,74 [-0,02-1,50]
Analgésicos	53,8 (51,8)	50 (51,8)	0,849	0,05 [-0,68-0,79]
Sensación de enfermo	92,3 (14,6)	71,4 (38,9)	0,081	0,73 [-0,03-1,49]

ENCUESTA	VISITA FIN DEL ESTUDIO (FFC)			
	Si fístula (n=13) Media (DE)	No fístula (n=14) Media (DE)	p-valor	Cohen's d TE [IC 95%]
EuroQol-5D	88,9 (10,8)	84,3 (12,2)	0,318	0,36 [-0,38-1,10]

Tabla 24. Resultados de las escalas de calidad de vida EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 y EuroQol-5D en la visita final del estudio en función de la presencia o ausencia de FCC de duración mayor a 30 días. Se detalla el valor de la *d* de Cohen.

ENCUESTA EORTC QLQ- QLQ-C30	VISITA FIN DEL ESTUDIO (FFC MAYOR 30 DÍAS)			
	Si fístula (n=7) Media (DE)	No fístula (n=20) Media (DE)	p-valor	Cohen's d TE [IC 95%]
Salud Global	77,3 (13,3)	61,2 (21,6)	0,078	0,91 [0,13-1,69]
Físico	81,9 (19,1)	82,6 (15,3)	0,916	-0,05 [-0,70-0,68]
Rol	85,7 (20,2)	81,6 (20,1)	0,652	0,2 [-0,54-0,94]
Emocional	85,7 (26,2)	74,1 (21,6)	0,260	0,46 [-0,28-1,21]
Cognitivo	83,3 (31,9)	94,9 (13,3)	0,185	-0,46 [-1,21-0,28]
Social	83,3 (25,4)	83,3 (21,6)	1,000	0 [-0,74-0,74]
Síntomas				
Fatiga	80,9 (21,9)	71,6 (22,6)	0,356	0,41 [-0,33-1,16]
Náuseas y vómitos	90,4 (16,2)	89,9 (19,0)	0,954	0,05 [-0,68-0,79]
Dolor	92,8 (13,1)	81,6 (20,8)	0,199	0,65 [-0,10-1,41]
Disnea	85,7 (26,2)	91,6 (18,3)	0,515	-0,26 [-1,01-0,47]
Insomnio	80,9 (26,2)	71,6 (29,1)	0,465	0,32 [-0,41-1,07]
Pérdida de apetito	95,2 (12,6)	79,9 (25,1)	0,140	0,81 [0,04-1,58]
Estreñimiento	66,6 (33,3)	78,3 (27,0)	0,364	-0,39 [-1,14-0,35]
Diarrea	100 (0)	89,9 (15,6)	0,108	1,03 [0,24-1,82]
Dificultad financiera	90,4 (25,1)	86,6 (27,3)	0,749	0,15 [-0,58-0,89]

ENCUESTA EORTC QLQ- H&N35	VISITA FIN DEL ESTUDIO (FFC MAYOR 30 DÍAS)			
	Si fístula (n=7) Media (DE)	No fístula (n=20) Media (DE)	p-valor	Cohen's d TE [IC 95%]
Síntomas				
Dolor	83,3 (11,7)	83,7 (16,9)	0,953	0 [-0,74-0,74]
Tragar	86,9 (10,6)	79,5 (19,7)	0,363	0,46 [-0,28-1,21]
Sentidos	38,0 (35,6)	41,6 (36,8)	0,826	-0,08 [-0,82-0,65]
Habla	49,2 (15,5)	48,3 (21,1)	0,921	0,05 [-0,68-0,79]
Alimentación social	92,8 (8,9)	81,6 (17,8)	0,127	0,82 [0,05-1,59]
Contacto social	72,3 (35,5)	73,3 (22,8)	0,936	-0,03 [-0,77-0,70]
Sexualidad	61,9 (36,9)	63,3 (35,7)	0,929	-0,05 [-0,79-0,68]
Dentadura	76,1 (31,7)	88,3 (22,3)	0,278	-0,44 [-1,19-0,30]
Boca seca	71,4 (40,5)	69,9 (30,3)	0,922	0,05 [-0,68-0,79]
Saliva pegajosa	52,3 (42,4)	69,9 (35,7)	0,294	-0,38 [-1,13-0,36]
Tos	76,1 (25,1)	63,3 (30,3)	0,326	0,47 [-0,28-1,22]
Máxima apertura bucal	95,2 (12,6)	86,6 (19,9)	0,300	0,56 [-0,18-1,32]
Pérdida de peso	71,4 (48,7)	60 (50,2)	0,607	0,22 [-0,51-0,96]
Aumento de peso	28,5 (48,7)	50 (51,2)	0,345	-0,44 [-1,19-0,30]
Complementos nutricionales	100 (0)	45 (51,0)	0,009	1,52 [0,68-2,36]
Tubo de alimentación	100 (0)	85 (36,6)	0,295	0,58 [-0,16-1,34]
Analgésicos	42,8 (53,4)	55 (51,0)	0,597	-0,25 [-0,99-0,49]
Sensación de enfermo	90,4 (16,2)	78,3 (34,6)	0,385	0,45 [-0,29-1,20]

ENCUESTA	VISITA FIN DEL ESTUDIO (FFC MAYOR 30 DÍAS)			
	Si fístula (n=7) Media (DE)	No fístula (n=20) Media (DE)	p-valor	Cohen's d TE [IC 95%]
EuroQol-5D	87,4 (10,1)	86,2 (12,2)	0,814	0,09 [-0,65-0,83]

5.2.6 Complicaciones

Con respecto a las complicaciones, referir que en ningún paciente se dieron abscesos cervicales, hematomas ni linforragias.

Se observó una incidencia mayor en el grupo experimental de hemorragia posquirúrgica. Así el grupo experimental presentó una frecuencia de 35,7% de sangrado frente al 7,1% del grupo control. Sin embargo, dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,082$).

La infección cervical únicamente apareció en el grupo control, en un único paciente (7,1% del grupo), sin que estadísticamente presentaran diferencias significativas ($p=0,500$).

La dehiscencia de la herida quirúrgica fue mayor en el grupo control, con un 21,4% de los pacientes de dicho grupo afectados de esta complicación frente al 7,1% del grupo experimental. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,298$).

En relación al delirium posquirúrgico, se dio únicamente en el grupo experimental, en dos de los pacientes de dicho grupo que supone el 14,3% de los mismos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,241$).

Por último, solo un paciente de toda la muestra falleció en el ingreso, lo que supone un 3,6% del total. Este paciente pertenecía al grupo experimental.

Tabla 25. Complicaciones posquirúrgicas.

VARIABLES	GRUPO A (EXPERIMENTAL) (N =14)	GRUPO B (CONTROL) (N =13)	P VALOR
Hemorragia, % (N)			
- Sí	35,7% (5)	7,1% (1)	0,082
- No	64,3% (9)	92,9% (13)	
Infección, % (N)			
- Sí	0% (0)	7,1% (1)	0,500
- No	100% (14)	92,9% (13)	
Dehiscencia herida, % (N)			
- Sí	7,1% (1)	21,4% (3)	0,298
- No	92,9% (13)	78,6% (11)	
Delirium, % (N)			
- Sí	14,3% (2)	0% (0)	0,241
- No	85,7% (12)	100% (14)	
Mortalidad posquirúrgica, % (N)			
- Sí	7,1% (1)	0% (0)	0,500
- No	92,9% (13)	100% (14)	

5.2.7 Analítica posoperatoria

Se analizaron los valores de hemoglobina y albúmina posoperatoria, siendo las diferencias entre los grupos no significativas. La media de hemoglobina posquirúrgica en el grupo experimental fue de 10,88 g/dL y de 10,83 g/dL en el grupo control. La media de albúmina posquirúrgica en el grupo experimental fue de 3,48 g/dL y de 3,51 en el control.

Tabla 26. Variables analíticas posquirúrgicas.

VARIABLES	GRUPO A (EXPERIMENTAL) (N =14)	GRUPO B (CONTROL) (N =14)	P VALOR
Hemoglobina			
- Media (DE)	10,9 (1,3)	10,8 (1,5)	0,924
- Mediana (RIQ)	10,6 (10,0-11,5)	10,7 (9,8-11,7)	
Albúmina			
- Media (DE)	3,5 (0,5)	3,5 (0,5)	0,886
- Mediana (RIQ)	3,5 (3,0-3,8)	3,5 (3,1-3,9)	

5.2.8 Complicaciones diferidas

No hubo en ningún paciente con complicaciones diferidas salvo en relación a la aparición de FFC diferidas.

En este caso, únicamente se dieron FFC diferidas en el grupo experimental, donde se dieron en tres pacientes, lo que supone un 21,4% de la muestra. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa, con una $p = 0,018$.

Tabla 27. Fístula faringocutánea diferida.

VARIABLES	GRUPO A (EXPERIMENTAL) (N =14)	GRUPO B (CONTROL) (N =13)	P VALOR
Fístula faringocutánea diferida, % (N)	21,4% (3)	0% (0)	0,018

5.2.9 Análisis secundarios

Se realizaron dos análisis secundarios por subgrupos, uno en relación a las fístulas cuya duración fue mayor de 30 días y otro en relación a la hemorragia posquirúrgica.

Con respecto a las FFC de duración mayor a 30 días, no se objetivaron diferencias en cuanto a su frecuencia entre los grupos ($p= 0,225$), siendo del 21,4% en el grupo experimental, frente a un 28,6% en el control. En concordancia con ello, tampoco hubo diferencias entre grupos al analizar su débito, localización, días de hospitalización y el tiempo hasta su resolución e inicio de la alimentación oral.

Tabla 28. Análisis secundario del grupo de FFC con duración mayor de 30 días. Fístula faringocutánea y sus características. Tiempo de estancia hospitalaria y hasta la alimentación oral.

VARIABLES	GRUPO A (EXPERIMENTAL) (N =14)	GRUPO B (CONTROL) (N =14)	P VALOR
Aparición fístula posquirúrgica, % (N)			
- Sí	21,4% (3)	28,6% (4)	0,225
- No	78,6% (11)	71,4% (10)	
Débito FFC, % (N)			
- Alto	33,3% (1)	100% (4)	0,053
- Bajo	66,7% (2)	0% (0)	
Localización FFC, % (N)			
- Periestomal	100% (3)	75% (3)	0,350
- Cervical no periestomal	0% (0)	25% (1)	
Tiempo hasta resolución de FCC, M (D.E.)	49 (11,8)	62,2 (37,6)	0,589
Días de estancia posquirúrgica, M (D.E.)	25,3 (3,8)	32 (6,1)	0,158
Días hasta inicio de tolerancia oral, M (D.E.)	46,7 (16,6)	70,5 (32,4)	0,303

La incidencia de hemorragia posquirúrgica entre grupos, como hemos referido previamente, presentó una mayor frecuencia en el grupo experimental (35,7% frente a 7,1%). A pesar de no ser estadísticamente significativa ($p= 0,082$), dada la relevancia de la hemorragia en la aparición posterior de FFC, se determinaron las frecuencias de FFC de ambos grupos sin tener en cuenta los pacientes que presentaron una hemorragia como complicación. Así, la FFC en el grupo experimental fue del 21,4% frente al 42,9% del grupo control. Dichos resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,622$). En concordancia con ello, tampoco hubo diferencias entre grupos al analizar su débito, localización, días de hospitalización y el tiempo hasta su resolución e inicio de la alimentación oral.

Tabla 29. Análisis secundario del grupo de FFC excluyendo pacientes con hemorragia posoperatoria. Fístula faringocutánea y sus características. Tiempo de estancia hospitalaria y hasta la alimentación oral.

VARIABLES	GRUPO A (EXPERIMENTAL) (N =14)	GRUPO B (CONTROL) (N =14)	P VALOR
Aparición fístula posquirúrgica, % (N)			
- Sí	21,4% (3)	42,9% (6)	0,622
- No	78,6% (11)	57,1% (8)	
Débito FFC, % (N)			
- Alto	33,3% (1)	66,7% (4)	0,343
- Bajo	66,7% (2)	33,3% (2)	
Localización FFC, % (N)			
- Periestomal	100% (3)	83,3% (5)	0,453
- Cervical no periestomal	0% (0)	16,7% (1)	
Tiempo hasta resolución de FCC, M (D.E.)	42 (18,7)	32,5 (15,0)	0,433
Días de estancia posquirúrgica, M (D.E.)	27,7 (7,0)	26,7 (8,1)	0,861
Días hasta inicio de tolerancia oral, M (D.E.)	41,3 (18,0)	40,7 (18,6)	0,961

5.2.10 Seguridad

No se observaron efectos adversos secundarios relacionados al uso de la MED en los pacientes analizados.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En este capítulo se discutirán los resultados obtenidos en el ensayo clínico realizado.

Primero, se realizará una valoración de las características basales de la muestra, así como de las características de la intervención quirúrgica y de las analíticas prequirúrgicas. Se estudiará su relación con la variable principal.

Posteriormente se analizará la variable principal en relación a los objetivos del estudio. También se valorarán las complicaciones y los resultados de las analíticas posquirúrgicas.

Se examinarán los resultados de los análisis secundarios y de la calidad de vida.

Se estudiará la relación entre la MED y el resto de estrategias quirúrgicas empleadas para prevenir la incidencia de FFC, así como el uso de la MED en la LT.

Finalmente se considerarán los límites y fortalezas del ensayo y se identificarán posibles áreas para futuros estudios.

6.1 Valoración de las características basales de la muestra

Antes de determinar la incidencia de FFC y el efecto que la MED ha podido tener en su prevención, examinaremos las características de la muestra y la influencia que han podido tener sobre la misma.

La muestra analizada se corresponde en sus características epidemiológicas con lo referido en la literatura, ya que se trata de pacientes en torno a la sexta década de la vida al diagnóstico (media de 66,6 años) y con una mayoría clara de hombres (en proporción 9:1 aproximadamente) (4).

Sobre la cuestión socioeducativa se puede concluir que una población donde más del 60% de sus individuos presentaron un nivel educativo igual o inferior a la enseñanza elemental, y únicamente el 3,6% del total de la muestra cursó educación universitaria, puede considerarse de baja formación. Esto puede abocar en una situación socioeconómica desfavorable que sea favorecedora de la aparición del cáncer laríngeo-hipofaríngeo debido a un peor autocuidado sanitario, peores hábitos dietéticos y mayor consumo de tabaco o alcohol (13).

Cabe destacar que, en nuestra muestra, que analiza tumores laríngeos e hipofaríngeos en estadios avanzados, la localización primaria predominante fue la hipofaríngea, por delante de las sublocalizaciones laríngeas. Esto nos señala la importancia de los tumores hipofaríngeos en

estadios avanzados como candidatos a LT en nuestro medio. Existe una falta de exactitud en los estudios epidemiológicos en España y Euskadi a la hora de analizar la incidencia del cáncer hipofaríngeo, ya que se muestra agrupada junto a los cánceres de cavidad oral y faringe (que incluye orofaringe e hipofaringe). Así, resulta imposible analizar tendencias de incidencia en estas áreas anatómicas que no comparten exactamente los mismos factores etiológicos (94).

Con respecto a los hábitos tóxicos de la muestra estudiada, se corresponde con lo referido en la literatura, con altos índices de tabaquismo y consumo perjudicial de alcohol (13). Así, el 53,6% de los pacientes fueron fumadores activos al diagnóstico y un 39,3% exfumadores. Solo el 7,1% de la muestra fueron no fumadores, lo que incide en la importancia del tabaco como factor etiológico de estos tumores. Además, el consumo medio de tabaco entre los fumadores fue de 49,2 paquetes año, es decir, un consumo muy alto. El consumo de alcohol en la muestra fue mayoritario, siendo el 78,6% de los pacientes bebedores al diagnóstico, por encima de lo que informan los principales metaanálisis sobre FFC en LT (40) (45). En este caso, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p < 0,05$) con respecto a la cantidad de alcohol ingerida. Así, el grupo experimental presentó un consumo medio de 6,08 UBE/día frente a 3,33 UBE/día en el grupo control. Según el informe del Ministerio de Sanidad “Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol. Actualización del riesgo relacionado con los niveles de consumo de alcohol, el patrón de consumo y el tipo de bebida” (95), se consideran consumos de riesgo aquellos por encima de 4 UBEs/día en hombres y de 2-2,5 UBEs/día en mujeres. Por lo tanto, en el grupo experimental, se observa un consumo muy elevado de alcohol, lo que se relaciona con el riesgo aumentado de carcinomas en el ámbito de cabeza y cuello. En estos casos, nos parece indispensable una valoración psiquiátrica previa al ingreso quirúrgico para iniciar la deshabituación alcohólica y tratar de minimizar el riesgo posoperatorio de delirium.

El índice de Karnofsky mostró más de un 70% de pacientes con un 90% o más al diagnóstico, sin diferencias significativas entre los grupos analizados ($p = 0,336$). Es decir, una mayoría de pacientes únicamente mostraban signos y síntomas leves de enfermedad, que no les incapacitaban para realizar sus actividades normales. Ello es debido a que principalmente la sintomatología asociada a estos tumores puede ser leve a pesar de presentar estadios avanzados, y solo manifestarse como odinofagia o disfonía, lo que conlleva un retraso en el diagnóstico (4).

Únicamente el 10,7% de los pacientes estudiados fueron tratados previamente con un protocolo de preservación de órgano, es decir con quimio-radioterapia. Se trata de un porcentaje por debajo de lo que comunican estudios de similares características, en las que las LT de rescate suponen en torno al 20-30% de los pacientes (40) (45). Todos estos pacientes se presentaron en el grupo control, lo que supone el 21,4% de dicho grupo. No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos debido al limitado tamaño muestral ($p=0,111$).

En relación al tratamiento de los tumores laríngeos e hipofaríngeos localmente avanzados, como se ha referido en la introducción, creemos que la LT sigue siendo una técnica con indicaciones claras (23). En nuestro medio, y debido a las características clínicas de los pacientes, las posibilidades de tratamiento con quimio-radioterapia son limitadas, lo que aumenta las indicaciones de LT como única alternativa con intención radical. El estadiaje clínico de los pacientes fue realizado mediante la exploración en consulta (tanto palpación cervical como nasofibrolaringoscopia), así como con la evaluación radiológica mediante PET-TC. En la muestra estudiada, el 75% de los pacientes presentaron un estadiaje clínico cT4aNx o cTxN3, a lo que habría que sumar los tres pacientes que fueron rescates tras un tratamiento quimio-radioterápico previo (lo que supone un 10,7% de la muestra). Así, según los criterios de la NCCN (17), un 85,7% de la muestra tiene indicación clara de LT y solo en el 14,3% se podría haber valorado una opción no quirúrgica de entrada. En estos casos, la decisión sobre la realización de una LT, se tomó de forma consensuada en el comité oncológico. Se tuvieron en cuenta factores clínicos o de edad que contraindicasen el tratamiento con quimioterapia, o la pérdida de la función laríngea al diagnóstico que condicionase una funcionalidad postratamiento inadecuada. Como hemos dicho, se trata de una población con estadios oncológicos avanzados, debido a los criterios de selección del estudio, que se compone en un 71,4% de estadio IVA, un 14,3% estadio IVB y otro 14,3% estadio III. Esto contrasta con muchos de los estudios que analizan la FFC tras LT, en los que la muestra no presenta un estadio tan avanzado. Así, el metaanálisis más reciente sobre la incidencia de FFC tras LT presenta un 74,7% de pacientes en estadios III-IV y únicamente un 61,8% con estadios locales T3-T4 (es decir, un 38,2% presentaron tumores T1-T2) (45). Cuando analizamos el estadiaje con el resultado anatomopatológico, a pesar de existir algún cambio en el estadio de pacientes puntuales, la situación global es semejante, con un 70,4% de los pacientes en estadio IVA, un 14,8% estadio IVB, otro 14,8% estadio III. Un paciente no se tuvo en cuenta, ya que el resultado anatomopatológico fue de ausencia de tumor residual (se trataba de un paciente con radionecrosis tras el tratamiento quimio-radioterápico).

El 25% de los pacientes precisaron de traqueotomía previa a la LT, sin diferencias entre grupos ($p=0,663$), lo que nos informa del estadio avanzado de los mismos, que condicionaba una disnea que requirió de la traqueotomía. Esta frecuencia de traqueotomía es similar a la indicada en los principales metaanálisis (40) (45).

6.2 Valoración de las características asociadas a la intervención

Siguiendo el mismo esquema que en el apartado anterior, analizaremos las características asociadas a la intervención y su influencia sobre la variable principal.

Con respecto a la técnica quirúrgica de la LT, únicamente el 10,7% de los pacientes fueron tratados mediante una LT de campo estrecho, es decir, sin linfadenectomía. Todos ellos se corresponden con pacientes tratados previamente con quimio-radioterapia sometidos a LT de rescate. Por lo tanto, todas las LT primarias realizadas se asociaron a algún tipo de vaciamiento cervical, mayoritariamente funcional bilateral (60,7% del total y 68% sobre las LT primarias). Asimismo, hasta en un 20% de estas LT primarias asoció un vaciamiento radical unilateral y funcional contralateral debido a la infiltración adenopática de la vena yugular interna, nervio espinal o músculo esternocleidomastoideo. Todo ello es representativo de una muestra con un estadio locoregional avanzado, que requiere de una cirugía agresiva para su correcto control oncológico. Con respecto a la literatura, se trata de una muestra con una alta incidencia de vaciamientos cervicales (89,3%), que contrasta con los estudios de referencia sobre FFC tras LT, cuya frecuencia es menor al 60% (40) (45).

Otro aspecto a tener en cuenta es el tamaño del defecto faríngeo tras la exéresis de la laringe, que viene determinado mayoritariamente por la afectación de la mucosa hipofaríngea, ya sea por ser la localización primaria o como extensión desde un tumor inicialmente laríngeo. A este respecto cabe destacar la gran incidencia de LT asociadas a faringectomías parciales, que fue de un 42,9% de los pacientes del grupo experimental y un 35,7% del grupo control. Esto supone una reconstrucción faríngea con un defecto mayor, lo que conlleva una sutura más tensionada y, por lo tanto, mayor riesgo de FFC (40).

Todos los pacientes fueron reconstruidos de la misma forma, se realizó en todos los casos un cierre faríngeo en "Y" con una sutura reabsorbible 3/0 comenzando por los extremos. Se realizaron puntos sueltos submucosos en el borde mucoso, invirtiendo la mucosa hacia el interior de la faringe y el último punto en se dio en bolsa de tabaco. No se realizó un segundo plano de sutura en los músculos constrictores siguiendo la técnica habitual desarrollada en

nuestro servicio. La única diferencia entre grupos en la técnica de cierre, por lo tanto, fue el uso o no de la MED en función de la aleatorización.

Durante la LT, se decidió colocar un Montgomery en el 21,4% de los casos, debido a un insuficiente remanente mucoso, en el que se consideró que la posibilidad de desarrollar una FFC grave tras la LT era alta. No se observaron diferencias entre grupos ($p= 0,513$), aunque en el grupo experimental se colocó en el 28,6% de los pacientes, frente al 14,3% del grupo control. Así, el grupo experimental presentó una mayor proporción de LT que se evaluaron como de especial riesgo de desarrollo de FFC. La mayoría de los estudios sobre FFC tras LT no indican la frecuencia con la que se emplea el tubo de derivación salival, aunque parece una frecuencia alta en relación a los que analizan específicamente su empleo en la LT (73).

El tiempo quirúrgico medio se situó en 456,4 minutos (7 horas y 36 min). Se trata de cirugías largas, lo que nos indica la complejidad de las mismas, secundarias a tumores avanzados con carga adenopática alta, que requirieron de linfadenectomías bilaterales en la mayoría de los pacientes. Entre ambos grupos se aprecia una diferencia de una hora en la media de duración de las intervenciones, que no ha sido estadísticamente significativa ($p= 0,076$). Clínicamente se relaciona con otras diferencias encontradas entre grupos, como la mayor frecuencia de linfadenectomía cervical y de faringectomías parciales en el grupo experimental, lo que condiciona un mayor tiempo quirúrgico. Todo ello podría traducir una mayor complejidad quirúrgica de los pacientes en el grupo experimental.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al índice de FFC en función de la experiencia del cirujano responsable del cierre faríngeo. Esto se explica debido a que a pesar de que la faringoplastia la realice un cirujano con menor experiencia, éste siempre estará tutorizado por un cirujano senior. Creemos que este tipo de cirugías, deben ser realizadas por un equipo de otorrinolaringólogos en las que al menos uno de los integrantes tenga una experiencia quirúrgica mayor de diez años en el campo de la oncología, para garantizar un resultado oncológicamente satisfactorio, así como maximizar la seguridad del paciente.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la frecuencia de colocación de prótesis fonatoria primaria (35,7% de los pacientes del grupo experimental y en un 21,4% del grupo control). La decisión sobre su colocación primaria se basó en las características tanto del paciente como del tumor, así como en las preferencias del paciente. A este respecto no existe consenso sobre su indicación primaria, por lo que se individualiza en base a los criterios previamente mencionados.

En cuanto a los márgenes quirúrgicos informados por el anatomopatólogo, se aprecia en un 17,9% afectos, en un 46,4% libres y en un 35,7% próximos. Los márgenes analizados en la pieza deben cotejarse con la información quirúrgica aportada por el otorrinolaringólogo, ya que en ocasiones puede haber discrepancias debido a la técnica quirúrgica empleada. Así, las lesiones en seno piriforme pueden marcarse con tinta china (método empleado para marcar los bordes mucosos) en áreas donde no hay continuidad con otras estructuras (como por ejemplo en su unión con el cartílago aritenoides) y parecer afecto o cercano a un margen que no lo es. En otras ocasiones, la cauterización puede producir contracción del borde y que su cercanía con el tumor quede alterada. Estas consideraciones se realizan en el comité oncológico multidisciplinar, donde se analizan los resultados anatomopatológicos de las LT, para determinar la necesidad de tratamiento adyuvante posquirúrgico. Con respecto a la literatura, es difícil establecer una comparación dada la gran proporción de tumores hipofaríngeos tratados en nuestra muestra. Los tumores hipofaríngeos afectan a la mucosa por la que se realiza el corte al extirpar la laringe, por lo que es más frecuente que los márgenes resulten afectos si lo comparamos con tumores endolaríngeos. Aun teniendo esto en cuenta, la frecuencia de afectación tumoral de los márgenes es similar a la que informa el metaanálisis de Wang (45).

6.3 Valoración de las analíticas prequirúrgicas

A continuación, se valoran los resultados obtenidos de las analíticas prequirúrgicas, poniéndolos en relación con la incidencia de FFC.

Los niveles de hemoglobina prequirúrgica medios fueron de 14g/dL, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Se trata de valores dentro de la normalidad.

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a los niveles albúmina sérica prequirúrgica ni en el Prognostic Nutritional Index (PNI). El nivel de albúmina mostró una media dentro de los rangos de normalidad, sin embargo, el PNI mostró valores por debajo de 43 en ambos grupos, lo que puede ser un marcador pronóstico negativo.

Con respecto a la albúmina, es sabida su importancia como indicador del estatus nutricional del paciente y su correspondiente riesgo de complicaciones posoperatorias (y específicamente con la incidencia de FCC) (45). En los estudios que la analizan como factor de riesgo para la FFC, se toma como límite el valor de 3,5g/dL para clasificarla en hipoalbuminemia y es en base a dicho valor que se ha tomado como factor de riesgo en distintos estudios. En nuestra muestra, el valor medio fue de 4,3g/dL, es decir, dentro de la normalidad. Se decidió calcular el índice de Youden en relación al riesgo de FFC y se determinó que valores por debajo o iguales a 3,8g/dL dieron

lugar a FFC con mayor frecuencia que valores superiores. Se calcularon la sensibilidad y especificidad de dicho valor como predictor de FFC mediante el área bajo la curva ROC, siendo la sensibilidad de 23,1% y la especificidad del 93,3%. Es decir, presentó una alta capacidad para determinar los pacientes que no presentaron FFC tras la LT.

Con respecto al PNI, en un reciente metaanálisis (96) se establece que niveles reducidos de PNI (cuyos valores límite varían entre 40 y 56,93 entre los distintos estudios analizados), podrían servir como marcadores de riesgo en cuanto a la supervivencia de los tumores de cabeza y cuello. No se conoce exactamente el mecanismo fisiopatológico relacionado con este efecto, pero se cree que, al combinar el estatus nutricional y el estatus inmune sistémico en un único índice, podría evaluar el riesgo de abandono del tratamiento adyuvante, ya que se ha demostrado que el riesgo de abandono del tratamiento de quimioterapia o radioterapia se relaciona con pacientes con un peor estatus nutricional o inmune. El PNI prequirúrgico, además, ha sido estudiado como marcador de riesgo de complicaciones posoperatorias, siendo menor en los pacientes que posteriormente sufrieron de las mismas (97). No hemos encontrado ningún estudio que lo relacione con el riesgo de desarrollo de FFC en el contexto de la LT, pero creemos que puede ser un buen marcador debido a la combinación de factores nutricionales e inmunes, que sí han demostrado ser importantes a la hora de determinar el riesgo de aparición de una FFC. Además, presenta la ventaja de ser un índice fácil de calcular mediante las analíticas de rutina previas a una cirugía. Para evaluar cual podría ser el punto de corte a partir del que se presentaría un riesgo mayor de FFC en el contexto de una LT, se determinó el índice de Youden, que fue de 45. Asimismo, se calcularon la sensibilidad y especificidad que pudiera tener dicho parámetro mediante el área bajo la curva ROC. Así, se determinó una sensibilidad del 84,6% y una especificidad del 26,7%. Como vemos, la posibilidad de falsos positivos sería bastante alta con esta prueba como único parámetro predictivo, pero podría determinar que un paciente con un PNI elevado tiene bajas probabilidades de presentar una FFC.

Si combinamos ambos parámetros (albúmina y PNI prequirúrgico), obtenemos un sistema de dos pruebas cruzadas que nos permitiría mejorar el rendimiento pronóstico de cada índice por separado. Obtendríamos una sensibilidad alta mediante el valor del PNI y una especificidad elevada mediante la albúmina. Consideramos que futuros estudios podrían analizar el valor de dichos parámetros como predictores de FFC tras LT.

Consideramos que la derivación al servicio de nutrición previa a la LT en caso de sospecha de malnutrición ha podido ser determinante para que los pacientes presentaran un correcto estado nutricional prequirúrgico y afrontar con la mejor situación posible la agresión que supone la LT.

Con respecto al resto de índices analíticos que se analizaron, están en relación con la supervivencia en el contexto oncológico y presentan resultados heterogéneos.

El SII presentó valores medios de 289,6 con una desviación estándar de 191,1. Su relación con el cáncer laríngeo se ha analizado recientemente (98) (99) y se ha determinado que valores elevados del mismo se relacionan con un peor pronóstico del cáncer laríngeo. No existe un consenso con respecto al punto de corte a partir del cual se considera elevado, aunque todos estiman cifras en torno a 900. Por lo tanto, los valores en nuestra muestra son favorables en cuanto al pronóstico oncológico.

Otros parámetros que se analizan en los estudios mencionados previamente sobre el pronóstico del cáncer laríngeo son el RNL (100) y el RPL (101). Así, valores elevados de RNL y RPL también se han relacionado con una peor supervivencia oncológica. Los puntos de corte para RNL son heterogéneos en los distintos estudios (entre 1,93 y 3,8), siendo todos ellos menores a los 12,8 que presenta de media nuestra muestra (desviación estándar de 7,8). Es decir, se trata de valores elevados, que indicarían un peor pronóstico oncológico. El punto de corte para el RPL tampoco está claramente establecido y varía según los estudios entre 103 y 171. Nuestra muestra presentó una media de 309,3 (desviación estándar de 120), siendo este un valor elevado. Así, los valores de RPL y RNL serían concordantes con una muestra con un pronóstico oncológico desfavorable, mientras que el SSI apunta en dirección contraria.

Con respecto al RML ocurre de manera inversa al resto de parámetros analíticos inmunes, y cuanto mayor es su valor, mejor pronóstico se observa en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, siendo su valor límite 3,5 (102). En nuestra muestra, el valor medio de RML fue de 0,5 (desviación estándar de 0,3), es decir, estaría en concordancia con los valores RPL y RNL que mostraban un patrón de mala supervivencia oncológica.

Como estos parámetros han evidenciado que tienen un valor pronóstico en cáncer (98) (99) (100) (101) (102), hemos querido evaluar si podrían ser predictores de desarrollo de FFC y tener un peso clave prequirúrgico. Para ello, se calcularon los puntos de corte a partir de los cuales apareció una mayor incidencia de FFC para todos estos parámetros (SII, RNL, RPL y RML). Una vez obtenido dicho punto de corte mediante el índice de Youden, se calcularon la sensibilidad y especificidad de cada prueba mediante el área bajo la curva ROC. No obtuvimos resultados concluyentes, por lo que creemos que son necesarios más estudios con mayor tamaño muestral para determinar si dichos parámetros y sus respectivos puntos de corte pueden ser de utilidad como predictores de la aparición de una FFC tras la LT.

6.4 Valoración de la variable principal (FFC)

A continuación, se analizará la variable principal en relación al objetivo del estudio, es decir, tratar de demostrar que el uso de una MED como cobertura añadida al cierre faríngeo clásico disminuye la incidencia de FFC.

Además, se estudiarán variables asociadas a dicha variable como son el débito de la FFC, su localización, el tiempo de resolución de la misma y el tiempo hasta el inicio de la alimentación oral, así como el tiempo de estancia hospitalaria.

6.4.1 Incidencia de FFC

En relación a la incidencia de FFC en el estudio, presentó una frecuencia del 42,9% en el grupo experimental y de un 50% en el control. A pesar de la menor incidencia en el grupo con MED, no se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0,500$). Esto pudo deberse principalmente a que no se consiguió el tamaño muestral necesario, que fue calculado previamente al desarrollo del estudio, debido al límite temporal que suponía la realización de la tesis. Así, el número de pacientes participantes en el estudio fue de 30, siendo de 54 el objetivo fijado al determinar el tamaño muestral. Se estableció como plausible la participación de este número de pacientes en base al número de LT anuales realizadas durante el periodo 2011-2015, que fue de 19,8 LT/año. Sin embargo, en los últimos años, la frecuencia de LT ha disminuido, por lo que no ha sido posible completar el tamaño muestral planteado. Clínicamente, se aprecia una mayor incidencia de FFC en los pacientes no tratados con la MED, lo que pudiera sugerir que existen diferencias que con una mayor muestra pudieran resultar significativas.

Las incidencias de ambos grupos son, en relación a la literatura, altas. A este respecto, se toman como referencia metaanálisis que examinan dicha incidencia (40) (44) (45), cuyos estudios presentan múltiples limitaciones. Entre ellas, el escaso número de pacientes de ciertos estudios, el bajo grado de calidad de evidencia de muchos de ellos (estudios retrospectivos) y la heterogeneidad en los parámetros analizados.

Igualmente, gran parte de los estudios presentan poca información metodológica con respecto al criterio diagnóstico de la FFC y la duración de la misma. Se toma la aparición de la fístula como de naturaleza binaria (aparición o no de la misma). Esto induce a una falta de análisis en muchos casos de la gravedad de la FFC y el tiempo de curación de la misma e inicio de la alimentación oral, siendo éste el verdadero factor que retrasa el alta y disminuye la calidad de vida del

paciente (e incluso retrasa el inicio del tratamiento con RT). Así, pequeñas fístulas cuya resolución es rápida, pudieron ser ignoradas en muchos estudios (42) (103). Esto se evidencia con bastante claridad en el artículo realizado por Grau y colaboradores (51), en el que se analiza la incidencia de FFC tras LT de rescate. En dicho estudio la incidencia de FFC es de un 19%, y en este caso sí se indica que solo se tuvieron en cuenta aquellas fístulas con una duración mayor de dos semanas. Detalla, además, que la duración media de la FFC fue de 50 días. En otros estudios en los que se detalla la duración de la FFC, llama la atención la poca frecuencia de fístulas de rápida resolución, lo que pudiera indicar que estas pequeñas fístulas no se hayan contabilizado como tales. Así, Morton (104), informa de un índice de FFC del 17% y en estos casos la estancia hospitalaria media ascendió hasta los 50 días (lo que indica que la resolución de estas FFC no fue rápida y que requirió de un manejo hospitalario debido a su alto débito). Además, en este mismo trabajo, un 35% de las FFC requirieron de reparación quirúrgica de la misma, mediante colgajo de pectoral mayor. De manera similar, Busoni (105), notifica un 24,4% de FFC en su serie retrospectiva de 352 LT (únicamente de origen laríngeo), donde la duración de la hospitalización de los pacientes diagnosticados de fístula fue de 51,6 días y la necesidad de una intervención quirúrgica para su resolución fue del 37,2%. Patel (53), también notifica una incidencia de FFC tras LT de rescate de 34% en los pacientes sin reconstrucción con colgajo regional o libre, cuya duración media fue de 14 semanas y un 52% de ellas requirió reparación quirúrgica, lo que indica que únicamente se diagnosticaron grandes fístulas de difícil manejo, siendo posiblemente ignoradas FFC de rápida resolución espontánea. En un análisis retrospectivo realizado en el Hospital Santa Creu i Sant Pau dirigido por Casasayas (106), se clasificaron las FFC en menores y mayores en función de una duración de la misma superior a cuatro semanas, subsidiarias de intervención quirúrgica o con mortalidad periquirúrgica. En su estudio, presentaron FFC un 23,3% de los pacientes, de los cuales un 77,4% se clasificaron como FFC mayores. Teniendo en cuenta esta clasificación, en nuestro estudio, presentaríamos una FFC global del 46,4%, siendo un 53,8% de ellas FFC mayores, todas a expensas de la duración, es decir, la frecuencia de FFC mayor en nuestro estudio sería de un 25% sobre el total. No se detalla en dicho estudio la duración media de la FFC en los pacientes clasificados en el grupo de FFC mayor, ni se precisa cuántos requirieron de intervención quirúrgica, lo que no permite evaluar la gravedad de esas FFC mayores. Hemos realizado un análisis de este subgrupo de pacientes con FFC de duración mayor a 30 días, que se detallará más adelante.

Cabe destacar, que muchos de los estudios que se toman como referencia del índice de FFC, solo tienen en cuenta las LT que no asocian faringectomía, como en los metaanálisis de Paydafar (44) y Liang (40). Así, nuestra muestra presenta una gran incidencia de LT asociadas a faringectomías parciales, que suponen un 42,9% de los pacientes del grupo experimental y un 35,7% del grupo control. Este alto índice de faringectomías hace que la incidencia de FFC global sea superior a lo publicado en las series analizadas mayoritariamente.

Asimismo, existe el sesgo de publicación, por el cual muchos estudios con resultados negativos o poco significativos no son publicados, así como los que presentan índices de FFC por encima de lo publicado con anterioridad.

6.4.2 Débito de la FFC

Con respecto al débito de la FFC, se evidenció una frecuencia de FFC de alto débito mayor en el grupo control (del 71,4% de los pacientes que presentaron FFC) frente al A (33,3%), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,170$). Clínicamente, pudiera indicar que la MED actuaría como contención de la saliva, y por lo tanto reduciría el débito de la misma, provocando FFC de menor importancia y resolución espontánea más frecuente, así como de menor duración. No hay datos en la literatura de este parámetro en muestras de similares características.

6.4.3 Localización de la FFC

No se demostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la localización de la FFC, siendo mayoritaria en ambos grupos la localización periestomal frente a la cervical. Esto se justifica por la disposición en "Y" de la sutura faríngea que, en caso de formarse una fístula, por efecto de la gravedad, el trayecto de menor resistencia consolidaría hacia el área central del cuello, donde se localiza el traqueostoma. No hay datos en la literatura de este parámetro en muestras de similares características.

6.4.4 Tiempo de resolución de la FFC

Como hemos comentado previamente, el tiempo de resolución de la FFC tiene una importancia capital, ya que su duración condicionará una mayor estancia hospitalaria, así como la calidad de vida del paciente y la posibilidad de dar tratamiento con RT adyuvante en el plazo adecuado. A este respecto, las guías clínicas del NCCN (17) recomiendan iniciar la RT en las primeras seis semanas después de la cirugía, ya que un retraso en este tiempo podría conllevar una disminución de la supervivencia (107). En nuestro estudio, el grupo experimental presentó una duración media de la FFC de 33,3 días (con una desviación estándar de 19,2), inferior a la duración desarrollada por el grupo control, que fue de 44,6 días (desviación estándar de 34,8). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, aunque clínicamente tienen valor y apoyan la tesis de que la MED pudiera actuar como mecanismo protector, formando un tejido mejor preparado para la resolución de la FFC en caso de presentarse. Así, de media, el grupo experimental entraría dentro del límite de seis semanas para el inicio del tratamiento adyuvante sin perjuicio de la supervivencia; mientras que el grupo control sobrepasaría dicho límite. No obstante, existe poca literatura que evalúe la relación entre FFC y supervivencia (108).

6.4.5 Tiempo hasta la alimentación oral

Como es natural, la presencia y duración de una FFC retrasa la alimentación oral, y así se evidencia en el estudio, donde el tiempo medio hasta el inicio de la alimentación oral fue de 24,1 días en el grupo experimental (desviación estándar de 15,6), y de 32,9 días en el grupo control (desviación estándar de 29,9). Estas diferencias tampoco resultaron estadísticamente significativas.

6.4.6 Tiempo de estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria fue de 21 días de media en ambos grupos (21,5 en el grupo experimental, frente a 21,9 en el control). Las LT tienen como mínimo una estancia hospitalaria de 15 días, ya que hasta el día 14 no se inicia la alimentación oral y se mantiene un día de ingreso para demostrar la ausencia de FFC tras el inicio de la misma.

La dilatación de dicha estancia se debe en gran medida a la aparición de la FFC. Esta requiere de un control que normalmente se inicia con medidas conservadoras hospitalarias. Si en el plazo de una semana la FFC no se ha resuelto, se establece un seguimiento en consultas, siempre que el débito de la misma permita el alta.

Es seguramente por este manejo domiciliario de la mayoría de las FFC, por lo que no se aprecian diferencias en cuanto a la estancia hospitalaria entre grupos, a pesar de existir en la duración de la FFC.

Con respecto a la literatura, la estancia hospitalaria es muy variable en función de las características de la muestra y la presencia o ausencia de FFC. Así, el metaanálisis de Liang (40) sintetiza que la estancia media en el caso de los pacientes sin FFC es de 9 a 17 días y de 26 a 49 en los que presentaron esta complicación.

6.5 Valoración de las características de otras complicaciones

Se detallarán otras complicaciones posquirúrgicas ocurridas tras la LT, con especial atención a la hemorragia posquirúrgica y su relación con la incidencia de FFC.

6.5.1 Hemorragia posquirúrgica

Cabe destacar la incidencia de hemorragia posquirúrgica en el estudio, que supone un 21,4% de las cirugías realizadas. Por grupos, presentó una frecuencia claramente mayor en el grupo experimental (35,7%) frente al control (7,1%), aunque no alcanzó la significación estadística ($p=0,082$). Todas estas hemorragias fueron revisadas en quirófano, siendo el origen de todas ellas vasos cervicales laterales alejados de la MED. No encontramos, por tanto, una correlación entre el uso de la MED y la presencia de sangrado. Sin embargo, es una complicación a tener en cuenta a la hora de analizar la incidencia de FFC, ya que la hemorragia cervical, produce una disección del colgajo subplatismal sobre la faringoplastia, lo que repercute en su cicatrización y aumenta el riesgo de FFC.

Si examinamos detalladamente los pacientes que presentaron hemorragia posquirúrgica, en el grupo control, el único paciente con hemorragia presentó posteriormente una FFC y, en el grupo experimental, la encontramos en tres de los cinco pacientes con hemorragia. Esto representa un 60% de FFC en los pacientes con antecedente de hemorragia dentro del grupo tratado con MED. No hemos encontrado en la literatura ningún estudio que considere la relación entre hemorragia y FFC, sin embargo, en el análisis retrospectivo realizado previamente al ensayo, la presencia de FFC tras hemorragia fue prácticamente absoluta. Por lo tanto, el uso de la MED pudiera ser interpretada como protector frente a la aparición de FFC tras hemorragia.

La asimetría en la frecuencia de hemorragia entre grupos pudiera haber alterado la valoración de la frecuencia de FFC y por tanto del efecto de la MED en su prevención. Por ello se realizó un análisis secundario para valorar dicha posibilidad, que se detallará posteriormente.

La frecuencia de hemorragia posquirúrgica en nuestra muestra se sitúa, como se ha indicado previamente, en un 21,4%. Se trata de un porcentaje alto con respecto a lo publicado en la literatura. En el metaanálisis realizado por Hasan (38), se establece una frecuencia de hemorragia posquirúrgica tras LT de rescate del 5,9% (valorado en 1117 pacientes incluidos en 18 estudios), siendo el rango de incidencia entre estudios del 1,2% al 36,4%. No se especifica la frecuencia de linfadenectomía asociada en estos pacientes, por lo que es difícil establecer el riesgo atribuible a la LT respecto al de la linfadenectomía. No hemos encontrado en la literatura estudios que analicen de forma específica el riesgo de hemorragia tras linfadenectomía. Creemos que la frecuencia elevada encontrada en nuestro estudio se debe a que se trata de pacientes a los que se les ha realizado mayoritariamente linfadenectomías bilaterales con carga adenopática alta.

6.5.2 Otras complicaciones posquirúrgicas

Otra complicación presente en la muestra fue la infección de la herida quirúrgica, que se dio en un paciente del grupo control. En este caso, la infección fue secundaria a la presencia de FFC de alto débito que en lugar de dirigirse hacia el área periestomal se dirigió a la zona cervical lateral, lo que condicionó una resolución tórpida de la misma, con infección cervical asociada. El manejo de la FFC fue conservador y su resolución se produjo a los 51 días del diagnóstico. Con respecto a la literatura, se trata de un porcentaje bajo (38).

La presencia de dehiscencia en la herida quirúrgica también fue mayor en el grupo control (21,4%) frente al A (7,1%), aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos ($p = 0,298$). Clínicamente se interpreta en el contexto de un grupo con una mayor frecuencia de FFC, ya que todas las dehiscencias se dieron en pacientes con FFC previamente diagnosticada. La menor presencia de esta complicación en el grupo experimental se puede interpretar clínicamente como una acción protectora de la MED frente a las consecuencias de una FFC.

Por último, entre las complicaciones posquirúrgicas analizadas, el delirium se presentó únicamente en pacientes del grupo experimental (14,3%). En la literatura no se analiza su relación con la aparición de FFC, aunque en el estudio retrospectivo previo al ensayo, encontramos que la toma de medicación psiquiátrica durante el ingreso (excluidas benzodiazepinas) sí que suponía un factor de riesgo con respecto a la presencia de FFC (tanto

FFC en general como FFC de larga duración). En dicho estudio, la toma de medicación psiquiátrica se relacionó con el delirium durante el ingreso y este a su vez con la extracción de la SNG y la falta de cumplimiento de las medidas preventivas frente a la FFC, por lo que el delirium se incluyó como variable en el estudio presente. No hallamos causalidad clínica entre la presencia de delirium y la aplicación de MED en el cierre faríngeo, pero sí creemos que el delirium podría haber sido un factor que haya influido negativamente en la incidencia de FFC en el grupo experimental.

En cuanto a la mortalidad durante el ingreso, el único paciente fallecido correspondió al grupo experimental, siendo la causa de la misma una polineuropatía del paciente crítico, en la que no se encontró relación con la MED. Se notificó como Acontecimiento Adverso Grave siguiendo las normas de seguridad establecidas.

6.6 Valoración de las analíticas posquirúrgicas

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a los niveles de hemoglobina y albúmina posquirúrgica.

La media de hemoglobina fue cercana a 10,8 g/dL en ambos grupos, los que supone entre 3 y 3,4 g/dL menos con respecto a la analítica prequirúrgica. Valores por debajo de los 12,5 g/dL en el posoperatorio, se han relacionado con un mayor índice de FFC por distintos metaanálisis (44) (40), lo que supone que nuestra muestra es de riesgo con respecto a la incidencia de FFC. Como se indicó en la introducción, índices de hemoglobina bajos tras la LT se relacionan con cirugías más complejas, normalmente que asocian linfadenectomía cervical. Esto puede explicar la incidencia relativamente alta de FFC que se observó en nuestro estudio.

La media de albúmina posquirúrgica osciló entre 3,49 y 3,51 g/dL entre los grupos, un 0,75-0,78 g/dL menos que en la prequirúrgica. Este dato no se suele analizar en los estudios que examinan la incidencia de FFC, tal y como se indica en el metaanálisis de Wang (45), donde solo dos de los 52 estudios incluidos lo notificaron. Sin embargo, parece interesante conocerlo, ya que los niveles bajos de albúmina prequirúrgica sí han demostrado ser un factor de riesgo en la formación de FFC en dicho estudio. Creemos que futuros estudios con mayor tamaño muestral son necesarios para determinar si su valor está en relación con la aparición de FFC posquirúrgica, así como para determinar cuál sería el punto de corte para dicho parámetro.

6.7 Valoración de las complicaciones diferidas

Con respecto a las complicaciones diferidas, únicamente se objetivó como complicación diferida (es decir, tras el alta hospitalaria) la FFC. Así, se dieron FFC diferidas en tres pacientes pertenecientes al grupo experimental, lo que supone un 21,4% del grupo (teniendo en cuenta la pérdida de dos pacientes durante el seguimiento en este grupo). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,018$).

De los tres pacientes que presentaron una FFC diferida, dos de ellos previamente habían desarrollado una FFC que cerró y permitió el inicio de la tolerancia oral. Posteriormente, estos mismos pacientes, desarrollaron una FFC diferida durante el tratamiento con RT. En el caso del tercer paciente, la FFC diferida se presentó sin FFC previa. Únicamente duró cuatro días, y se manifestó como una mínima fuga de saliva inmediatamente tras el alta, previamente al inicio de la RT.

Nos preguntamos si el cierre de una FFC primaria favorecido por la MED pudiera verse comprometido por el efecto de la RT, lo que desembocaría en la reapertura de la FFC resuelta.

Son necesarios estudios que analicen este tipo de FFC diferidas tras la LT en el contexto del tratamiento adyuvante con RT, ya que existe una ausencia de literatura al respecto.

6.8 Valoración de los análisis secundarios

Una vez analizadas la variable principal y las variables secundarias relacionadas con la misma y teniendo en cuenta la posible influencia que otros factores hubieran podido tener sobre la incidencia de FFC, se decidió realizar dos análisis secundarios: el primero analizó la incidencia de FFC de duración mayor a 30 días y el segundo la incidencia de FFC no relacionadas con una hemorragia posquirúrgica.

6.8.1 FFC de duración mayor a 30 días

Como se ha indicado previamente, muchos estudios no tienen en cuenta las FFC de corta duración en su análisis de incidencia. Esto se debe a que estas FFC menores (según la clasificación de Casasayas) tienen una menor repercusión en el curso evolutivo y terapéutico del proceso oncológico. Por ello, hemos realizado un segundo análisis que evaluó la incidencia de FFC de duración mayor de 30 días en nuestra muestra, siendo ésta del 25% en la muestra global.

En el grupo experimental, la frecuencia de FFC fue del 21,4%, mientras que en el grupo control se situó en el 28,6% (sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos). Con respecto al débito de las mismas, en el grupo control, todas ellas fueron clasificadas como de débito alto, frente al 33,3% de las del grupo experimental ($p= 0,053$), lo que podría indicar un beneficio de la MED en cuanto al débito de la FFC, con un débito menor cuando ésta se produjo en el grupo experimental.

El tiempo medio hasta la resolución de la FFC fue de 49 días en el grupo experimental y de 62,2 en el grupo control, con un inicio de la tolerancia oral tras 46,7 días y 70,5 días respectivamente. La estancia posquirúrgica fue de 25 días en el grupo experimental, frente a 32 días en el grupo control.

A pesar de los peores parámetros que se observan en el grupo control, ninguno de los resultados alcanzó la significación estadística suficiente para señalar la existencia de las diferencias encontradas como estadísticamente significativas. Creemos que estos resultados se interpretan en el mismo sentido que los de incidencia de FFC general, es decir, que apuntan hacia un posible beneficio de la MED que se mantiene para las FFC de mayor duración, pero sin lograr la significación estadística debido al tamaño muestral limitado.

6.8.2 FFC no relacionadas con hemorragia posquirúrgica

En el apartado de las complicaciones se ha analizado el alto índice de hemorragia posquirúrgica presentado en nuestra muestra y su desigual distribución entre grupos, lo que creemos ha podido ser un factor determinante a la hora de la aparición de FFC en el grupo experimental (donde la frecuencia de hemorragia ha sido mayor). Por ello, se decidió realizar un segundo análisis que tuviera en cuenta las FFC que no estuvieron en relación a una hemorragia posquirúrgica.

En este análisis, la frecuencia de FFC en el grupo experimental fue del 21,4% frente al 42,9% del grupo control. La diferencia observada no se probó como estadísticamente significativa ($p=$

0,622). En la misma dirección apuntan la frecuencia de FFC de alto débito, que fue mayor en el grupo control (66,7%), frente al A (33,3%).

Tanto el tiempo de resolución de la FFC, como la estancia hospitalaria y el tiempo hasta el inicio de la alimentación oral, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Este análisis nos sugiere que la hemorragia posoperatoria ha tenido un papel importante en la aparición de FFC en nuestro estudio y que al excluir las FFC secundarias a ella, las diferencias entre grupos se amplían en favor del grupo experimental. Sin embargo, no se ha podido demostrar que estas diferencias fueran estadísticamente significativas, dada la limitación del tamaño muestral. Creemos que este análisis apoya la posibilidad de que la MED constituya un factor protector frente a la aparición de FFC tras LT.

6.9 Valoración de la calidad de vida

Se realizó un análisis de los resultados de calidad de vida para tratar de obtener respuesta a uno de los objetivos secundarios del estudio: demostrar que la disminución de FFC repercute en una mejor calidad de vida del paciente.

Para ello, se evaluó la calidad de vida prequirúrgica y en la visita final del estudio, mediante tres escalas que se detallan a continuación

- Euroqol 5D: se trata de un cuestionario para medir la calidad de vida relacionada con la salud general, que puede emplearse en individuos sanos o enfermos. Se trata de un instrumento validado y que ha mostrado su eficacia en distintas aplicaciones sanitarias entre las que se encuentra el seguimiento del estado de salud de grupos de pacientes.
- EORTC QLQ C30: se trata de un cuestionario que evalúa la calidad de vida en pacientes oncológicos, desarrollado por el European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire. Consiste en 30 parámetros que se resumen en cinco escalas funcionales y nueve escalas sintomáticas.
- EORTC QLQ H&N 35: se trata de un cuestionario específico para la determinación de la calidad de vida de pacientes oncológicos de cabeza y cuello, desarrollado por el European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire.

Se decidió utilizar dichos cuestionarios ya que son los más empleados en la literatura para la evaluación de la calidad de vida, tanto general como oncológica y específicamente en el área de cabeza y cuello. Concretamente, Wulff analiza estas cuestiones en su revisión sistemática publicada en 2021, donde recoge los diferentes cuestionarios utilizados para la valoración de la

calidad de vida tras la LT (109). Sobre la consistencia interna de los cuestionarios EORTC QLQ C30 y EORTC QLQ H&N 35, se consideran aceptables y ambos están validados para su uso en pacientes oncológicos laríngeos tratados quirúrgicamente (110). Sin embargo, con respecto a los pacientes tratados mediante LT, las escalas de “sentidos” y “habla” son problemáticas en cuanto a la consistencia interna de las mismas. Esta problemática es analizada por Singer (111), quien concluye que la escala de “sentido” sí obtiene una consistencia interna adecuada y la de “habla” la obtiene al eliminar la cuestión sobre la ronquera.

Los cuestionarios que evalúan la calidad de vida tras la LT de nuestro estudio, fueron realizados en la visita final del estudio, una vez terminado el tratamiento oncológico, que en todos los casos fue antes del año tras la LT. Se decidió realizarla en este punto ya que quisimos evaluar la calidad de vida de los pacientes no en el momento de presentar una FFC, sino una vez pasado el momento agudo posquirúrgico. La estabilidad de estos resultados parece ser mayor si son evaluados tras más de un año de la LT, ya que se considera el tiempo prudencial para la adaptación de los pacientes a la nueva situación que supone la LT (112). En el estudio prospectivo desarrollado por Singer (111), se evaluaron en profundidad estos cambios a lo largo del tiempo en las escalas de calidad de vida. Crearon cuatro puntos de corte temporal en los que se valoró la calidad de vida de los pacientes. Un primer punto antes de la LT, un segundo el día posterior al alta hospitalaria, un tercero al final de la rehabilitación (que recibieron durante un mes tras terminar el tratamiento oncológico completo) y un cuarto al año de la LT. Concluyeron que la calidad de vida se deterioró hasta el tercer punto temporal, y remontó lentamente hasta llegar al último punto. Sin embargo, no todos los dominios presentaron la misma evolución: se mantuvieron deteriorados al año los dominios de “funcionamiento físico”, “funcionamiento rol”, “funcionamiento social”, “fatiga”, “disnea”, “pérdida de apetito”, “dificultad financiera”, “sentidos”, “habla” y “contacto social”. Mejoraron con respecto a los parámetros iniciales la “salud global”, la “tos” y el “peso”. Esta mejoría en la percepción de su salud global tras la LT se ha estudiado y se conoce como “cambio de respuesta”. Los pacientes percibieron una mejoría en su salud global a pesar de presentar un deterioro en distintas áreas de su vida, debido a que ajustaron sus expectativas de salud al nuevo marco de referencia que supuso la LT. Este efecto se ha evidenciado sobre todo en pacientes oncológicos, donde su existencia cambia por completo debido a la enfermedad, y en lugar de presentar peores niveles de funcionamiento emocional experimentan un sentimiento de crecimiento personal.

Creemos oportuna la evaluación de la calidad de vida antes de esa estabilidad, para determinar si la presencia de una FFC en el posoperatorio resulta significativa en la calidad de vida durante esos primeros meses tras la intervención.

No hemos encontrado estudios que valoren la calidad de vida de los pacientes sometidos a LT en función de la presentación de una FFC en el posoperatorio. Se da por sentado que la FFC afecta a la calidad de vida del paciente debido a la necesidad de alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía, que sí ha demostrado que es uno de los puntos que más afecta a la calidad de vida global del paciente oncológico de cabeza y cuello (113).

En la revisión sistemática mencionada previamente (109), se concluye que los pacientes sometidos a LT presentan peores niveles de calidad de vida relacionada con la salud que su población de referencia. A pesar de experimentar una diferencia clínicamente significativa en muchos de los dominios en comparación con su población de referencia, su carga sintomática es baja, salvo en los dominios de los “sentidos”, “habla”, “sexualidad” y “tos”. También se concluye que no se aprecian diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida, entre pacientes tratados con LT en comparación con aquellos tratados con protocolos de preservación de órgano. Indican, sin embargo, que son precisos estudios de mayor calidad para poder evaluar estas diferencias.

6.9.1 Valoración del efecto en la calidad de vida de la MED

En el análisis de la calidad de vida en función de la colocación o no de la MED en la LT, obtuvimos valores sin diferencias estadísticamente significativas para las encuestas que valoran la salud general (EuroQol-5D) y la salud en el paciente oncológico (EORTC QLQ-C30). No se evidenciaron diferencias entre grupos en la visita inicial ni en la visita final del estudio. Esto nos indica que la aplicación de la MED no alteró sustancialmente la percepción sobre la salud general en los pacientes tratados con LT.

En relación a la escala de calidad de vida EORTC QLQ-H&N35, desarrollada para evaluar específicamente pacientes oncológicos de cabeza y cuello, se evidenciaron diferencias entre grupos en la visita inicial en algunos dominios de la escala (“habla”, “dentadura”, “uso de tubo de alimentación” y “pérdida de peso”). Los dominios “habla”, “uso de tubo de alimentación” y “pérdida de peso” fueron inferiores en el grupo control frente al grupo experimental con un tamaño del efecto valorado mediante la *d* de Cohen grande. Esto nos sugiere que existieron diferencias entre grupos que influyeron negativamente en la valoración de estos dominios en los pacientes del grupo control. Los dominios “habla” y “uso de tubo de alimentación” pudieron verse afectados por la presencia de pacientes que hubieron recibido quimio-radioterapia previa a la LT, ya que todos los pacientes que fueron tratados con quimio-radioterapia antes de la cirugía fueron aleatorizados en el grupo control. Con respecto al dominio “dentadura”, presentó

mejores resultados en el grupo control, creemos debido a que el grupo experimental presentaba una mayor proporción de pacientes fumadores y bebedores, así como un mayor consumo de estas sustancias, que pueden producir alteraciones en la dentición.

Con respecto a la visita final del estudio, únicamente se establecieron como diferentes entre grupos los dominios “habla” y “alimentación social”, ambos desfavorables para el grupo control y con un tamaño del efecto grande.

Con respecto al dominio “habla” es difícil evaluar el significado en nuestra muestra. Por una parte, se trata de un dominio que previamente a la LT ya mostraba diferencias desfavorables al grupo control, lo que nos indica que otros factores pudieron estar en relación a dicha dificultad. Además, el avance en la rehabilitación logopédica puede que no se distribuyera de forma igual entre grupos en el momento de la realización de las encuestas de calidad de vida en la visita final del estudio. Otros factores muy importantes en cuanto al habla tras la LT son el apoyo social e interés del propio paciente, ambos no analizados en este estudio.

Con respecto al dominio “alimentación social”, creemos que puede estar en relación a que los únicos dos pacientes que mantuvieron una alimentación mediante gastrostomía pertenecieron a dicho grupo. La presencia de la gastrostomía no se relacionó con la aparición de FFC (de hecho, ninguno de ellos presentó FFC tras la LT) sino que se explica por ser pacientes con tratamiento previo con quimio-radioterapia.

Creemos que para evaluar el posible efecto que la MED pudiera tener sobre la voz y la deglución tras la LT serían necesarios estudios objetivos de dichos parámetros además de las escalas de calidad de vida, ya que estas son más difíciles de interpretar y están sujetas a un mayor número de factores.

6.9.2 Valoración del efecto en la calidad de vida de la FFC

Para la valoración del efecto en la calidad de vida de la FFC, se realizaron dos análisis.

En el primer análisis se valoró el efecto que la FFC tuvo en las distintas escalas de calidad de vida en la visita final del estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguno de los dominios de las escalas. Consideramos que ello es debido a que, en la visita final del estudio, ninguno de los pacientes presentó FFC. Todas las FFC ocurridas en nuestra muestra presentaron un cierre espontáneo, cuya duración media fue de 39,4 días y en ningún paciente persistió en el momento de realizar la visita final del estudio. Creemos que

esta buena evolución clínica ha podido determinar la ausencia de diferencias en la calidad de vida en función de la FFC en la visita final.

En el segundo análisis se valoraron las FFC con duración mayor a 30 días y su efecto en la calidad de vida en la visita final del estudio. El único dominio que presentó diferencias estadísticamente significativas fue “complementos nutricionales” de la encuesta EORTC QLQ-H&N35. El tamaño del efecto fue valorado como grande en relación al valor de la d de Cohen. El valor de este dominio fue mejor en el grupo con FFC mayor a 30 días, lo que resulta inicialmente contraintuitivo. Creemos que puede ser debido a que existen otros factores más determinantes a la hora de valorar dicho dominio que la presencia o no de una FFC en el posoperatorio. En este caso, seguramente la tolerancia al tratamiento oncológico complementario (con quimio-radioterapia) que recibieron antes de la visita final del estudio pudo ser más determinante en su necesidad de suplementar la dieta oral con complementos nutricionales que la presencia de una FFC posoperatoria. Con respecto a la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en el resto de dominios, consideramos que es debido a que, a pesar de una duración mayor de la FFC, todas presentaron un cierre espontáneo, y su duración media fue de 56,6 días. Además, ninguna de ellas persistió hasta la visita final del estudio. Es decir, a pesar de una FFC de mayor duración, no parece haber afectado a la calidad de vida de los pacientes una vez resuelta.

Todos estos análisis tienen una difícil interpretación, teniendo en cuenta que la visita final se realizó después de haber completado el tratamiento oncológico del paciente, es decir, tras haber recibido el tratamiento con quimio-radioterapia. Así, es complejo analizar cuáles de los parámetros han podido mejorar o empeorar sin tener en cuenta que la mayoría de los ellos se ven afectados no solo por la FFC sino por los efectos adversos en relación al tratamiento complementario.

6.10 Estrategias en el cierre faríngeo para la disminución del índice de FFC y su relación con la MED

Tras la valoración de los resultados obtenidos con el uso de la MED, estableceremos una reflexión con respecto a las diferentes estrategias quirúrgicas desarrolladas para la prevención de la FFC. Asimismo, valoraremos su compatibilidad con la estrategia del uso de la MED.

6.10.1 Sutura mecánica

Como se ha mencionado en la introducción, el cierre mediante dispositivos mecánicos de sutura ha mostrado mejores resultados en cuanto a la frecuencia de FFC posquirúrgica con respecto a la sutura manual en distintos estudios. Se ha mencionado la revisión sistemática llevada a cabo por Aires (63), que muestra una reducción del riesgo absoluto de FFC del 15%. Sin embargo, dicha revisión está basada en estudios con claros sesgos de selección de pacientes que el propio artículo señala, con grupos heterogéneos en su demografía o en su estadio oncológico. La serie más amplia publicada de LT realizadas con sutura mecánica (114) establece una frecuencia de FFC del 12% con esta técnica. Se trata de un estudio que únicamente registra el estadio local y la proporción de pacientes radiados previamente a la LT. Además, resulta llamativa la alta frecuencia de pT3 de la muestra, que representa un 82% de los pacientes. Por otra parte, no se informa de la realización o no de linfadenectomía asociada al procedimiento. Tampoco se comunica la duración de las FFC ni la necesidad de reintervenir las mismas, lo que da al estudio en su conjunto una validez metodológica limitada.

Por otra parte, en un estudio del Hospital Johns Hopkins (61), en el que se compara el cierre con sutura manual, sutura mecánica y colgajo pectoral, el cierre manual obtuvo un menor índice de FFC, en comparación con el cierre con sutura mecánica. Se trata sin embargo de un estudio retrospectivo en LT de rescate, que analiza únicamente 59 pacientes.

Con respecto a los pacientes analizados por nuestro estudio, únicamente un 39,2% se trató de endolaríngeos puros y, por lo tanto, en la mayoría de los casos no se hubiera podido realizar el cierre con sutura mecánica.

En cuanto a la práctica clínica habitual, evitamos el empleo de la sutura mecánica debido a los malos resultados obtenidos con esta técnica en nuestra experiencia. Así, en el estudio retrospectivo preliminar al ensayo, se analizaron un total de 27 pacientes tratados mediante sutura mecánica. Aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la frecuencia de FFC ni en relación a las FFC de duración mayor a 30 días, varios de

estos pacientes presentaron FFC de muy difícil manejo, con un débito muy alto que precisaron de hospitalizaciones prologadas y varias intervenciones quirúrgicas para su resolución. Consecuentemente, se redujo la confianza en esta técnica y su uso se abandonó.

No obstante, creemos que esta técnica de cierre no es excluyente con respecto al uso de una MED como refuerzo del cierre faríngeo, por lo que podría ser adoptada y evaluar sus resultados también en esta modalidad de faringoplastia en futuros estudio.

6.10.2 Colgajo pectoral

El empleo del refuerzo a la sutura faríngea mediante el uso de un colgajo de músculo pectoral es controvertido. Se ha propuesto únicamente su uso profiláctico en los casos de LT de rescate, donde se considera que el riesgo de desarrollo de FFC es mayor. Así, la única revisión sistemática publicada hasta la fecha (65), concluye que el uso del colgajo pectoral reduce la incidencia de FFC un 22%, con un número necesario a tratar de 5 pacientes para obtener algún beneficio. Sin embargo, esta revisión no especifica factores clave en relación con la FFC, como son el tiempo transcurrido para su resolución en los casos no tratados mediante colgajo, o si precisaron de una cirugía para su cierre. Tampoco especifica el tiempo hasta el inicio de la alimentación oral o el de la estancia hospitalaria en ambos grupos, que resultan claves como criterios para evaluar su posible beneficio clínico.

En general, los estudios no son concordantes con respecto la eficacia del colgajo pectoral en la prevención de la formación de FFC. Como se ha mencionado en la introducción, Gil (52) concluye que no hubo diferencias significativas con respecto a la FFC entre los pacientes con cierre faríngeo primario y los tratados con un colgajo pectoral preventivo. Asimismo, el tiempo hasta la alimentación oral fue semejante.

De la misma manera, los colgajos regionales presentan limitaciones en su uso, ya que aumentan el tiempo quirúrgico, producen secuelas del área donante (en las mujeres representa una secuela estética relevante) y el volumen aportado muchas veces no es el adecuado para el defecto producido en la intervención. Además, no están exentos de complicaciones como el sangrado-hematoma, la necrosis parcial o completa del colgajo o la infección. Pueden, igualmente, reducir la movilidad cervical y dificultar la fonación o la deglución (115).

Por todo ello, no son adecuados como opción en las LT primarias, y su uso preventivo en las LT de rescate sigue siendo discutido. En cuanto a este último uso, en nuestro medio no se realiza de forma preventiva, ya que en nuestra serie preliminar la incidencia de FFC en las LT de rescate no se ha mostrado significativamente mayor que en las LT primarias. Tampoco se ha demostrado

diferente en nuestra serie la incidencia de FFC de duración mayor a 30 días en LT de rescate, por lo que no estaría justificado su uso a ese respecto, siguiendo este mismo criterio. Por lo tanto, en nuestra opinión, el colgajo pectoral debe reservarse para pacientes con muy alto riesgo de FFC o que precisen de un colgajo musculocutáneo por resecciones cutáneas cervicales amplias, o como tratamiento de FFC de gran débito. Creemos que, para realizar recomendaciones sobre su uso preventivo, los estudios deberían no solo analizar la reducción en la incidencia de FFC sino la duración de la misma y la necesidad de tratamiento quirúrgico para su cierre.

Por otra parte, Yin *et al.* (116) proponen el uso de una MED asociada a un colgajo muscular como el pectoral, como alternativa a colgajos libres en casos seleccionados. En su estudio, presentan una serie de cinco casos de tumores hipofaríngeos y de esófago cervical que requirieron de LT asociada a faringectomía total. En estos casos, se realizó una reconstrucción de la pared posterior hipofaríngea mediante la MED y del resto de la faringe con el colgajo pectoral. Consideran los autores que su uso puede ser una alternativa a los colgajos libres en casos seleccionados y reducir la frecuencia de FFC y de estenosis posquirúrgica asociada a la disposición tubulizada de un colgajo pectoral.

6.10.3 Técnica y material de sutura

En la introducción se han expuesto los diferentes materiales de sutura empleados para el cierre faríngeo, así como la técnica de sutura y la forma de cierre de la sutura faríngea. No se ha obtenido en la literatura un consenso sobre cuál de estas técnicas y procedimientos es el más adecuado.

Con respecto al material de sutura, en nuestro centro se utiliza una sutura trenzada reabsorbible 3/0. Creemos que esta elección disminuye la reacción a cuerpo extraño y la posibilidad de extrusión del mismo hacia la neofaringe, tal y como señalan la mayoría de textos. El diámetro de 3/0 es, a nuestro juicio, el que presenta una mejor relación entre la fuerza tensil y el espesor del tejido de trabajo. Con respecto al diámetro, no existen estudios que comparen distintos grosores y su efecto en relación a la FFC.

En cuanto al carácter continuo o discontinuo de la sutura, nuestro empleo del punto simple trata de evitar que un fallo en la sutura produzca una gran dehiscencia continua, como ocurriría, por oposición, en la técnica de sutura continua. Grandes dehiscencias originarían grandes fístulas con mayor morbilidad, mayor necesidad de reintervención, mayor tiempo de resolución, retraso en la nutrición oral o en el tratamiento oncológico adyuvante. Además, la sutura discontinua permite una mayor precisión en la tensión que se aplica en cada punto (ya que ésta no es la

misma en todos los puntos de la línea de sutura), distribuyéndose así la fuerza tensil punto a punto, y de forma proporcional a la tensión en cada punto del cierre. Se obtiene asimismo un mayor control en relación a la conveniente inversión de los bordes en contraposición a la sutura continua.

La forma de cierre manual de la faringe también se ha analizado en la introducción. En nuestro estudio, se realizó únicamente el cierre en "Y", que nos parece el cierre más versátil, ya que se adapta a cualquier remanente faríngeo tras la resección de la laringe. Como se ha indicado previamente, nuestra muestra presenta una gran incidencia de cáncer hipofaríngeo, que requiere de resecciones faríngeas amplias, lo que conlleva una reconstrucción que no permite en muchas ocasiones de una sutura horizontal o en bolsa de tabaco. Esta falta de consenso sobre cuál debe ser la morfología de la sutura, existe también sobre el número de capas en el cierre, como se ha indicado en la introducción. En nuestro centro se realiza una sola capa para evitar posibles alteraciones en la deglución y la producción de la voz erigmofónica.

A modo de recomendación, nos parece que debería prestarse mayor atención bibliográfica a estos aspectos técnicos a la hora de analizar la incidencia de FFC tras LT. Muchos estudios no informan sobre ellos, perdiéndose datos valiosos y que son una fuente de alta heterogeneidad entre centros y, por lo tanto, entre estudios comparables. Se trata de uno de los factores modificables que pudieran prevenir la aparición de FFC, por lo que creemos esencial un estudio más profundo sobre cuál debe ser el procedimiento técnico a emplear tanto en la reconstrucción faríngea tras la LT como en la propia técnica de sutura.

En cualquier caso, el tipo de material de sutura y las diferentes técnicas existentes, no excluirían la posibilidad de usar una MED como refuerzo al cierre faríngeo, por lo que esta observación no resulta un obstáculo para el presente estudio, ni para la realización de estudios futuros sobre LT y MED.

6.10.4 Montgomery

El uso de un dispositivo de derivación salival en nuestro centro se establece de forma individualizada y se coloca en aquellos pacientes en los que, tras una LT con faringectomía parcial, se estima que la cantidad de mucosa restante es muy limitada y por ello la posibilidad de FFC de alto riesgo es de especial relevancia.

En este estudio, se utilizó de forma primaria (es decir, en la LT con finalidad preventiva) en el 21,4% de los pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque con una mayor proporción en el grupo experimental (28,6% frente a 14,3%). Esto nos informa sobre la gran proporción de pacientes que se estimaron como de FFC de alto riesgo.

En nuestro análisis retrospectivo preliminar, pudimos observar que todos los pacientes a los que se decidió colocar un Montgomery en la LT, desarrollaron una FFC en el posoperatorio, siendo esta relación estadísticamente significativa tanto para FFC en general como para FFC de duración mayor de 30 días. En el ensayo clínico que nos ocupa, cinco de los seis pacientes a los que se decidió colocar un Montgomery presentaron una FFC en el posoperatorio.

Es difícil evaluar el papel del Montgomery en la aparición de la FFC, ya que el criterio para su colocación podría considerarse un marcador de riesgo en sí mismo. Sí parece claro que no ha sido una medida efectiva en la prevención de la FFC. Quedaría por establecer si ha favorecido que las mismas no hayan sido de mayor gravedad.

Para obtener respuestas a estas preguntas está realizándose un estudio a nivel multicéntrico, promovido por la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, en la que el Hospital Universitario Cruces ha comenzado a participar recientemente.

6.11 Valoración sobre el uso de MED en la LT

Como se ha indicado en la justificación del estudio, creemos que las MED pueden ser una técnica de prevención de la FFC que presenta grandes ventajas frente a otras estrategias. Se trata de un material que se adapta fácilmente a todo tipo de reconstrucciones de la faringe, como se ha establecido en los apartados previos, pudiendo ser utilizada con cualquier tipo de sutura, tipo de punto o morfología de cierre. Es fácil de colocar y por lo tanto es una técnica reproducible. Además, no supone un retraso en el tiempo quirúrgico. En comparación con los tubos de derivación salival resulta cómodo, ya que no produce molestias a la deglución. Con respecto a los colgajos regionales como cobertura para la prevención de la FFC supone la ausencia de

secuelas en el área donante y no asocia su morbilidad. Por último, se trata de un procedimiento seguro.

Con respecto al uso de la MED en LT de rescate, debido a la escasez de la muestra y probablemente a la inclusión aleatoria de todos los pacientes tratados previamente con quimiorradioterapia en el grupo control (lo cual representa clínicamente una agregación de este factor de riesgo de FFC en uno solo de los grupos), no hemos podido extraer conclusiones sobre el posible beneficio del empleo de MED en pacientes sometidos a LT de rescate. Creemos que, debido a las características estructurales y biológicas de la MED, su uso sobre un tejido radiado previamente podría favorecer un lecho más apropiado para la cicatrización. Como se ha referido en la introducción, la RT produce un ambiente tisular hipóxico e hipovascular, con una fibrosis e hipocelularidad en el área radiada (44). Sobre este entorno desfavorable, la MED actuaría como soporte estructural para la proliferación vascular y la migración celular, pudiendo reducir así la frecuencia y gravedad de las FFC. Por ello, creemos que son convenientes futuras investigaciones en torno al papel que las MED podrían jugar en la reducción de la incidencia de FFC en la LT de rescate.

En cuanto al tipo de MED utilizado, no existen estudios que permitan establecer esta comparación. La razón por la que se decidió usar una MED acelular fue en concordancia con el único estudio que examinaba la capacidad de prevención de la FFC tras la LT (93). En el mismo sentido, la seguridad de este tipo de MED acelulares estaba refrendada por numerosos estudios en esta y otras localizaciones del área otorrinolaringológica. Éstas razones junto con la disponibilidad en nuestro centro de Matriderm® como MED nos llevaron a su elección como material a estudio. Futuros estudios podrían evaluar la eficacia en la prevención de la FFC tras la LT de otro tipo de MED.

El uso de una MED tras la LT ya se había estudiado previamente, tal y como se ha mencionado en la introducción, por Pipkorn y colaboradores (93), quienes encontraron un posible beneficio en la disminución de la incidencia de FFC tras LT en pacientes no radiados. Se trata éste, sin embargo, de un estudio con múltiples limitaciones, referidas precisamente por los propios autores, como son su carácter retrospectivo, la inclusión de grupos heterogéneos de pacientes, con criterios de inclusión y exclusión mal definidos y un tamaño muestral limitado.

Así, la aplicación o no de la MED en el cierre faríngeo, en contraposición al empleo de un colgajo pectoral, se decidió en base a criterios tales como la presencia de diabetes mellitus, el tabaquismo activo o la desnutrición (que pudieran suponer una peor evolución de un colgajo reconstructivo); el tiempo quirúrgico en los pacientes radiados previamente; pero, de forma

muy relevante, en base a la evaluación subjetiva de la calidad del tejido faríngeo y la tensión de la línea de sutura por parte del cirujano autor del estudio, sin otro criterio de mayor evidencia al respecto, y con todas las limitaciones que ello pudiera imponer.

Además de las MED, otros biomateriales han sido estudiados recientemente en relación a la reconstrucción faringe tras la LT. De entre todos, unos de los más prometedores es la fibrina rica en plaquetas. Se trata de un biomaterial similar al plasma rico en plaquetas, pero en estado sólido en lugar de en suspensión líquida, lo que lo hace útil en esta indicación. A este respecto, en 2021, Eid y colaboradores publicaron el primer ensayo clínico que analiza la incidencia de FFC tras LT en función de la aplicación de fibrina rica en plaquetas tras la sutura faríngea (117). Se trata de un estudio con una muestra de 67 pacientes distribuidos en función de la aplicación o no de la fibrina rica en plaquetas sobre la sutura faríngea tras la LT. En él, obtuvieron diferencias estadísticamente significativas favorables a la fibrina rica en plaquetas en relación a la incidencia de FFC, siendo dicha incidencia del 5,7% en el grupo experimental frente al 31,3% en el grupo control. La fibrina rica en plaquetas presenta, teóricamente, las mismas cualidades teóricas que las MED, ya que se trata de un biomaterial fácil de usar, sin riesgos de efectos adversos (se obtiene del propio paciente), rápido de aplicar y sin morbilidad de área donante. Su mecanismo de acción propuesto consiste en la agregación plaquetaria que actuaría como un sellante biológico y la quimiotaxis leucocitaria, que contribuiría a una menor tasa de infección. A pesar de la idoneidad de este material, y de haber planteado su uso en nuestro estudio, consideramos que se requiere una confirmación más amplia de su seguridad oncológica antes de proponer su empleo, por lo que finalmente optamos por evaluar la MED.

Por último, es interesante analizar el posible uso de la MED en dos escenarios: tras una hemorragia posquirúrgica y una vez instaurada una FFC que no se resuelve espontáneamente. Con respecto a las hemorragias posquirúrgicas, como hemos indicado previamente son, en nuestra serie, un factor determinante a la hora de la formación de una FFC. Teniendo en cuenta la posibilidad de que la MED haya podido ser un factor protector frente a la aparición de FFC en aquellos pacientes que sufrieron de una hemorragia en el posoperatorio, consideramos que una posible área de futuras investigaciones podría ser la aplicación de la MED sobre la sutura faríngea en aquellos pacientes que se tengan que reintervenir a causa de la hemorragia, y así, evaluar su posible efecto protector. Con respecto a las FFC persistentes o de gran débito, en las que se decide una intervención quirúrgica para su tratamiento, el papel de la MED podría evitar el uso de colgajos regionales en aquellos casos en los que se pudiera realizar una resección del trayecto fistuloso y cierre directo de la FFC. Este uso como tratamiento de una FFC ya formada podría ser objeto de futuras investigaciones.

6.12 Limitaciones y fortalezas

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral que presenta. Cuando se calculó el tiempo de reclutamiento necesario para alcanzar el tamaño que estadísticamente se determinó como idóneo para poder detectar diferencias en el contraste de hipótesis nula, se tomó como referencia del número de LT realizadas anualmente el periodo de 2011 a 2015. En el análisis retrospectivo de dicho periodo, se realizaron 99 LT en cinco años, lo que supone 19,8 LT/año. Sin embargo, finalmente se incluyeron 30 pacientes en un periodo de reclutamiento de dos años y 9 meses, lo que supone 10,9 LT/año, es decir, prácticamente la mitad que en el periodo retrospectivo analizado. Esto ha sido un factor clave que, creemos, ha impedido alcanzar significación estadística de muchas de las variables analizadas. Este decremento es debido a múltiples factores. Por una parte, durante el desarrollo del estudio, se realizó una reorganización de la estructura sanitaria de nuestro entorno, pasando nuestra área sanitaria a dividirse prácticamente por la mitad en cuanto al volumen poblacional se refiere. A pesar de que la oncología se trató de mantener centralizada, es posible que algunos de estos pacientes fueran tratados en otros centros, lo que ha podido disminuir la cantidad de LT realizadas. Por otra parte, el uso de PET-TC como prueba de estadiaje, ha permitido ser más precisos en el diagnóstico de metástasis a distancia, así como en la evaluación del estadiaje, lo que ha podido contribuir a que las indicaciones de LT se limitaran. Por último, se excluyeron las LT que precisaron de la realización de un colgajo locorregional o libre microquirúrgico para su reconstrucción, que sí fueron incluidas en el análisis retrospectivo previo.

El análisis de las FFC cuya duración fue mayor a 30 días, presenta la limitación de un menor tamaño muestral, además de ser un análisis planteado a posteriori. Sin embargo, creemos necesario dicho análisis por los motivos previamente descritos, ya que consideramos que son estas FFC más duraderas, las que pueden tener consecuencias más graves para el paciente.

La alta frecuencia de hemorragia posquirúrgica presente en el grupo experimental, ha podido ser un factor determinante en la aparición de FFC de dicho grupo. Por lo tanto, podría haber alterado la homogeneidad de los grupos, haciendo que la incidencia de FFC en dicho grupo se haya incrementado por un factor sin relación a al uso de la MED. Por ello se realizó el análisis secundario para FFC no relacionadas con hemorragia posquirúrgica, que presenta la limitación de ser un análisis a posteriori y de limitar aún más el tamaño muestral.

No se ha podido evaluar el efecto sobre la incidencia de FFC en pacientes sometidos a LT de rescate. Ello es debido, como se ha referido previamente, al tamaño muestral insuficiente,

asociado a que todas las LT de rescate realizadas durante el ensayo fueron aleatorizadas al grupo control.

Con respecto a la validez externa del estudio, no es posible su evaluación dada la ausencia de significación estadística de los resultados.

Creemos que una de las fortalezas del estudio es el análisis pormenorizado de la FFC, indicando de forma precisa la localización de la misma, su débito, su fecha de inicio y de fin. Se trata de factores que, como se ha indicado previamente, son omitidos en multitud de artículos cuyo fin es el análisis de los factores de riesgo de FFC. Creemos que, sin el examen de dichas características, las conclusiones sobre los factores que afectan a su presencia pierden significado clínico, ya que no se establece la gravedad y consecuencias para el paciente de la misma.

Otra potencialidad del estudio es la poca heterogeneidad en la técnica de cierre faríngeo, lo que permite que la única variable haya sido la utilización o no de la MED como cobertura añadida al cierre faríngeo clásico. Asimismo, como se ha analizado anteriormente, las características de la cirugía (en relación a la linfadenectomía cervical y la necesidad de asociar faringectomía parcial a la LT) han sido homogéneas entre ambos grupos.

Se trata, hasta donde tenemos conocimiento, del primer ensayo clínico que analiza de forma prospectiva el uso de una MED como cobertura añadida al cierre faríngeo tras la LT.

Se trata del primer estudio que analiza el Matriderm® como MED en el ámbito de cabeza y cuello y, por lo tanto, también en la reconstrucción tras la LT. Se ha comprobado la ausencia de efectos adversos en relación a su uso en esta indicación, lo que apoya las conclusiones de la literatura previa con respecto a la seguridad de las MED.

Durante la realización de esta tesis se han detectado áreas que creemos de interés para futuras investigaciones en relación a las MED. Así, son necesarios estudios histológicos para determinar las características de la hipofaringe tras la aplicación de una MED. Además, parece interesante plantear una investigación sobre la utilidad de la MED en la prevención de la FFC tras una hemorragia posquirúrgica, así como estudios que evalúen la utilidad de la MED como tratamiento de una FFC de larga duración o faringostoma. También se podría analizar el papel de la MED en la LT de rescate. Por último, creemos de interés valorar la influencia de la MED en la producción de la voz y la deglución en los pacientes laringectomizados.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Clínicamente se mostraron como favorables para el grupo experimental los resultados de incidencia de fístula, débito de la misma, tiempo de resolución de la FFC y tiempo hasta inicio de tolerancia oral. Sin embargo, no se ha podido demostrar de manera significativa un posible efecto protector de la MED Matriderm® sobre la incidencia de FFC tras LT, seguramente debido a un tamaño muestral limitado.

2. La MED Matriderm® mostró su seguridad aplicada a la reconstrucción faríngea tras LT.

3. Se trata del primer ensayo clínico que evalúa el impacto del uso de una MED en la incidencia de FFC tras LT.

4. En el análisis secundario que valoró la incidencia de FFC de duración mayor a 30 días no se pudo demostrar de manera significativa un posible efecto protector de la MED. Sin embargo, clínicamente fueron favorables al grupo experimental las variables de incidencia de FFC, su débito, el tiempo de resolución de la FFC, la duración de la estancia hospitalaria y el tiempo transcurrido hasta el inicio de la tolerancia oral.

5. El grupo experimental presentó datos basales y quirúrgicos de mayor riesgo para la aparición de FFC. Así, presentaron un mayor consumo de alcohol y tabaco, mayor asociación a linfadenectomía cervical, mayor duración de la intervención quirúrgica, mayor proporción de LT asociadas a faringectomía parcial y colocación de Montgomery. Ninguno de estos factores se demostró estadísticamente diferentes, sin embargo, el conjunto de ellos en una muestra de tamaño limitado ha podido ser determinante.

6. El grupo experimental presentó, además, una mayor frecuencia de hemorragia posquirúrgica. A pesar de no ser estadísticamente significativa la diferencia entre grupos, se valoró como clínicamente determinante dada su asociación con la aparición de FFC.

7. En el análisis secundario de incidencia de FFC no relacionadas con hemorragia posquirúrgica, no se pudo demostrar de manera estadísticamente significativa un posible efecto protector de la MED. Clínicamente, la incidencia de FFC y su débito fueron mejores en el grupo experimental.

8. La mayor limitación del estudio fue el pequeño tamaño muestral, por lo que nos parece que sería preciso plantear un nuevo estudio que permitiera reclutar un número mayor de pacientes y poder alcanzar el tamaño muestral necesario para poder demostrar diferencias estadísticamente significativas.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Céruse P, Ltaief-Boutrigou A, Buiet G, Cosmidis A, Tringali S. , endoscópica y radiológica de la laringe. EMC - Otorrinolaringología 2012;41(3):1-26.
2. Michaels L, Hellquist HB. Ear, nose and throat histopathology. Berlin: Springer; 2001.
3. Pezzuto F, Buonaguro L, Caponigro F, Ionna F, Starita N, Annunziata C, *et al.* on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. . 2015;89(3):125–36.
4. Prades JM, Reyt E. de la laringe. EMC - Otorrinolaringología 2013;42(3):1-16.
5. Quer M, León X, Orús C, Recher K, Gras JR. de 2.500 carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Acta Otorrinolaringol Esp 2001;52:201–5.
6. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory. (acceso 20 de marzo de 2020). en: <https://gco.iarc.fr/>.
7. Galceran J, REDECAN Working Group, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, *et al.* Cancer incidence Spain, 2015. Oncol 2017;19:799–825.
8. Gil L, de Castro V, Molinuevo A, Echezarreta N, Odriozola I, López de Muniain A, *et al.* Supervivencia de cáncer en la Comunidad Autónoma Vasca 2000-2012. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Salud del Gobierno Vasco; 2018. [acceso 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/osagin/estudio_superviv_cancer_es.pdf
9. Lopez de Munain A, Audicana C. Cáncer en la Comunidad Autónoma de Euskadi 2001-2017. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Salud del Gobierno Vasco; 2019. [acceso 10 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/registros_cancer/es_def/adjuntos/ANEXOS_Cancer%20CAE-2001-2017.pdf
10. Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Bossard N, Iwaz J, *et al.* Epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: incidence over 1980-2005 and projection to 2010. Oncol 2011;47:302–7.
11. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. Eur J Cancer Prev 2004;13:165–72.

12. Hashibe M, Brennan P, Chuang S-C, Boccia S, Castellsague X, Chen C, *et al.* Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:541–50.
13. Maier H, Tisch M. Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;527:160–4.
14. Bozec A, Poissonnet G, Santini J, Dassonville O. Cáncer de la hipofaringe. *EMC - Otorrinolaringología* 2013; 42(2):1-18.
15. Yang D, Shi Y, Tang Y, Yin H, Guo Y, Wen S, *et al.* Effect of HPV infection on the occurrence and development of laryngeal cancer: A review. *J Cancer* 2019;10:4455–62.
16. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Rev Dis Primers* 2020;6:92.
17. National Comprehensive Cancer Network. 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck NCCN Guidelines: Head and Neck Cancers Version 1.2020. (acceso 20 de abril de 2020). Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>.
18. Tamaki A, Miles BA, Lango M, Kowalski L, Zender CA. AHNS Series: Do you know your guidelines? Review of current knowledge on laryngeal cancer. *Head Neck* 2018;40:170–81.
19. Cacicedo J, Fernandez I, Del Hoyo O, Dolado A, Gómez-Suarez J, Hortelano E, *et al.* PET/CT be implemented in the routine imaging work-up of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma? A prospective analysis. *J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1378–89.
20. Shaha AR, Shah JP. Carcinoma of the subglottic larynx. *J Surg* 1982;144:456–8.
21. Hall SF, Groome PA, Irish J, O’Sullivan B. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. 2008;118:1362–71.
22. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *NM Classification of Malignant Tumours*. 8th Edition. : Wiley-Blackwell; 2016. p. 52.
23. Bozec A, Culié D, Poissonnet G, Dassonville O. Current role of total laryngectomy in the era of organ preservation. *Cancers (Basel)* 2020;12:584.
24. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, *et al.* Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006;116:1–13.
25. Olsen KD. the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2010;32:1–7.

26. León X, López M, García J, Rovira C, Casasayas M, Quer M. carcinoma localmente avanzado de hipofaringe. a lo largo de un periodo de 30 años. *Acta Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2019;70:315–26.
27. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, Adelstein DJ, Eisbruch A, *et al.* of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1143–69.
28. Jones TM, De M, Foran B, Harrington K, Mortimore S. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130:S75–82.
29. YS, Park SG, Song E-K, Cho S-H, Park M-R, Park KU, *et al.* of the therapeutic effects of total laryngectomy and a larynx-preservation approach in patients with T4a laryngeal cancer and thyroid cartilage invasion: A multicenter retrospective review: Laryngectomy vs larynx preservation in T4a laryngeal cancer. *Head Neck* 2016;38:1271–7.
30. Choi S, Swisher-McClure S, Mitra N, Li J, Cohen RB, Ahn PH, *et al.* Total laryngectomy versus larynx preservation for T4a larynx cancer: Patterns of care and survival outcomes. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:594–601.
31. Rosenthal DI, Mohamed ASR, Weber RS, Garden AS, Sevak PR, Kies MS, *et al.* Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: A 3-decade survey: Long-Term Outcomes for T4 Larynx Cancer. *Cancer* 2015;121:1608–19.
32. Lefebvre J-L. Larynx preservation. *Oncol* 2012;24:218–22.
33. Li M, Lorenz RR, Khan MJ, Burkey BB, Adelstein DJ, Greskovich JF Jr, *et al.* laryngectomy in patients with recurrent laryngeal cancer in the setting of nonoperative treatment failure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149:245–51.
34. Benito J, Holsinger FC, Pérez-Martín A, Garcia D, Weinstein GS, Laccourreye O. Aspiration after supracricoid partial laryngectomy: Incidence, risk factors, management, and outcomes. *Head Neck* 2011;33:679–85.
35. Zacharek MA, Pasha R, Meleca RJ, Dworkin JP, Stachler RJ, Jacobs JR, *et al.* Functional outcomes after supracricoid laryngectomy. *Laryngoscope* 2001;111:1558–64.
36. Ward MC, Adelstein DJ, Bhateja P, Nwizu TI, Scharpf J, Houston N, *et al.* Severe late dysphagia and cause of death after concurrent chemoradiation for larynx cancer in patients eligible for RTOG 91-11. *Oral Oncol* 2016;57:21–6.
37. Raol N, Hutcheson KA, Lewin JS, Kupferman ME. Surgical management of the non-functional larynx after organ preservation therapy. *J Otol Rhinol* 2013;02.(1)

38. Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Virk SA, Palme CE, Riffat F. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:42–51.
39. Ceachir O, Hainarosie R, Zainea V. Total laryngectomy - past, present, future. *Maedica (Buchar)* 2014;9:210–6.
40. Liang J-W, Li Z-D, Li S-C, Fang F-Q, Zhao Y-J, Li Y-G. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis of risk factors. *Auris Nasus Larynx* 2015;42:353–9.
41. Parikh SR, Irish JC, Curran AJ, Gullane PJ, Brown DH, Rotstein LE. Pharyngocutaneous fistulae in laryngectomy patients: the Toronto Hospital experience. *J Otolaryngol* 1998;27:136–40.
42. Sayles M, Grant DG. Preventing pharyngo-cutaneous fistula in total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis: Prophylactic Flaps in Total Laryngectomy. *Laryngoscope* 2014;124:1150–63.
43. Galli J, De Corso E, Volante M, Almadori G, Paludetti G. Postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: incidence, predisposing factors, and therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:689–94.
44. Paydarfar JA, Birkmeyer NJ. Complications in head and neck surgery: a meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: A meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:67–72.
45. Wang M, Xun Y, Wang K, Lu L, Yu A, Guan B, *et al*. Risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:585–99.
46. Tsou Y-A, Hua C-H, Lin M-H, Tseng H-C, Tsai M-H, Shaha A. Comparison of pharyngocutaneous fistula between patients followed by primary laryngopharyngectomy and salvage laryngopharyngectomy for advanced hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 2010;32:1494–500.
47. Aarts MCJ, Rovers MM, Grau C, Grolman W, van der Heijden GJM. Salvage laryngectomy after primary radiotherapy: what are prognostic factors for the development of pharyngocutaneous fistulae?: What are prognostic factors for the development of pharyngocutaneous fistulae? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:5–9.
48. Dedivitis RA, Ribeiro KCB, Castro MAF, Nascimento PC. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27:2–5.

49. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, *et al.* Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: The radiation therapy oncology group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:44.
50. Cole RR, Robbins KT, Cohen JI, Wolf PF. A predictive model for wound sepsis in oncologic surgery of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;96:165–71.
51. Grau C, Johansen LV, Hansen HS, Andersen E, Godballe C, Andersen LJ, *et al.* Salvage laryngectomy and pharyngocutaneous fistulae after primary radiotherapy for head and neck cancer: a national survey from DAHANCA: Pharyngocutaneous Fistulae after Salvage Laryngectomy. *Head Neck* 2003;25:711–6.
52. Gil Z, Gupta A, Kummer B, Cordeiro PG, Kraus DH, Shah JP, *et al.* The role of pectoralis major muscle flap in salvage total laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:1019–23.
53. Patel UA, Moore BA, Wax M, Rosenthal E, Sweeny L, Militsakh ON, *et al.* Impact of pharyngeal closure technique on fistula after salvage laryngectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:1156–62.
54. Boscolo-Rizzo P, De Cillis G, Marchiori C, Carpenè S, Da Mosto MC. Multivariate analysis of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:929–36.
55. White HN, Golden B, Sweeny L, Carroll WR, Magnuson JS, Rosenthal EL. Assessment and incidence of salivary leak following laryngectomy. *Laryngoscope* 2012;122:1796–9.
56. Felekis D, Eleftheriadou A, Papadakos G, Bosinakou I, Ferekidou E, Kandiloros D, *et al.* Effect of perioperative immuno-enhanced enteral nutrition on inflammatory response, nutritional status, and outcomes in head and neck cancer patients undergoing major surgery. *Nutr Cancer* 2010;62:1105–12.
57. Erdag MA, Arslanoglu S, Onal K, Songu M, Tuylu AO. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy: multivariate analysis of risk factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:173–9.
58. Lemaire E, Schultz P, Vergez S, Debry C, Sarini J, Vairel B, *et al.* Risk factors for pharyngocutaneous fistula after total pharyngolaryngectomy. *Ear Nose Throat J* 2021;100:746S-752S.
59. Harris R, Ofo E, Cope D, Nixon I, Oakley R, Jeannon J-P, *et al.* Current trends in antibiotic prophylaxis for laryngectomy in the UK - a national survey. *J Laryngol Otol* 2015;129:63–7.

60. Singh R, Karantanis W, Fadhil M, Dow C, Fuzi J, Robinson R, *et al.* Meta-analysis on the rate of pharyngocutaneous fistula in early oral feeding in laryngectomy patients. *Am J Otolaryngol* 2021;42:102748.
61. Benson EM, Hirata RM, Thompson CB, Ha PK, Fakhry C, Saunders JR, *et al.* Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a single-institution experience, 2001-2012. *Am J Otolaryngol* 2015;36:24–31.
62. Luk'ianchenko AG. Suturing of a laryngeal defect in laryngectomy. *Vestn Otorinolaringol* 1971;33:29–31.
63. Aires FT, Dedivitis RA, Castro MAF, Bernardo WM, Cernea CR, Brandão LG. Efficacy of stapler pharyngeal closure after total laryngectomy: A systematic review: Stapler Pharyngeal Closure After Total Laryngectomy. *Head Neck* 2014;36:739–42.
64. Sousa AA, Castro SM de O, Porcaro-Salles JM, Soares JMA, de Moraes GM, Carvalho JR, *et al.* The usefulness of a pectoralis major myocutaneous flap in preventing salivary fistulae after salvage total laryngectomy. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012;78:103–7.
65. Guimarães AV, Aires FT, Dedivitis RA, Kulcsar MAV, Ramos DM, Cernea CR, *et al.* Efficacy of pectoralis major muscle flap for pharyngocutaneous fistula prevention in salvage total laryngectomy: A systematic review: Pectoralis major muscle flap after salvage total laryngectomy. *Head Neck* 2016;38:E2317–21.
66. Lavelle RJ, Maw AR. The aetiology of post-laryngectomy pharyngo-cutaneous fistulae. *J Laryngol Otol* 1972;86:785–93.
67. Soylu L, Kiroglu M, Aydogan B, Cetik F, Kiroglu F, Akçali C, *et al.* Pharyngocutaneous fistula following laryngectomy. *Head Neck* 1998;20:22–5.
68. Haksever M, Akduman D, Aslan S, Solmaz F, Ozmen S. Modified continuous mucosal Connell suture for the pharyngeal closure after total laryngectomy: Zipper suture. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2015;8:281–8.
69. Qureshi SS, Chaturvedi P, Pai PS, Chaukar DA, Deshpande MS, Pathak KA, *et al.* A prospective study of pharyngocutaneous fistulas following total laryngectomy. *J Cancer Res Ther* 2005;1:51–6.
70. Shah AK, Ingle MV, Shah KL. Some thoughts on prevention of post-operative salivary fistula. *J Postgrad Med* 1985;31:95–7.
71. Saha AK, Samaddar S, Choudhury A, Choudhury A, Roy N. A comparative study of pharyngeal repair in two layers versus three layers, following total laryngectomy in carcinoma of larynx. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;69:239–43.

72. Shukla A, Dudeja V. Comparative study between double layered repair of pharyngeal mucosa against routine single layered repair in cases of “total laryngectomy with partial pharyngectomy” in respect to formation of Pharyngo-cutaneous fistula. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;67:8–11.
73. Hone RWA, Rahman E, Wong G, Annan Y, Alexander V, Al-Lami A, *et al.* Do salivary bypass tubes lower the incidence of pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy? A retrospective analysis of predictive factors using multivariate analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:1983–91.
74. Bitter T, PMDYGLOWC. ent migration to the ileum: a potentially lethal complication after Montgomery salivary bypass tube placement for hypopharyngeal stenosis after laryngectomy. *Head Neck*. 2012 Jan; 34(1).
75. Inman JC, Kim P, McHugh R. Retroesophageal subclavian artery--esophageal fistula: a rare complication of a salivary bypass tube. *Head Neck* 2008;30:1120–3.
76. Montgomery WW. Salivary bypass tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978;87:159–62.
77. Bondi S, Giordano L, Limardo P, Bussi M. Role of Montgomery salivary stent placement during pharyngolaryngectomy, to prevent pharyngocutaneous fistula in high-risk patients. *J Laryngol Otol* 2013;127:54–7.
78. León X, Quer M, Burgués J. Montgomery salivary bypass tube in the reconstruction of the hypopharynx. Cost-benefit study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:864–8.
79. Chick LR. Brief history and biology of skin grafting. *Ann Plast Surg* 1988;21:358–65.
80. Oualla-Bachiri W, Fernández-González A, Quiñones-Vico MI, Arias-Santiago S. From grafts to human bioengineered vascularized skin substitutes. *Int J Mol Sci* 2020;21:8197.
81. Goodarzi P, Falahzadeh K, Nematizadeh M, Farazandeh P, Payab M, Larijani B, *et al.* Tissue engineered skin substitutes. *Adv Exp Med Biol* 2018;1107:143–88.
82. Falanga V. Bioengineered skin constructs. In Robert Lanza RLJPVAA. *Principles of Tissue Engineering*. 5th Edition. Cambridge: Academic Press; 2020. p. 1331-1352.
83. Tracy LE, Minasian RA, Catterson EJ. Extracellular matrix and dermal fibroblast function in the healing wound. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2016;5:119–36.
84. Antonicelli F, Bellon G, Lorimier S, Hornebeck W. Role of the elastin receptor complex (S-Gal/Cath-A/Neu-1) in skin repair and regeneration. *Wound Repair Regen* 2009;17:631–8.
85. Gildner CD, Roy DC, Farrar CS, Hocking DC. Opposing effects of collagen I and vitronectin on fibronectin fibril structure and function. *Matrix Biol* 2014;34:33–45.

86. Majno G, Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR. Contraction of granulation tissue in vitro: similarity to smooth muscle. *Science* 1971;173:548–50.
87. Moharamzadeh K. Oral mucosa tissue engineering. In Lobat Tayebi KM. *Biomaterials for Oral and Dental Tissue Engineering*. 1st Edition. Oxford: Woodhead Publishing; 2017. p. 562.
88. Pompili S, Latella G, Gaudio E, Sferra R, Vetuschi A. The charming world of the extracellular matrix: A dynamic and protective network of the intestinal wall. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:610189.
89. Hudson JW, Pickett DO. A 5-year retrospective review of primary palatoplasty cases utilizing an acellular collagen interpositional graft. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:1393.e1-3.
90. Haynes DS, Vos JD, Labadie RF. Acellular allograft dermal matrix for tympanoplasty. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:283–6.
91. Gryskiewicz JM. Dorsal augmentation with AlloDerm. *Semin Plast Surg* 2008;22:90–103.
92. Hui A, Hong P, Bezuhly M. Use of acellular dermal matrices in laryngotracheal and pharyngeal reconstruction: systematic review. *J Laryngol Otol* 2017;131:585–92.
93. Pipkorn P, Sinha P, Zenga J, Graboyes E, Haughey BH. Acellular dermal graft pharyngeal repair augmentation after laryngectomy. *Am J Otolaryngol* 2017;38:329–32.
94. de Souza DLB, Pérez MMB, Curado MP. Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer in Spain and implications for cancer control. *Cancer Epidemiol* 2011;35:510–4.
95. Tristán Antona C, Zuza Santacilia I, Justo Gil S, Estirado Gómez A, Campos Esteban P. Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol. Actualización del riesgo relacionado con los niveles de consumo de alcohol, el patrón de consumo y el tipo de bebida. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. . [acceso 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Prevencion/alcohol/docs/Limites_Consumo_Bajo_Riesgo_Alcohol_Revision_evidencia_cientifica.pdf
96. Luan C-W, Tsai Y-T, Yang H-Y, Chen K-Y, Chen P-H, Chou H-H. Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic marker in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:17117.
97. Nozoe T, Kimura Y, Ishida M, Saeki H, Korenaga D, Sugimachi K. Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:396–400.

98. Atasever Akkas E, Yucel B. Prognostic value of systemic immune inflammation index in patients with laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278:1945–55.
99. Shen L-F, Wang Q-Y, Yu Q. The systemic immune-inflammation index and albumin as prognostic predictors in laryngeal carcinoma. *Nutr Cancer* 2021;73:1916–23.
100. Mascarella MA, Mannard E, Silva SD, Zeitouni A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2018;40:1091–100.
101. Takenaka Y, Oya R, Kitamiura T, et al. Platelet count and platelet-lymphocyte ratio as prognostic markers for head and neck squamous cell carcinoma: Meta-analysis. *Head Neck*. 2018;40:2714-2723.
102. Tham T, Olson C, Khaymovich J, Herman SW, Costantino PD. The lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275:1663–70.
103. Gonzalez-Orús Álvarez-Morujo R, Martínez Pascual P, Tucciarone M, Fernández Fernández M, Souviron Encabo R, Martínez Guirado T. Salvage total laryngectomy: is a flap necessary? *Braz J Otorhinolaryngol* 2020;86:228–36.
104. Morton RP, Mehanna H, Hall FT, Mclvor NP. Prediction of pharyngocutaneous fistulas after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:S46-9.
105. Busoni M, Deganello A, Gallo O. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy: analysis of risk factors, prognosis and treatment modalities. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35:400–5.
106. Casasayas M, Sansa A, García-Lorenzo J, López M, Orús C, Peláez X, et al. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: multivariate analysis of risk factors and a severity-based classification proposal. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:143–51.
107. Harris JP, Chen MM, Orosco RK, Sirjani D, Divi V, Hara W. Association of survival with shorter time to radiation therapy after surgery for US patients with head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144:349.
108. Kadapathri A, Munnangi A, Chandrashekar NH, Mohiyuddin A, Pillai V, Shetty V, et al. An Insight Into Pharyngeal Closure Techniques During A Laryngectomy- Can We Minimize Pharyngocutaneous Fistulas? *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* 2020; 19:35-38.
109. Wulff NB, Højager A, Wessel I, Dalton SO, Homøe P. Health-related quality of life following total laryngectomy: A systematic review. *Laryngoscope* 2021;131:820–31.

110. Singer S, Wollbrück D, Wulke C, Dietz A, Klemm E, Oeken J, *et al.* Validation of the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35 in patients with laryngeal cancer after surgery. *Head Neck* 2009;31:64–76.
111. Singer S, Danker H, Guntinas-Lichius O, Oeken J, Pabst F, Schock J, *et al.* Quality of life before and after total laryngectomy: results of a multicenter prospective cohort study: Quality of Life Before and After Total Laryngectomy. *Head Neck* 2014;36:359–68.
112. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. Long-term quality of life of patients with head and neck cancer: Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110:98–106.
113. Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. Quality of life research in head and neck cancer: a review of the current state of the science. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;62:251–67.
114. Bedrin L, Ginsburg G, Horowitz Z, Talmi YP. 25-year experience of using a linear stapler in laryngectomy. *Head Neck* 2005;27:1073–9.
115. Kruse AL, Luebbers HT, Obwegeser JA, Bredell M, Grätz KW. Evaluation of the pectoralis major flap for reconstructive head and neck surgery. *Head Neck Oncol* 2011;3:12.
116. Yin D, Tang Q, Wang S, Li S, He X, Liu J, *et al.* Xenogeneic acellular dermal matrix in combination with pectoralis major myocutaneous flap reconstructs hypopharynx and cervical esophagus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272:3457–61.
117. Eid AM, Ebada HA, El-Fattah AMA, Tawfik A. Platelet-rich fibrin: an autologous biomaterial for healing assistance of pharyngeal repair in total laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278:463–70.

ANEXOS

9. ANEXOS

9.1 TNM del cáncer de laringe e hipofaringe

Extensión local (T)

Tumores de la laringe

Supraglotis

Categoría T	Criterio T
Tx	No es posible evaluar el tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	El tumor está ubicado en un único subsitio de la supraglóticos con movilidad glótica normal.
T2	El tumor afecta a más de un subsitio supraglótico (epiglotis suprahioidea, repliegue aritenopiglótico, aritenoides, epiglotis infrahioidea, bandas ventriculares) o glótico o de fuera de la supraglotis (como la base de la lengua, la vallécula o la pared medial del seno piriforme), siempre con movilidad glótica normal.
T3	El tumor está limitado a la laringe y paraliza las cuerdas vocales, o invade cualquiera de los siguientes: área poscricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico, pericondrio interno del cartílago tiroides.
T4	
T4a	El tumor se ha diseminado al cartílago tiroides y/o al tejido fuera de la laringe como la tráquea, musculatura cervical como la intrínseca de la lengua o los prelaríngeos, glándula tiroides o esófago.
T4b	El tumor se ha diseminado a la zona al espacio prevertebral o encaja la arteria carótida o invade estructuras mediastínicas.

Glottis

Categoría T	Criterio T
Tx	No es posible evaluar el tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	
T1a	El tumor afecta a una sola cuerda.
T1b	El tumor afecta a ambas cuerdas vocales.
T2	El tumor se ha diseminado a la supraglotis y/o a la subglottis. El tumor también puede afectar el movimiento de las cuerdas vocales, pero sin fijarlas.
T3	El tumor está limitado a la laringe y paraliza al menos 1 de las cuerdas vocales. El tumor también puede invadir el espacio paraglótico y/o erosionar el pericondrio interno del cartílago tiroides.
T4	
T4a	El tumor se ha diseminado al cartílago tiroides y/o al tejido fuera de la laringe como la tráquea, musculatura cervical como la intrínseca de la lengua o los prelaríngeos, glándula tiroides o esófago.
T4b	El tumor se ha diseminado a la zona al espacio prevertebral o encaja la arteria carótida o invade estructuras mediastínicas.

Subglotis

Categoría T	Criterio T
Tx	No es posible evaluar el tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	El tumor está únicamente en la subglotis.
T2	El tumor se ha diseminado a las cuerdas vocales. El movimiento de las cuerdas vocales puede estar afectado, pero sin fijarlas.
T3	El tumor está limitado a la laringe y paraliza al menos 1 de las cuerdas vocales.
T4	
T4a	El tumor se ha diseminado al cartílago tiroides y/o al tejido fuera de la laringe como la tráquea, musculatura cervical como la intrínseca de la lengua o los prelaríngeos, glándula tiroides o esófago.
T4b	El tumor se ha diseminado a la zona al espacio prevertebral o encaja la arteria carótida o invade estructuras mediastínicas.

Tumores de la hipofaringe

Categoría T	Criterio T
Tx	No es posible evaluar el tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	El tumor está ubicado en un único subsitio de la hipofaringe y presenta una dimensión mayor de 2 cm o menos, con movilidad glótica normal.
T2	El tumor afecta a más de un subsitio hipofaríngeo (área poscricoidea, senos piriformes, pared faríngea posterior) o mide más de 2cm, pero menos de 4cm en su dimensión mayor, siempre con movilidad glótica normal.
T3	El tumor es mayor de 4cm o presenta afectación de la movilidad de la glotis o se ha extendido a la mucosa del esófago.
T4	
T4a	El tumor se ha diseminado al cartílago tiroides y/o al tejido fuera de la laringe como la tráquea, musculatura cervical como la intrínseca de la lengua o los prelaríngeos, glándula tiroides o músculo esofágico.
T4b	El tumor se ha diseminado a la zona al espacio prevertebral o encaja la arteria carótida o invade estructuras mediastínicas.

Extensión ganglionar (N)

Categoría N	Criterio N
Nx	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay evidencia de cáncer en los ganglios linfáticos regionales.
N1	El cáncer se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y el cáncer detectado en el ganglio mide 3 cm o menos. No hay ENE*.
N2	
N2a	El cáncer se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y mide más de 3 cm, pero menos de 6 cm. No hay ENE.
N2b	El cáncer se ha diseminado a más de 1 ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE.
N2c	El cáncer se ha diseminado a más de 1 ganglio linfático en cualquiera de los dos lados del cuerpo y ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE.
N3	
N3a	El cáncer se encuentra en un ganglio linfático y mide más de 6 cm. No hay ENE.
N3b	Hay ENE en algún ganglio linfático.

* ENE: extranodal extensión. Se denomina así cuando el cáncer se ha diseminado a través de un ganglio linfático y dentro de los tejidos directamente circundantes.

Metástasis a distancia (M)

Categoría M	Criterio M
M0	El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo.
M1	El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

Recurrente (r)

Un cáncer recurrente es aquel que ha reaparecido después del tratamiento.

Grado (G)

Clasificación anatomopatológica del tumor primario según su grado de diferenciación tumoral.

Categoría G	Criterio G
Gx	No es posible evaluar el grado.
G1	Las células se asemejan más al tejido normal (bien diferenciadas).
G2	Las células están moderadamente diferenciadas.
G3	Las células no se parecen al tejido sano (pobremente diferenciadas).
G4	Únicamente en hipofaringe. Las células no se asemejan al tejido sano en nada (indiferenciadas).

Estadios oncológicos

Estadio	TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 T1-T2-T3 N1 M0
IVA	T4a N0-N1 M0 T1-T2-T3-T4a N2 M0
IVB	Cualquier T N3 M0 T4b Cualquier N M0
IVC	Cualquier T Cualquier N M1

9.2 Índice de Karnofsky

ÍNDICE KARNOFSKY	SIGNIFICADO CLÍNICO
100	Normal: sin quejas, sin indicios de enfermedad
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte.
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
10	Moribundo.
0	Exitus.

9.3 Escalas de calidad de vida

- EQ-5D
- EORTC QLQ-C30
- EORTC QLQ-H&N35 (formulario para hombre)
- EORTC QLQ-H&N35 (formulario para mujer)

EQ - 5D

Cuestionario de Salud

Versión en español para US

(Spanish version for the US)

Marque con una cruz como esta la afirmación en cada sección que describa mejor su estado de salud en el día de hoy.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado-Personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo
- Soy incapaz de lavarme o vestirme solo

Actividades de Todos los Días (ej, trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, actividades familiares o realizadas durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades de todos los días
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades de todos los días
- Soy incapaz de realizar mis actividades de todos los días

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

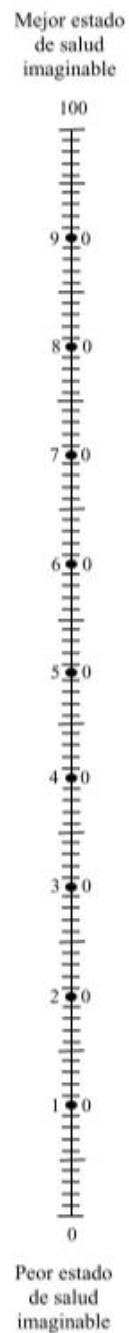
Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso/a ni deprimido/a
- Estoy moderadamente ansioso/a o deprimido/a
- Estoy muy ansioso/a o deprimido/a

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud, hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse, y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Por favor, dibuje una línea desde el cuadro que dice "su estado de salud hoy," hasta el punto en la escala que, en su opinión, indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy.

**Su estado
de salud
hoy**



Como las respuestas son anónimas, la información personal que le pedimos a continuación nos ayudará a valorar mejor las respuestas que nos ha dado.

1. ¿Tiene usted experiencia en enfermedades graves?
(conteste a las tres situaciones)
- | | Sí | No | |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| <i>en usted mismo</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN LA CAJITA |
| <i>en su familia</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| <i>en el cuidado de otros</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
2. ¿Cuántos años tiene?
3. Es usted:
- | | Varón | Mujer | |
|--|--------------------------|--------------------------|---|
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN LA CAJITA |
4. Es usted:
- | | | |
|------------------------|--------------------------|---|
| <i>fumador</i> | <input type="checkbox"/> | POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN LA CAJITA |
| <i>ex-fumador</i> | <input type="checkbox"/> | |
| <i>nunca ha fumado</i> | <input type="checkbox"/> | |
5. ¿Trabaja o ha trabajado en servicios de salud o sociales?
- | | Sí | No | |
|--|--------------------------|--------------------------|---|
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN LA CAJITA |
- Si ha contestado sí, en calidad de qué?
6. ¿Cuál es su principal actividad actual?
- | | | |
|---|--------------------------------|---|
| <i>empleado o trabaja para sí mismo</i> | <input type="checkbox"/> | POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN LA CAJITA |
| <i>retirado o jubilado</i> | <input type="checkbox"/> | |
| <i>tareas domésticas</i> | <input type="checkbox"/> | |
| <i>estudiante</i> | <input type="checkbox"/> | |
| <i>buscando trabajo</i> | <input type="checkbox"/> | |
| <i>otros (por favor especifique)</i> | <input type="checkbox"/> | |
7. ¿Nivel de estudios completados?
- | | | |
|-------------------------|--------------------------|---|
| Leer y escribir | <input type="checkbox"/> | POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN LA CAJITA |
| Elementaria, intermedia | <input type="checkbox"/> | |
| Secundaria, vocacional | <input type="checkbox"/> | |
| Universidad | <input type="checkbox"/> | |
8. Si conoce su código postal, por favor escríbalo aquí:

**EORTC QLQ - H&N35**

Los pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Por favor responda rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso.

Durante la semana pasada:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Ha tenido alguna molestia en su boca ?	1	2	3	4
32. ¿Ha sentido dolor en su mandíbula ?	1	2	3	4
33. ¿Ha tenido su boca irritada ?	1	2	3	4
34. ¿Ha tenido un dolor fuerte en la garganta ?	1	2	3	4
35. ¿Ha tenido problemas al tragar líquidos ?	1	2	3	4
36. ¿Ha tenido problemas al tragar alimentos en puré ?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido problemas al tragar alimentos sólidos ?	1	2	3	4
38. ¿Se ha atragantado cuando tragaba ?	1	2	3	4
39. ¿Ha tenido problemas con sus dientes ?	1	2	3	4
40. ¿Ha tenido problemas al abrir mucho su boca ?	1	2	3	4
41. ¿Ha tenido la boca seca ?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido la saliva pegajosa ?	1	2	3	4
43. ¿Ha tenido problemas con su sentido del olfato ?	1	2	3	4
44. ¿Ha tenido problemas con su sentido del gusto ?	1	2	3	4
45. ¿Ha tosido ?	1	2	3	4
46. ¿Ha estado ronco ?	1	2	3	4
47. ¿Se ha sentido enfermo ?	1	2	3	4
48. ¿Se le ha hecho molesto su aspecto ?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

Durante la semana pasada:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
49. ¿Ha tenido dificultad al comer ?	1	2	3	4
50. ¿Ha tenido dificultad al comer delante de su familia?	1	2	3	4
51. ¿Ha tenido dificultad al comer delante de otras personas ?	1	2	3	4
52. ¿Ha tenido dificultad al disfrutar de sus comidas ?	1	2	3	4
53. ¿Ha tenido dificultad al hablar con otras personas ?	1	2	3	4
54. ¿Ha tenido dificultad al hablar por teléfono ?	1	2	3	4
55. ¿Ha tenido dificultad al relacionarse con su familia?	1	2	3	4
56. ¿Ha tenido dificultad al relacionarse con sus amigos?	1	2	3	4
57. ¿Ha tenido dificultad al salir en público ?	1	2	3	4
58. ¿Ha tenido dificultad al tener contacto físico con su familia o amigos ?	1	2	3	4
59. ¿Ha sentido menos interés en el sexo ?	1	2	3	4
60. ¿Ha disfrutado menos con el sexo ?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:	No	Si
61. ¿Ha tomado medicinas para el dolor ?	1	2
62. ¿Ha tomado algún suplemento nutritivo (excluyendo vitaminas) ?	1	2
63. ¿Ha utilizado un tubo de alimentación ?	1	2
64. ¿Ha perdido peso ?	1	2
65. ¿Ha ganado peso ?	1	2



EORTC QLO - H&N35

Los pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Por favor responda rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso.

Durante la semana pasada:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Ha tenido alguna molestia en su boca ?	1	2	3	4
32. ¿Ha sentido dolor en su mandíbula ?	1	2	3	4
33. ¿Ha tenido su boca irritada ?	1	2	3	4
34. ¿Ha tenido un dolor fuerte en la garganta ?	1	2	3	4
35. ¿Ha tenido problemas al tragar líquidos ?	1	2	3	4
36. ¿Ha tenido problemas al tragar alimentos en puré ?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido problemas al tragar alimentos sólidos ?	1	2	3	4
38. ¿Se ha atragantado cuando tragaba ?	1	2	3	4
39. ¿Ha tenido problemas con sus dientes ?	1	2	3	4
40. ¿Ha tenido problemas al abrir mucho su boca ?	1	2	3	4
41. ¿Ha tenido la boca seca ?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido la saliva pegajosa ?	1	2	3	4
43. ¿Ha tenido problemas con su sentido del olfato ?	1	2	3	4
44. ¿Ha tenido problemas con su sentido del gusto ?	1	2	3	4
45. ¿Ha tosido ?	1	2	3	4
46. ¿Ha estado ronca ?	1	2	3	4
47. ¿Se ha sentido enferma ?	1	2	3	4
48. ¿Se le ha hecho molesto su aspecto ?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

Durante la semana pasada:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
49. ¿Ha tenido dificultad al comer ?	1	2	3	4
50. ¿Ha tenido dificultad al comer delante de su familia?	1	2	3	4
51. ¿Ha tenido dificultad al comer delante de otras personas ?	1	2	3	4
52. ¿Ha tenido dificultad al disfrutar de sus comidas ?	1	2	3	4
53. ¿Ha tenido dificultad al hablar con otras personas ?	1	2	3	4
54. ¿Ha tenido dificultad al hablar por teléfono ?	1	2	3	4
55. ¿Ha tenido dificultad al relacionarse con su familia?	1	2	3	4
56. ¿Ha tenido dificultad al relacionarse con sus amigos?	1	2	3	4
57. ¿Ha tenido dificultad al salir en público ?	1	2	3	4
58. ¿Ha tenido dificultad al tener contacto físico con su familia o amigos ?	1	2	3	4
59. ¿Ha sentido menos interés en el sexo ?	1	2	3	4
60. ¿Ha disfrutado menos con el sexo ?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:	No	SI
61. ¿Ha tomado medicinas para el dolor ?	1	2
62. ¿Ha tomado algún suplemento nutritivo (excluyendo vitaminas) ?	1	2
63. ¿Ha utilizado un tubo de alimentación ?	1	2
64. ¿Ha perdido peso ?	1	2
65. ¿Ha ganado peso ?	1	2

9.4 Modelo de hoja de información y consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

(Versión 2.0, 20 de febrero de 2018)

TÍTULO DEL PROYECTO:

Impacto del uso de matriz extracelular dérmica en la incidencia de fístula faringocutánea tras laringectomía total

INVESTIGADOR CLÍNICO RESPONSABLE:

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio clínico en el que se le invita a participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, y sin necesidad de dar ninguna explicación o justificación, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que Usted reciba en el futuro.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio que está dirigido a pacientes que, como usted, va a ser intervenido de una laringectomía total.

La laringectomía total es una intervención quirúrgica, en la cual extirpamos completamente la laringe. La laringe se encarga de la producción de la voz y separa la vía aérea (por donde respiramos) de la vía digestiva (por donde comemos). Al retirar la laringe, la vía aérea se comunica con el exterior mediante el traqueostoma, que es permanente. La vía digestiva permanece y se debe reconstruir para evitar que se comunique con el exterior. Si se produce una comunicación de la nueva vía digestiva con el exterior, se produce una fístula faringocutánea. Esta fístula es una complicación de la cirugía, que no suele ser grave pero que alarga el postoperatorio y el momento en el que el paciente puede volver a comer con normalidad (sin el uso de la sonda nasogástrica necesaria las dos primeras semanas tras la cirugía).

El objetivo del estudio es demostrar que el uso de un material adicional, llamado Matriderm®, al reconstruir la vía digestiva, disminuye la frecuencia postoperatoria de fístula faringocutánea.

La malla Matriderm® es usada de forma frecuente en otras intervenciones quirúrgicas como en los quemados para mejorar la cicatrización y multitud de estudios avalan su seguridad y compatibilidad para el uso en cirugía.

Si usted decide participar en el estudio, previa a la cirugía, se le incluirá por azar (por un mecanismo similar al lanzamiento de una moneda) en uno de los dos grupos de intervención, utilización de la matriz Matriderm® o no. La probabilidad de que a usted se le incluya en uno u otro grupo es del 50%.

Para garantizar la calidad del estudio, usted no conocerá si se le ha añadido dicho material en la intervención quirúrgica.

Tras la intervención quirúrgica y durante su estancia hospitalaria se le extraerá una muestra de sangre. Finalmente, tras su alta hospitalaria y transcurridos 3 meses \pm 15 días de dicha intervención, tendrá que acudir al centro para la realización de una visita de seguimiento en la que además de las pruebas de rutina se le realizará otra encuesta de calidad de vida. Estas visitas y está analítica son práctica habitual del tratamiento que usted va a recibir para su enfermedad. Todas las muestras se destruirán cuando se realicen las determinaciones del estudio.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Es posible que, aunque Usted participe en este estudio no se beneficie del mismo. En cualquier caso, ello contribuiría a mejorar la calidad de la asistencia clínica y de la cirugía que habitualmente realizamos. Los posibles riesgos de su participación en el estudio están incluidos en la póliza de Osakidetza.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

En ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. Los resultados del estudio serán publicados en revistas especializadas, sin identificar nunca a los pacientes que se han incluido en el estudio.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Le informamos que no recibirá ninguna remuneración económica por la participación en el estudio.

Si usted tiene alguna duda o requiere cualquier tipo de información no dude en contactar con los teléfonos de los investigadores responsables que se adjuntan en la parte superior del documento.

CONTACTO:

Dr. Mikel Oñate Aguirre

Teléfono: 656744413.

Correo electrónico: mikelonate@gmail.com

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL PROYECTO:

Impacto del uso de matriz extracelular dérmica en la incidencia de fístula faringocutánea tras laringectomía total

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Yo (*Nombre y Apellidos del Paciente*).....con DNI.....declaro que he leído la Hoja de Información al Paciente, de la que se me ha entregado una copia. Se me han explicado las características del estudio, así como los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos. He recibido suficiente información sobre el estudio.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que la información se gestionará de manera anónima.

Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen mis datos como parte de este estudio. Consiento en participar voluntariamente.

Fecha:.....

Firma del Paciente:.....

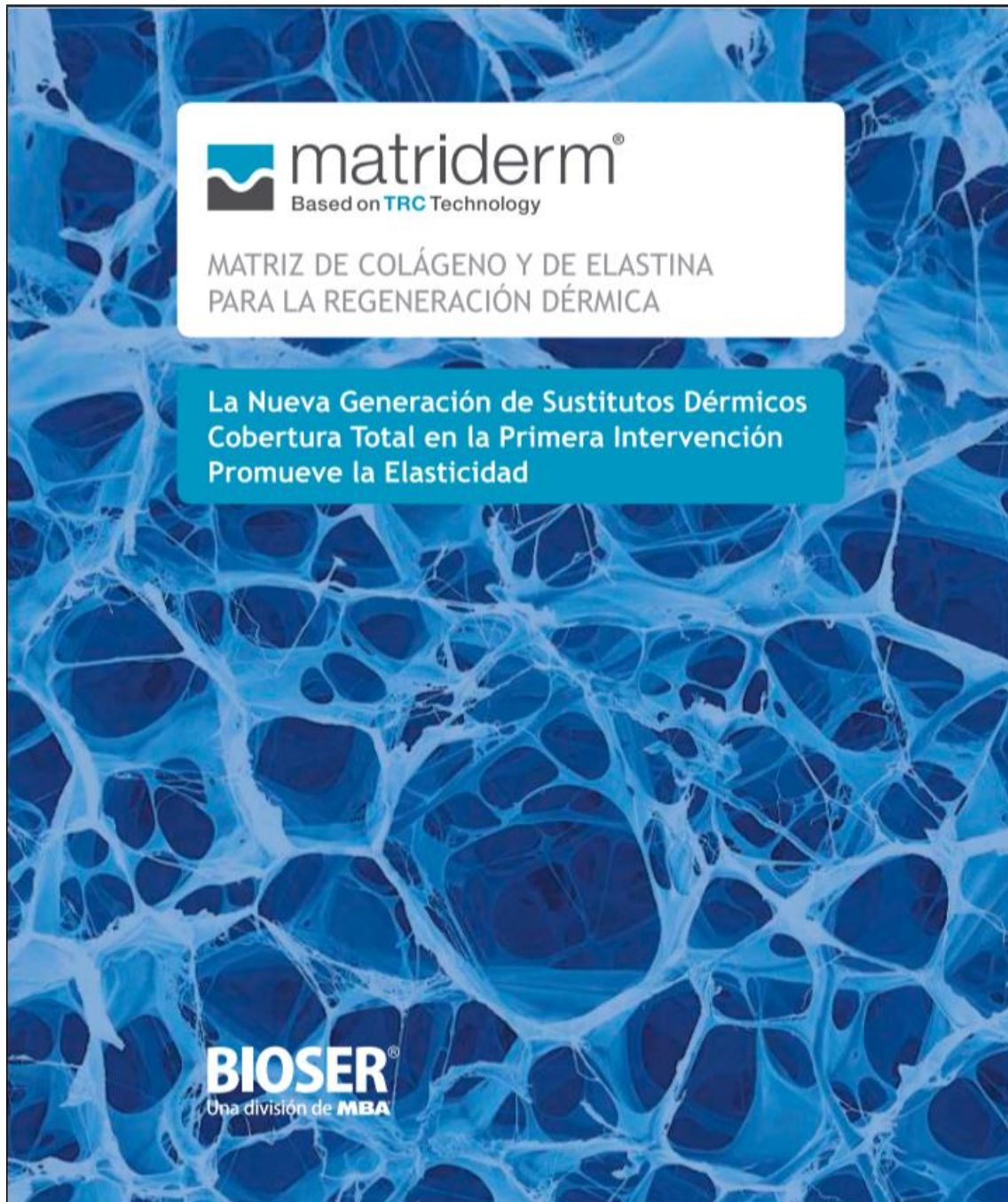
Constato que he explicado las características del estudio y las condiciones de conservación que se aplicarán a los datos conservados.


Nombre del Investigador o la persona designada para proporcionar la información:

Fecha:.....

Firma Investigador:.....

9.5 Ficha técnica de la matriz extracelular dérmica Matriderm®

The image is a promotional graphic for Matriderm. It features a background of a blue, fibrous, mesh-like structure representing the extracellular matrix. In the top right corner, there is a faint image of a person's face. The graphic contains several text elements: a logo for 'matriderm' with a tagline 'Based on TRC Technology', a description of the product as a collagen and elastin matrix for skin regeneration, a key benefit statement in a teal box, and the manufacturer's name 'BIOSER' as a division of 'MBA' at the bottom left.

 **matriderm**[®]
Based on **TRC** Technology

MATRIZ DE COLÁGENO Y DE ELASTINA
PARA LA REGENERACIÓN DÉRMICA

**La Nueva Generación de Sustitutos Dérmicos
Cobertura Total en la Primera Intervención
Promueve la Elasticidad**

BIOSER[®]
Una división de **MBA**



El Poder del Colágeno

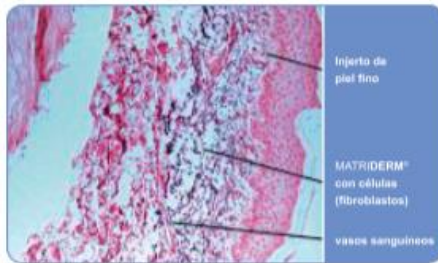


Estructura tridimensional de la matriz de colágeno y elastina MATRIDERM®.

Después de una importante lesión, es crítica una intervención temprana para proporcionar a la herida estructuras de colágeno que aseguren un ambiente óptimo para la curación y cicatrización.

El colágeno es un componente estructural de la piel y juega un papel crucial en mantener su función y propiedades. Sólo el colágeno no desnaturalizado presenta sitios de unión específicos para receptores celulares, lo que hace que sólo fibras de colágeno con una configuración tridimensional adecuada promuevan la migración y proliferación celular de una forma ordenada.

Las lesiones cutáneas profundas van acompañadas de una pérdida de la estructura natural de colágeno, lo que hace que el cuerpo responda de forma descontrolada y originando un tejido cicatrizal ni funcional ni estético.



MATRIDERM® promueve la estructura natural de la piel.

Organizando la cicatrización

- MATRIDERM® es una matriz de colágeno tipo I, III y V y de elastina.
- MATRIDERM® proporciona una estructura que permite que las células dérmicas la colonicen de forma organizada y por tanto se fomente una regeneración dérmica controlada en combinación con injertos de piel finos.
- MATRIDERM® permite la reconstrucción de lesiones cutáneas profundas en una sola intervención quirúrgica.

Integración rápida

Cinco días después de la intervención, un análisis histológico de la zona tratada nos muestra como la matriz ya ha sido colonizada por fibroblastos y ha comenzado el proceso de angiogénesis.

Defecto de espesor total tratado con MATRIDERM® en combinación con un injerto de piel fin cinco días después de la intervención (Kolokythas y col, 2008).

Cobertura de tendón expuesto



- 1 Paciente de 80 años.
- 2 Tendones expuestos, tras escisión de un tumor en dorso de mano.
- 3 Co-morbilidad: fallo de miocardio crónico NYHA III, diabetes, arritmia.

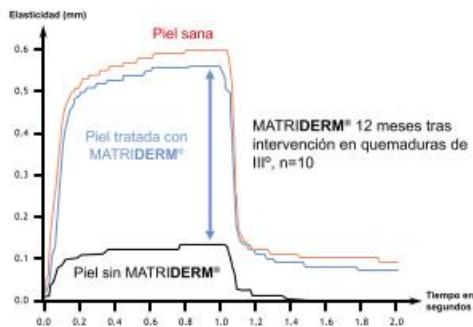
Fuente: Wetzig et al. Dermatology.
DOI: 10.1159/000232387

- 1 Día 0. Herida profunda con exposición de tendón tras escisión de tumor.
- 2 Día 7. Post-op Buen prendimiento del injerto sobre Matriderm.
- 3 6 meses. Post-op Resultados estéticos y cosméticos excelentes.

MATRIDERM® ha sido utilizado desde 2004 en más de 4000 pacientes sin reportarse efectos secundarios*

*desde septiembre de 2004 a julio de 2009.

Determinación de la elasticidad de la piel mediante un cutometer



Fuente: comunicación de Kamolz y col., ISBI Meeting 2008. Montreal.

Resultados a largo plazo



Excelente elasticidad.



Rango de movimiento total.



Principales indicaciones

- Quemaduras: parciales y totales.
- Reconstrucciones.
- Liberación de cicatrices.
- Traumas.
- Defectos congénitos.
- Heridas crónicas.



MATRIDERM® está recomendado para aquellos casos donde se necesite regenerar dermis, y su empleo se hace en combinación con injertos cutáneos autólogos



1 año después de una reconstrucción con MATRIDERM® + injerto de piel fino

Resultados Clínicos

- Regeneración dérmica en un solo paso.
- Mejora de la elasticidad de la nueva piel (Ryssel y col., 2008).
- Recuperación de la funcionalidad.
- Resultados estéticos excelentes.
- Resultados a largo plazo (Haslik col., 2008).
- Los costes en tiempo asociados a la intervención son irrelevantes en comparación con los que suponen otras alternativas.
- Reducimos riesgos en el paciente.
- Rápida rehabilitación de los pacientes.
- Acortamiento de la estancia hospitalaria.

MATRIDERM® permite utilizar injertos finos disminuyendo así la morbilidad de la zona donante



A Intervención en un Solo Paso

A- Quemadura de IIIº en mano derecha.

B- MATRIDERM® + injerto de piel fina en lámina

C- 11 días tras la intervención.



B

D- Un año de seguimiento:

- excelente funcionalidad.
- excelentes resultados estéticos.



C

11 días post-op



D

3 meses post-op

1 año post-op



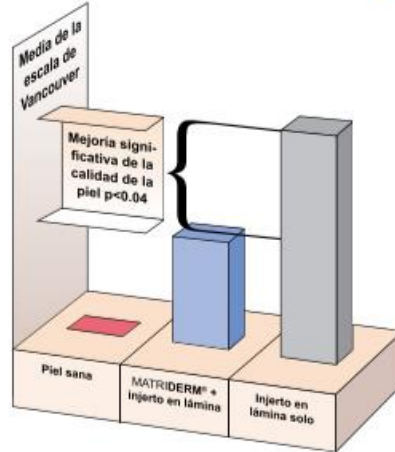
First experiences with the collagen-elastin matrix Matriderm as a dermal substitute in severe burn injuries of the hand. Haslik W, Kamolz LP, Natshschläger G, Andel H, Meissl G, Frey M. Burns. 2007 May; 33(3): 364-8. Epub 2007 Jan 22.



Características

- Matriz de colágeno y elastina para la regeneración dérmica.
- Recomendada para su uso en combinación con injertos de piel en el mismo tiempo quirúrgico.
- Vida media de 5 años.
- Es completamente absorbida en pocas semanas.

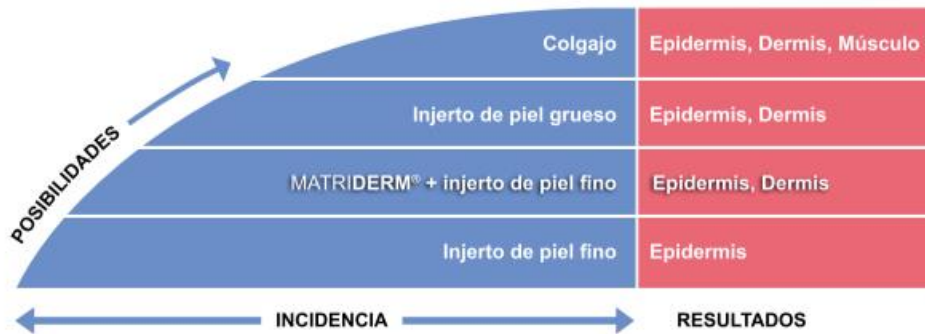
La escala de Vancouver mejorada



Escala de Vancouver aplicada en un estudio clínico de casos de quemaduras 3-4 meses después de ser tratadas con MATRIDERM® en combinación con injertos de piel finos en lámina.

Fuente: (Ryssel y col., 2008)

MATRIDERM® completa las opciones terapéuticas para el tratamiento de defectos cutáneos profundos





Tamaños disponibles

Tamaño	Núm. Ref.
148 x 105 x 1 mm	83403-100
148 x 105 x 2 mm	83401-100
297 x 210 x 1 mm	83500-100
297 x 210 x 2 mm	83400-100
74 x 52 x 1 mm	83404-100

Fabricado por:



BIBLIOGRAFÍA

- B. Leitinger, E. Hohenester. Mammalian collagen receptors. *Matrix biology* 26, 146-155, 2007
- S. Saour, J. Atkins, C.M.J. Healy. Novel method of applying Matriderm and SSG as a composite unit Improving accuracy, speed and adherence to the recipient site. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, Volume 62, Issue 5, e77, 2009
- Lars-Peter Kamolz, Hugo B. Kitzinger, Birgit Karle, Manfred Frey. The treatment of hand burns *BURNS*, Volume 35, Issue 3, 327-337, 2009
- Ryssel H, Gazzykan E, Germann G, Öbilsauer M. The use of Matriderm in early excision and simultaneous autologous skin grafting in burns-A pilot study. *BURNS* 34(1): 93-97, 2008
- L.P. Kamolz, D.B. Lumenta, H. B. Kitzinger, and M. Frey. Tissue engineering for cutaneous wounds: an overview of current standards and possibilities. *European Surgery* 40(1): 19-26, 2008
- Kolokythas P., Aust M. C., Vogt P. M., Paulsen F. Dermal substitute with the Collagen-Elastin Matrix MATRIDERM in Burn Injuries: A Comprehensive review. *HandchirPlastChir* 40: 367-371, 2008
- L.P. Kamolz, W. Haslik, M. Frey. Die Kollagen-Elastin-Matrix Matriderm als Dermisersatz bei Schwere Handverbrennungen. *Plastische Chirurgie* 4: 235-239, 2007
- Haslik W, Kamolz L-P, Nathschläger G, Andel H, Meissl G, Frey M. First experiences with the collagen-elastin matrix Matriderm as a dermal substitute in severe burn injuries of the hand. *BURNS* 33(3): 364-368, 2007
- Kolokythas P, Vogt P-M, Boorboor P, Bund T-R, Spies M. Simultaneous coverage of full thickness burn wounds with Matriderm dermal substitute and split thickness skin grafting. *BURNS* 33(1): Supplement 72, 2007
- van Zuijlen PPM, Lamme E, van Galen MJM, van Marle J, Kreis RW, Middelkoop E: Long term results of a clinical trial on dermal substitution. A light microscopy and Fourier analysis based evaluation; *BURNS* 28: 151-160, 2002
- van Zuijlen PPM, van Trier AJM, Vloemanns JFPM, Groenevelt E, Kreis RW, Middelkoop E: Graft Survival and Effectiveness of Dermal Substitution in Burns and Reconstructive Surgery in a One-Stage Grafting Model; *Plast Reconstr Surg* 106 (3): 615-623, 2000
- W. Haslik, L.-P. Kamolz, F. Manna, M. Hladik, T. Rath, M. Frey Management of full-thickness skin defects in the hand and wrist region: first long-term experiences with the dermal matrix Matriderm®. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, In Press, Available online 30 November 2008
- K.D. Murphy, C. McGoldrick, K. Khan. Bioengineered tissue substitutes in implant extrusion. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, In Press, Available online 29 November 2008
- Alexandra Boyce, Duncan D. Atherton, Raymond Tang, Mohammad Jawad. The use of Matriderm® in the management of an exposed Achilles tendon secondary to a burns injury. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, In Press, Available online 26 March 2009
- With courtesy of E. Dantzer, Toulon, France
- L.-P. Kamolz presented at the ISBI Meeting in Montreal 2008



BIOSER / SEDE CENTRAL
Enrique Martínez 27, 33204 Gijón. España
T: +34 985 195 505 F: +34 985 373 452
info@bioser.eu

BIOSER España y Portugal

BIOSER ANDALUCÍA
Juan Gris 16, 29006 Málaga
T: +34 952 040 300 F: +34 952 316 016

BIOSER CENTRO Y CANARIAS
Ciudad Real 6, 28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid
T: +34 91 434 05 30 F: +34 901 666 510

BIOSER LEVANTE
Alberique 27, Esc. Izq. 1ª, Puerta 3, 46008 Valencia
T: +34 96 382 66 02 F: +34 963 859 856

BIOSER NORESTE
Sardenya 48-52 Bajos, Local 5, 08005 Barcelona
T: +34 93 224 70 25 F: +34 932 213 137

BIOSER NOROESTE
Gran Vía 161, 1ªC, 36210 Vigo
T: +34 986 484 400 F: +34 986 494 804

BIOSER NORTE
Músico Sarasate 2, 4 Bajos, 48014 Bilbao
T: +34 944 396 432 F: +34 944 271 382

BIOSER PORTUGAL
Rua António Pedro 111, 1ºB, 1150 045 Lisboa
T: +351 213 145 140/41 F: +351 213 145 142

02.12 - V14 - 08M001 - DISEÑO Y PRODUCCIÓN POR MBA

www.bioser.eu

 0482

B.036 es

