

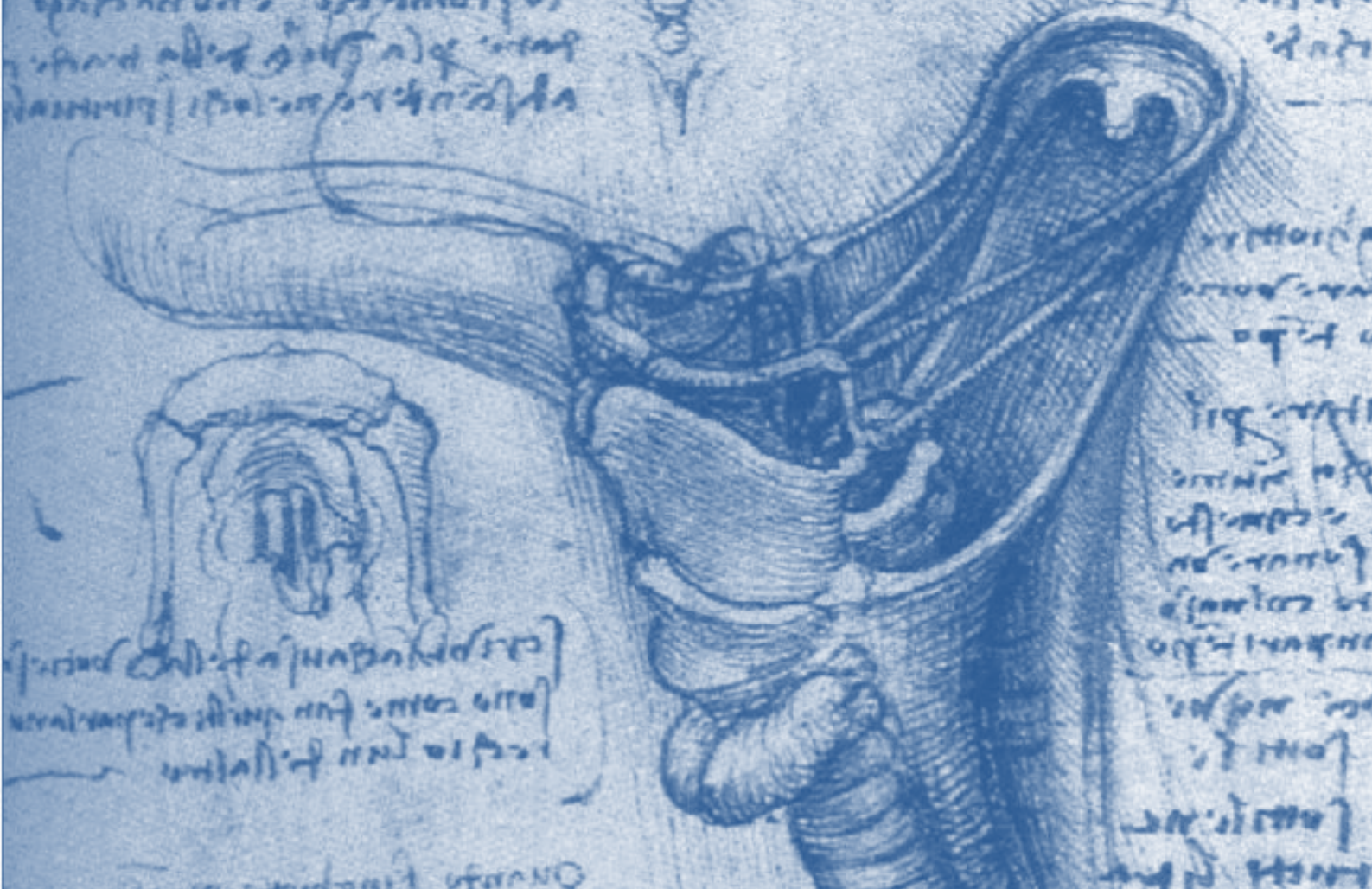


Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



# Factores de riesgo de la aparición de fístulas faringocutáneas tras una laringectomía total

**TESIS DOCTORAL**

Maria Casasayas Plass

Tutor: Xavier León Vintró

Directores: Xavier León Vintró, Beatriz Gómez-Ansón, Jacinto García-Lorenzo

**UAB** Universitat Autònoma  
de Barcelona

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Barcelona, 2021







# Agradecimientos

En especial, agradezco la ayuda de mi director de tesis, el Dr. León, que no solamente me ha ayudado en los ámbitos científicos de mi trabajo, sino que también me ha enseñado a preocuparme por los pacientes. Agradezco su disponibilidad prácticamente absoluta.

También quiero dar las gracias a los directores de mi tesis, Dra. Gómez y Dr. García, ya que me han facilitado el seguimiento y apoyo necesarios para poder terminar este trabajo. Agradezco también a la Dra. Medina, del servicio de Radiodiagnóstico, su ayuda en la selección de las imágenes TC.

En este ámbito, también quiero dar las gracias a Lorena Arribas por su ánimo y ayuda para entender el proceso de análisis usando el programa de morfología, ya que ella se dedica plenamente al estudio de la composición corporal. Y también agradezco a mi amigo e informático Xim Cerdá por ayudarme en mis múltiples dudas cuando empezaba este proceso.

Por supuesto, nada hubiera sido posible sin el soporte del Servicio de ORL del Hospital de Sant Pau encabezado por el Dr. Quer, que ha sido el pilar de mi aprendizaje a nivel médico y personal. En particular, quiero dar las gracias a mi compañera de batallas, Aina Sansa, por su incondicional amistad.

Estoy mil veces agradecida a Uri por la compañía y cariño prestados durante todos estos meses. Él sabe que incluso los que parecemos invencibles nos derrumbamos a menudo. También a mis compañeros de piso, que a pesar de haber cambiado de piso varias veces, siempre estuvieron allí. Finalmente, y no menos importante, agradezco la paciencia y dedicación que han tenido siempre mis padres y mi hermana, especialmente durante el confinamiento, una época en la que me cuidaron como nunca.



La autora del presente trabajo doctoral no tiene conflictos ni intereses financieros relacionados con la publicación.

# Sumario

1.	Introducción .....	11
1.1.	Laringectomía total .....	12
1.2.	Tipo de sutura .....	15
1.3.	Sarcopenia .....	16
1.3.1.	Técnicas diagnósticas de la sarcopenia .....	17
1.3.2.	Tipos de sarcopenia.....	20
1.3.3.	Sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.....	22
1.3.4.	Tomografía Computarizada para el estudio de la sarcopenia en pacientes oncológicos .....	23
2.	Objetivos .....	29
3.	Material y métodos .....	31
3.1.	Consideraciones éticas .....	32
3.2.	Población .....	32
3.3.	Descripción de la cirugía y cuidados postoperatorios.....	34
3.4.	Análisis de resultados.....	38
3.5.	Análisis estadístico .....	40
3.6.	Estudio del tipo de sutura.....	41
3.7.	Estudio de la sarcopenia.....	43
3.7.1.	Clasificación de las variables para el estudio de sarcopenia .....	43
3.7.2.	Mediciones del área de sección muscular (ASM) .....	45
3.7.3.	Análisis de resultados en relación con la sarcopenia.....	52
4.	Resultados.....	55
4.1.	Clasificación preliminar de las variables.....	56
4.2.	Factores de riesgo de fístula faringocutánea.....	56
4.3.	Factores de riesgo de fístula mayor .....	60

4.4.	Estancia hospitalaria.....	63
4.5.	Resultados del análisis según el tipo de sutura .....	64
4.6.	Resultados del análisis según la presencia de sarcopenia.....	69
4.6.1.	Clasificación preliminar de las variables.....	70
4.6.2.	Fístula faringocutánea y sarcopenia .....	73
4.6.3.	Descripción de los pacientes con sarcopenia .....	78
4.6.4.	Supervivencia.....	87
5.	Discusión .....	91
5.1.	Factores de riesgo de fístula faringocutánea.....	92
5.1.1.	Factores relacionados con el tumor y la cirugía .....	92
5.1.2.	Radioterapia .....	96
5.1.3.	Parámetros analíticos.....	98
5.1.4.	Comorbilidades .....	100
5.1.5.	Prótesis fonatoria.....	100
5.2.	Factores de riesgo de fístula mayor .....	100
5.3.	Discusión sobre el tipo de sutura .....	102
5.4.	Discusión sobre la presencia de sarcopenia .....	105
5.4.1.	Prevalencia de sarcopenia.....	105
5.4.2.	Sarcopenia como factor de riesgo de fístulas faringocutáneas .....	110
5.4.3.	Características de los pacientes con sarcopenia.....	112
5.4.4.	Supervivencia.....	115
5.5.	Propuestas de futuro: la Prehabilitación .....	118
5.6.	Limitaciones de nuestro trabajo y futuras líneas de investigación .....	121
6.	Conclusiones .....	123
7.	Bibliografía .....	125





# Listado de abreviaturas

ASA	American Society of Anesthesiologists
ASM	Área de sección muscular
BT	Bioterapia
CEIC	Comité de Ética de la Investigación Clínica
CHAID	Chi-square automatic interaction detection
C3	3ª vértebra cervical
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DS	Desviación estándar
DXA	Absorciometría de doble energía de rayos X
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FFC	Fístula faringocutánea
FFC-M	Fístula faringocutánea mayor
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal (BMI por sus siglas en inglés)
IMME	Índice de masa muscular esquelética
LT	Laringectomía total
LTFP	Laringectomía total con faringectomía parcial
LTFT	Laringectomía total con faringectomía total
L3	3ª vértebra lumbar
OMS	Organización mundial de la salud
PET	Tomografía por emisión de positrones
PM	Pectoral mayor
QT	Quimioterapia
RMN	Resonancia magnética nuclear
RT	Radioterapia
SNG	Sonda nasogástrica
TC	Tomografía computarizada
T12	12 <sup>ava</sup> vértebra torácica
UH	Unidades Hounsfield
y col	y colaboradores



*“Don’t listen to the person who has the answers;  
listen to the person who has the questions”*

Albert Einstein

# 1. Introducción

1.1. Laringectomía total

1.2. Tipo de sutura

1.3. Sarcopenia

1.3.1. Técnicas diagnósticas

1.3.2. Tipos de sarcopenia

1.3.3. Sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

1.3.4. Tomografía computarizada para el estudio de la sarcopenia

## **1. Introducción**

### **1.1. Laringectomía total**

Desde que Billroth realizó la primera laringectomía total (LT) en 1873, esta cirugía, que puede ampliarse con una faringectomía, es un procedimiento quirúrgico para tratar tumores avanzados de laringe e hipofaringe. El tratamiento de estos tumores ha ido cambiando sustancialmente hacia estrategias de preservación de órgano basadas en la quimioterapia y radioterapia. Este cambio de paradigma se inició a raíz de los resultados publicados en el ensayo clínico de los Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group and Radiation Therapy Oncology Group, que demostraron que los tratamientos con quimioterapia de inducción seguida de radioterapia en pacientes con una reducción tumoral adecuada proporcionaban una supervivencia equivalente a la LT primaria para tumores avanzados de la laringe<sup>1</sup>.

La LT es un procedimiento quirúrgico que se puede llevar a cabo como tratamiento inicial en pacientes con tumores de laringe o hipofaringe localmente avanzados, o bien como una técnica de rescate tras la recidiva local del tumor, cuando no se considera posible la realización de técnicas de cirugía parcial.

Si bien la incidencia de cáncer de laringe está disminuyendo en España, especialmente en el caso del sexo masculino, el país sigue contando con un elevado número de pacientes con carcinomas de laringe e hipofaringe<sup>2</sup>. Según los datos procedentes de GLOBOCAN 2012<sup>3</sup>, la estimación de casos incidentes de carcinomas de laringe en España fue de 3.139 casos en hombres y 285 en mujeres. En los hombres supone el 11º tumor en incidencia de aparición. La mortalidad asociada a tumores de laringe ascendió a 1.228 hombres y 92 mujeres en 2016 (INEbase, datos disponibles 2016).

De acuerdo con los resultados de un estudio en el que se analizaron los tratamientos quirúrgicos llevados a cabo en centros españoles entre los años 2006 y 2011, durante este periodo se realizaron un total de 8.071 laringectomías, lo que corresponde a una media de 1.345 laringectomías anuales, tratándose del procedimiento quirúrgico mayor más prevalente entre las cirugías oncológicas de cabeza y cuello<sup>4</sup>.

La aparición de complicaciones tras la realización de una LT implica un impacto significativo en la morbilidad postoperatoria, incrementado los periodos de hospitalización y los costes asociados al procedimiento.

## -Introducción-

Una de las complicaciones en el postoperatorio de una LT es la aparición de una fístula faringocutánea (FFC). Su prevalencia varía mucho entre grupos de trabajo, encontrándose entre el 5%<sup>5</sup> y el 73%<sup>6</sup>. En una revisión realizada por Dedivitis y col<sup>7</sup>, el porcentaje global de aparición de FFC en una población de 5.950 pacientes laringectomizados, de los cuales un 36,4% habían recibido un tratamiento previo con radioterapia, fue del 18,6%. En otra revisión llevada a cabo por Liang y col<sup>8</sup> en la que se incluyeron un total de 2.586 pacientes laringectomizados, se cita una frecuencia global de aparición de fístulas del 15,8%, oscilando entre el 7,4% y el 58,0% dependiendo de la serie analizada. Según una revisión sistemática y metanálisis publicado por Hasan y col<sup>9</sup> en el que se incluyeron pacientes tratados con LT de rescate tras radioterapia o quimio-radioterapia y en la que se analizaron 50 estudios con datos correspondientes a 3.292 pacientes, la incidencia media de fistulización alcanzó el 28,9%, con una gran variabilidad en la frecuencia de aparición de fístulas entre los diferentes estudios. En este mismo trabajo concluyeron que la FFC es la complicación más frecuente tras una LT.

La aparición de una FFC se asocia a estancias hospitalarias más prolongadas<sup>10,11</sup>, el retraso de la reintroducción de la alimentación oral y la rehabilitación vocal<sup>9</sup>, el retraso en el inicio del tratamiento adyuvante y la disminución de la calidad de vida del paciente<sup>8</sup>.

Según Aslier y cols<sup>12</sup>, la presencia de FFC no altera la supervivencia global y la libre de enfermedad a 3 y 5 años respecto a los pacientes sin fístula. En el trabajo de Kim y cols<sup>13</sup> tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia global y la supervivencia específica a 5 años en función de la aparición de FFC.

En la literatura se han publicado diferentes estudios observacionales y metanálisis considerando los factores que pueden predisponer a la aparición de FFCs, aunque la mayoría de ellos incluyen series relativamente pequeñas o estudios multi-institucionales<sup>5,8,14</sup>. De acuerdo con los resultados de una revisión sistemática en la que se agruparon datos de 63 estudios<sup>7</sup>, el promedio de aparición de FFCs en el postoperatorio de una laringectomía fue del 18,5%, siendo factores de riesgo: el tratamiento previo con radioterapia o quimio-radioterapia, los valores de hemoglobina preoperatoria inferiores a 125 g/L, la extensión local avanzada del tumor, su localización a nivel de supraglotis o hipofaringe, o la realización de vaciamentos cervicales.

En conjunto, los principales factores de riesgo identificados en la literatura son: el tratamiento previo con radioterapia<sup>7,8,14-22</sup> o quimio-radioterapia<sup>7,14,16-18,23</sup>, la realización de un vaciamiento ganglionar cervical<sup>7,14,21</sup>, las comorbilidades del paciente (por ejemplo diabetes mellitus<sup>19</sup>,

enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>15</sup> o hepatopatía<sup>19</sup>), los niveles bajos de hemoglobina preoperatoria<sup>7,11,15,16,24</sup> y postoperatoria<sup>8,10,11,16,19,24</sup>, la localización del tumor en la hipofaringe<sup>8,11,14,15,20,21,25</sup> o su tamaño (T3-T4 de la clasificación TNM)<sup>8,15,20</sup>, haber practicado una traqueotomía previa<sup>14</sup> y la realización de una cirugía extensa<sup>11,14,26</sup>. A pesar de que se han identificado numerosos factores de riesgo, actualmente no hay consenso en cuáles de estos factores son los mejores predictores de la aparición de una FFC.

A nivel nacional varios grupos de trabajo han estudiado la incidencia y factores de riesgo de aparición de FFC. La Tabla 1 resume las características de los pacientes y la incidencia de FFCs de diferentes estudios publicados realizados en pacientes del estado español.

**Tabla 1.** Resumen de los resultados obtenidos por diferentes autores españoles en el porcentaje de fístulas en pacientes laringectomizados.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>N</b>	<b>Afectación hipofaringe (%)</b>	<b>Radioterapia previa (%)</b>	<b>Fístula (%)</b>	<b>Comentario</b>
Venegas <sup>27</sup>	1997	100	0%	50%	15%	Las fístulas tras radioterapia previa cuentan con mayor gravedad
Herranz <sup>28</sup>	2000	471	23,9%	0%	21%	Mayor porcentaje de fístulas en las laringectomías ampliadas
Martín-Villares <sup>29</sup>	2006	68	-	0%	21,6%	Mayor porcentaje de fístulas en laringectomías ampliadas y en caso de hipoproteinemia
Esteban <sup>30</sup>	2006	442	16,3%	4.6%	32,8%	Relación de aparición de fístula con consumo de alcohol, laringectomía ampliada y equipo quirúrgico
Iglesias <sup>31</sup>	2011	157	15,2%	0%	8,1%	Relación de aparición de fístula con la técnica de sutura de la hipofaringe
Fernández <sup>32</sup>	2014	70	45,7%	11.4%	48,6%	Relación de aparición de fístula con la afectación ganglionar
Rodrigo <sup>33</sup>	2015	80	0%	0%	27,5%	
Chiesa <sup>34</sup>	2018	20	20%	100%	50%	Relación de aparición de fístula con el uso de colgajo pectoral como refuerzo de la sutura de la hipofaringe

## 1.2. Tipo de sutura

Clásicamente, tras la exéresis de la laringe, se realiza una sutura manual de la mucosa restante de la faringe de forma horizontal o en forma de T. No obstante, a principios de los años 70, Paches y col<sup>35</sup> y Lukyanchenko y Knowles<sup>36</sup> describieron los primeros casos del uso de dispositivos automáticos para la sutura de la faringe en una LT. En el año 2000, Sofferman y Voronetsky<sup>37</sup> y Agrawal y Schuller<sup>38</sup> publicaron las primeras series de resultados, con una descripción detallada de la técnica quirúrgica. Desde entonces, el uso de las técnicas de sutura automática o mecánica durante la LT ha aumentado<sup>10,39-50</sup>.

Existen dos tipos principales de técnicas al realizar la sutura mecánica de la faringe: abierta y cerrada. En la técnica abierta, el dispositivo se usa tras la exéresis convencional de la laringe, es decir, tras exponer el interior de la vía digestiva. En cambio, según la técnica cerrada, el dispositivo se aplica cuando la laringe se encuentra únicamente unida a la faringe por la mucosa. Tras activar el mecanismo, se realiza automáticamente la sutura y la exéresis de la pieza. En algunos casos es difícil mantener la epiglotis suprahióidea fuera de las ramas del dispositivo de sutura. En esos casos, algunos autores proponen un abordaje mixto, que consiste en realizar una apertura pequeña y controlada en la faringe, a nivel de la vallécula<sup>39</sup> o del área interarritenoidea<sup>43</sup>, y facilitar la retracción de la epiglotis. En el apartado de métodos se describen detalladamente estas técnicas.

El uso de una sutura automática permite, comparado con la sutura manual, disminuir el tiempo de cirugía, la ausencia de contaminación del campo quirúrgico con las secreciones endofaríngeas en la técnica cerrada, y la disminución del traumatismo sobre la mucosa.

En cambio, el principal inconveniente de la sutura mecánica es que el tumor no se puede visualizar durante la resección y por lo tanto, no se pueden adaptar los márgenes de resección a las dimensiones y características del tumor. Así pues, se puede comprometer el resultado oncológico si se aplica en casos inapropiados.

Desde el año 2008, en nuestro centro se dispone de dispositivos de sutura automática para el cierre mucoso de la faringe y se ha utilizado, a criterio del cirujano, mediante la técnica cerrada.



### 1.3. Sarcopenia

Diversos factores determinan la masa muscular esquelética de un individuo, como son la altura, la cantidad de tejido adiposo, la raza, los factores genéticos, la actividad física, los niveles hormonales y la dieta<sup>51</sup>. A partir de la cuarta década de vida, se inicia una tendencia natural de pérdida de masa muscular y la velocidad de pérdida se acelera a partir de la séptima década<sup>52</sup>. Este fenómeno fue nombrado “sarcopenia”, del griego “sarkós” que significa “carne”- que no deja de ser músculo-, y “penía” que significa “deficiencia, carencia”<sup>53</sup>. Así pues, originariamente se empleó este término para referirse a la alteración funcional y física relacionada con la fragilidad y envejecimiento de un individuo<sup>54</sup>. La prevalencia de sarcopenia se estima entre el 5 y el 13% para la población de entre 60 y 70 años, y de hasta el 50% en los mayores de 80 años<sup>55</sup>. La masa muscular esquelética y su composición son los factores principales que determinan la función metabólica del músculo, su fuerza y rendimiento físico<sup>51</sup>.

En 2010 el European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definió el concepto de sarcopenia como aquel síndrome caracterizado por la progresiva y generalizada pérdida de masa muscular esquelética y de fuerza, con el riesgo de desarrollar discapacidad física, disminución de la calidad de vida e incluso la muerte<sup>56</sup>. Se propusieron 3 criterios: la disminución de la masa muscular, la disminución de la fuerza muscular y el bajo rendimiento físico. La definición de sarcopenia exigía la documentación del primer criterio y alguno de los otros dos. La razón para requerir al menos dos criterios se basó en que la relación entre la masa muscular y la fuerza no es lineal<sup>57</sup>.

En 2019, se realizó una segunda reunión del EWGSOP<sup>58</sup> donde se redefinió la enfermedad como una alteración progresiva y generalizada del músculo esquelético. Basándose en la revisión de las guías disponibles, se concluyó que la fuerza muscular es mejor predictor de complicaciones que la masa muscular. Por tanto, se consideró la disminución de la fuerza muscular como criterio de probable sarcopenia. El diagnóstico definitivo de sarcopenia se podría confirmar si se documentara la alteración de la cantidad o calidad del tejido muscular. El tercer criterio, el bajo rendimiento físico, se consideró un parámetro de severidad.

La calidad del músculo esquelético es un concepto impreciso que comprende aspectos de anatomía, de composición química y metabólica, y de actividad mecánica<sup>51</sup>. Reinders y col<sup>59</sup> propusieron que las características de la arquitectura micro y macroscópica del tejido muscular definían la calidad del mismo y se relacionaban con la mortalidad. En un estudio prospectivo con 8 años de seguimiento observaron que al aumentar el tejido adiposo intramuscular en una

desviación estándar aumentaba el riesgo de mortalidad en un 23% en hombres y 8% en mujeres [HR = 1,23 (IC 95%: 1,15-1,30) y HR = 1,08 (IC 95%: 1,01-1,16), respectivamente]. La presencia de tejido adiposo intramuscular o intermuscular se denomina mioesteatosis<sup>59</sup>.

Un porcentaje de pacientes oncológicos sufre la aparición de sarcopenia. Los fenómenos patofisiológicos que podrían explicar la sarcopenia en los pacientes oncológicos comprenden: la inflamación, la resistencia a la insulina y la infiltración grasa de las fibras musculares<sup>60</sup>.

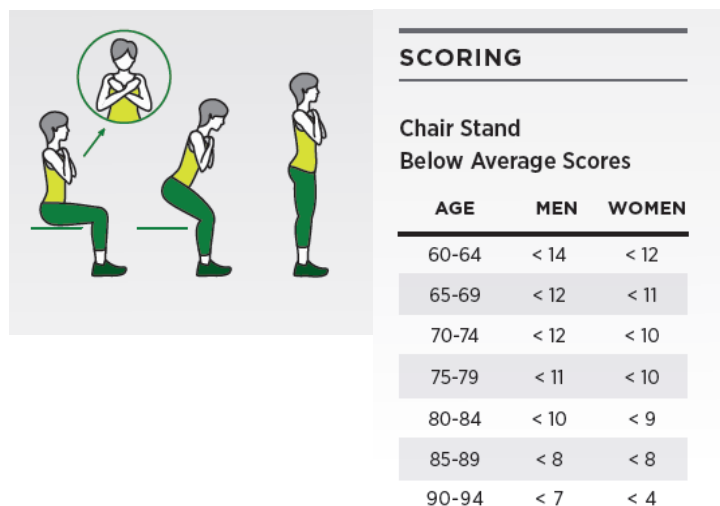
### 1.3.1. Técnicas diagnósticas de la sarcopenia

Se han descrito múltiples técnicas y cuestionarios para definir los criterios propuestos por el EWGSOP. Los que se utilizan actualmente son:

1) Fuerza muscular:

- a. Cuestionarios para detección de casos: SARC-F questionnaire<sup>61</sup>, cuyo nombre corresponde a las siglas en inglés de las 5 pruebas evaluadas: fuerza, asistencia para caminar, capacidad de levantarse de una silla, subir escaleras y frecuencia de caídas. La puntuación máxima son 10 puntos, atribuyendo de 0 a 2 puntos para cada componente. Una puntuación igual o superior a 4 predice la presencia de sarcopenia.
- b. Fuerza de agarre mediante un dinamómetro de mano
- c. Test de levantarse y sentarse en una silla (Chair stand test): evaluación de la fuerza en extremidades inferiores mediante la capacidad de levantarse y sentarse en una silla de tamaño estándar el mayor número de veces posible durante 30 segundos. El ejercicio se realiza con los brazos cruzados sobre el pecho. Se definen unos umbrales en función de la edad y el sexo y, por debajo de estas puntuaciones, el riesgo de caídas aumenta (Figura 1).

**Figura 1.** Representación gráfica y puntuaciones del test de levantarse y sentarse en una silla. Obtenido del documento creado por el “Center for Disease Control and Prevention” y “Stopping Elderly Accidents, Deaths & Injuries”, para el asesoramiento en la detección de pacientes con riesgo de caídas. Disponible en: [www.cdc.gov/steady](http://www.cdc.gov/steady)



A below average score indicates a risk for falls.

2) Cantidad o calidad de la masa muscular:

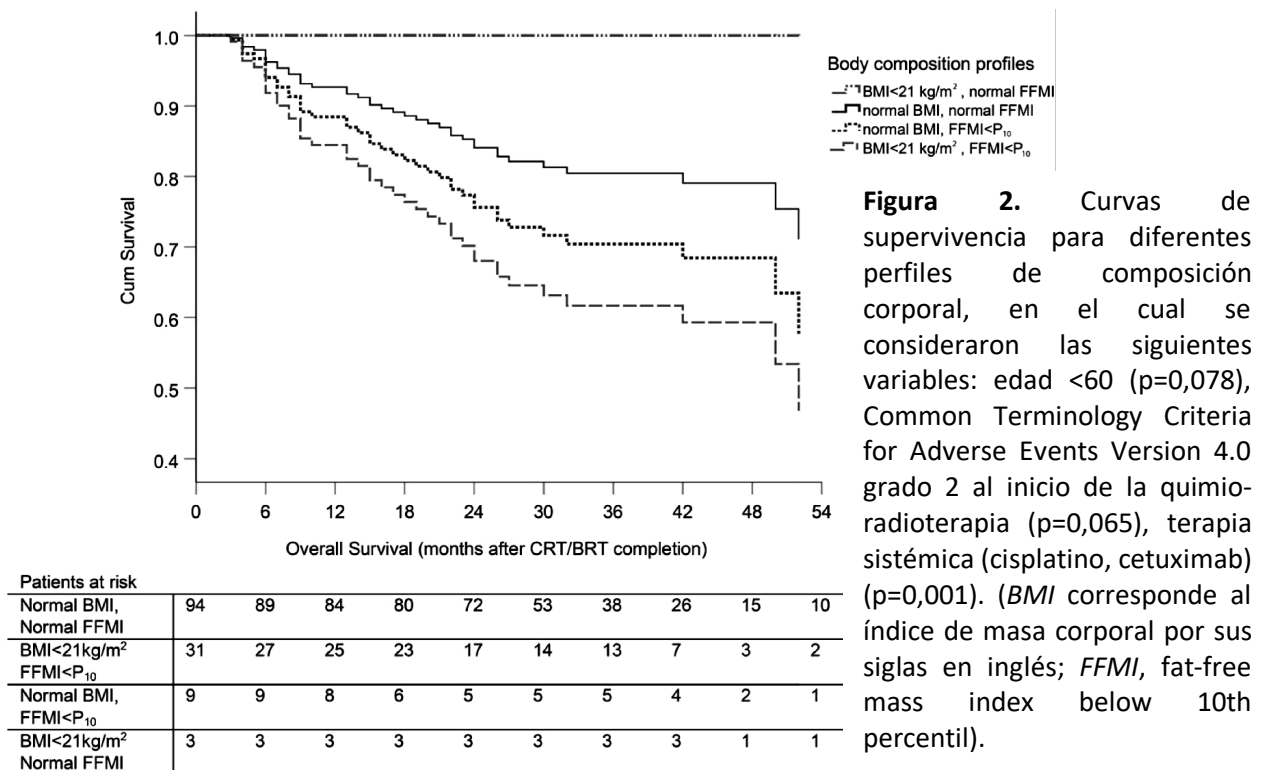
- a. Densitometría muscular de cuerpo entero [absorciometría de doble energía de rayos X (DXA)]: determina la composición corporal considerando el tejido muscular, la grasa y el hueso<sup>62</sup> y se basa en la absorción variable de los rayos X por los diferentes componentes.
- b. Predicción de la masa muscular corporal o únicamente de extremidades mediante el análisis de impedanciometría bioeléctrica. La impedanciometría se basa en la diferencia de resistencia que presentan los tejidos al paso de corriente alterna débil. Los tejidos blandos ricos en fluidos y electrolitos, especialmente el tejido muscular esquelético, son altamente conductivos, comparados con los tejidos poco hidratados como el hueso<sup>51</sup>. Así pues, el método se ve afectado por el estado de hidratación, la distribución de la grasa en el cuerpo y por el contenido de glucógeno hidratado en el músculo<sup>62</sup>.
- c. Área de sección muscular (ASM) calculada por Tomografía Computarizada (TC) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Godfrey Hounsfield en 1975 introdujo el primer escáner por TC en Londres. Ésta herramienta permitió la primera cuantificación precisa de la masa muscular corporal de un humano vivo<sup>63,64</sup>. La RMN también permite la cuantificación de la masa muscular sin la irradiación que conlleva la TC.

3) Rendimiento físico:

- a. “Short Physical Performance Battery” o Test de Guralnik: Consiste en la realización de tres pruebas: equilibrio (en tres posiciones: pies juntos, semi-tándem y tándem), velocidad de la marcha y capacidad de levantarse y sentarse cinco veces<sup>65</sup>.
- b. Test de velocidad de la marcha (“Gait Speed”): Se cronometra el tiempo que tarda una persona en caminar una distancia de cuatro, seis u ocho metros “a velocidad normal, confortable”. El punto de corte más utilizado se sitúa en 0,8 m/seg.
- c. Prueba cronometrada de “levántese y ande” (“Timed Up & Go test”): El paciente debe estar sentado en una silla con la espalda bien apoyada en el respaldo. Puede utilizar las ayudas técnicas que usa habitualmente (bastón, por ejemplo). Se le pide que se levante de la silla, a ser posible sin apoyar los brazos, que camine 3 metros, gire, regrese a la silla y se siente nuevamente. Se suele considerar que es correcto si lo realiza en 10 segundos o menos; cuando es igual o mayor de 20 segundos se considera que la persona tiene un elevado riesgo de caídas, siendo éste el dintel más habitual para detectar la fragilidad.

Otros parámetros que definen la composición corporal

El índice de masa corporal (IMC) ha sido propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el parámetro más útil para la medida del sobrepeso y la obesidad poblacional en adultos<sup>66</sup>. Se define como la relación entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la altura en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) y se clasifica en rangos. El bajo peso corresponde a un IMC inferior a  $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ . El normopeso comprende un IMC entre  $18,5$  y  $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Un IMC entre  $25,0$  y  $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  se considera sobrepeso, entre  $30,0$  y  $34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  obesidad clase I, entre  $35,0$  y  $39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  obesidad clase II y si es mayor o igual a  $40,0 \text{ kg}/\text{m}^2$  corresponde a obesidad clase III<sup>66</sup>. No obstante, el IMC tiene en cuenta la masa corporal total y no la composición ni la distribución de sus componentes. Para ejemplificar este efecto, Willemsen y cols<sup>67</sup> agruparon 137 pacientes con carcinoma avanzado de cabeza y cuello según su IMC y la masa muscular medida mediante impedanciometría. En la Figura 2, que corresponde a su trabajo, se muestra como un IMC bajo no necesariamente implica que el paciente esté malnutrido ni que la supervivencia disminuya, ya que el grupo con bajo IMC y masa muscular normal presentó los mejores resultados. Además, en cuanto a la supervivencia, se observaron diferencias entre los dos grupos con IMC normal: los que presentaban disminución de la masa muscular tenían peor supervivencia que los que no la presentaban.



**Figura 2.** Curvas de supervivencia para diferentes perfiles de composición corporal, en el cual se consideraron las siguientes variables: edad <60 ( $p=0,078$ ), Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 grado 2 al inicio de la quimio-radioterapia ( $p=0,065$ ), terapia sistémica (cisplatino, cetuximab) ( $p=0,001$ ). (BMI corresponde al índice de masa corporal por sus siglas en inglés; FFMI, fat-free mass index below 10th percentil).

Obtenido de: Willemsen ACH, Hoeben A, Lalisang RI, Van Helvoort A, Wesseling FWR, Hoebbers F, Baijens LWJ, Schols AMWJ. Disease-induced and treatment-induced alterations in body composition in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020 Feb;11(1):145-159. doi: 10.1002/jcsm.12487. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31536685<sup>67</sup>

Caquexia no es sinónimo de sarcopenia, sino que se define como un síndrome metabólico complejo y multifactorial basado en la pérdida de más de un 5% del peso durante 12 meses<sup>68</sup>. Su patofisiología se caracteriza por un balance energético negativo causado por la reducción de la ingesta y el aumento del catabolismo proteico. La caquexia puede ser la causa subyacente de la sarcopenia<sup>69</sup>.

En oncología, se puede definir la malnutrición como la alteración nutricional subaguda o crónica asociada al proceso inflamatorio tumoral y al déficit de ingesta. Ésta altera la composición corporal provocando una pérdida de peso; ya sea disminuyendo la masa muscular y/o la masa grasa. Como consecuencias puede dar lugar a la disfunción de algún órgano, con déficits inmunes, musculares y cognitivos<sup>70</sup>.

### 1.3.2. Tipos de sarcopenia

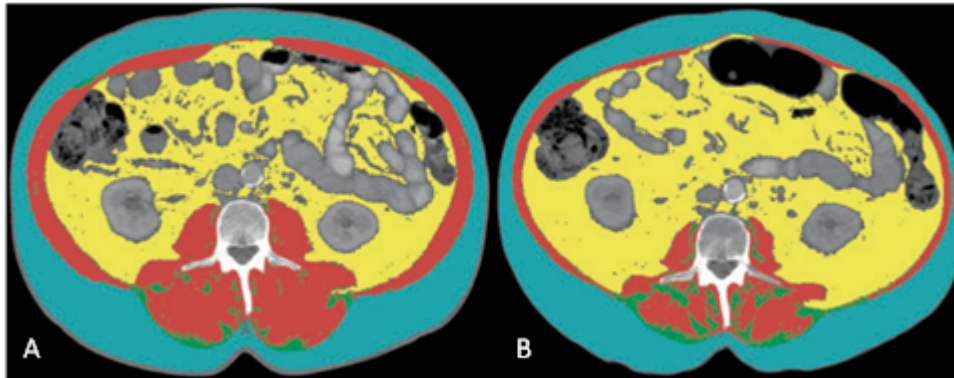
La sarcopenia puede considerarse aguda durante los primeros 6 meses y crónica a partir de esta fecha.

En algunos pacientes la sarcopenia puede deberse al envejecimiento, llamándose sarcopenia primaria, siempre y cuando no exista ninguna otra causa específica. La mayor parte de los casos de sarcopenia, en cambio, son secundarios a múltiples factores entre los que destacan: enfermedades relacionadas con procesos inflamatorios como la artritis, las neoplasias o el fallo orgánico; o bien el sedentarismo e inactividad física y la malnutrición, ya sea por desnutrición, anorexia, malabsorción u obesidad.

Por otro lado, la obesidad es una enfermedad cada día más frecuente, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo<sup>66</sup>. Se ha observado que personas con la misma altura y peso, y por lo tanto el mismo IMC pueden presentar distintos porcentajes de masa muscular y tejido adiposo<sup>71</sup>. Además, cuando los pacientes con cáncer cambian de peso no ganan o pierden masa grasa y muscular necesariamente en la misma proporción, es decir, pueden perder musculatura y ganar grasa. La Figura 3 obtenida del trabajo de Baracos y Arribas<sup>71</sup>, muestra los cambios en una misma paciente afecta de un cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio IV. Las imágenes TC fueron tomadas con un intervalo de 10 meses de separación y corresponden a un mismo peso y altura, y por lo tanto a un mismo IMC. En la primera imagen (A) la paciente era musculosa (área muscular=172,5 cm<sup>2</sup>, área grasa 452 cm<sup>2</sup>) y en la segunda imagen (B) la paciente presentaba sarcopenia (área muscular=86,7 cm<sup>2</sup>, área grasa 506 cm<sup>2</sup>)<sup>71</sup>. En este contexto, se ha

## -Introducción-

descrito un fenotipo corporal llamado obesidad sarcopénica que consiste en la presencia simultánea de masa muscular disminuida y obesidad<sup>64,72</sup>. Así pues, la reducción de masa muscular esquelética puede presentarse enmascarada por la presencia de exceso de grasa. En consecuencia, el diagnóstico de obesidad sarcopénica no se puede realizar mediante el IMC ya que no nos aporta información suficiente<sup>51</sup>.



**Figura 3.** Imágenes que muestran la distribución de la masa muscular y grasa en una misma paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas, estadio IV. Las imágenes de tomografía computarizada fueron tomadas con un intervalo de 10 meses y el índice de masa corporal en ambos momentos era de 30,7 kg/m<sup>2</sup>. En la primera imagen (A), la paciente presenta un área muscular de 172,5 cm<sup>2</sup>, y un área grasa de 452 cm<sup>2</sup> mientras que en la segunda imagen (B) la paciente presenta sarcopenia (área muscular= 86,7 cm<sup>2</sup> y área grasa 506 cm<sup>2</sup>).

Obtenido de: Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol.* 2018 Feb 1;29(suppl\_2):ii1-ii9. doi: 10.1093/annonc/mdx810. PMID: 29506228<sup>71</sup>.

La obesidad sarcopénica se ha asociado al empeoramiento del estado funcional y al aumento de mortalidad en pacientes con cáncer<sup>73</sup>, ya que combina los riesgos de la sarcopenia y la obesidad. El grupo de Prado<sup>73</sup> estudiaron pacientes oncológicos de pulmón y tracto gastrointestinal y observaron una supervivencia media de 21,6 meses (rango 16,9-26,3 meses) en los pacientes obesos sin sarcopenia respecto a 11,3 meses (rango 7,4-15,2 meses) en los pacientes obesos con sarcopenia.



### 1.3.3. Sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello presentan frecuentemente pérdida de peso por las características metabólicas del propio cáncer, así como por su localización a nivel de la vía aéreo-digestiva y las importantes secuelas o toxicidades producidas por sus tratamientos. Las últimas incluyen síntomas como la mucositis, xerostomía, disfagia, disnea y náuseas o vómitos<sup>74</sup>. Incluso en ausencia de estos síntomas, los pacientes pueden presentar malnutrición secundaria a su estilo de vida, hábitos tóxicos u otras comorbilidades. La prevalencia de sarcopenia en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello varía en un rango amplio según los autores, del 6%<sup>75</sup> al 77%<sup>76</sup>.

El estado nutricional y la sarcopenia pueden impactar en el desarrollo y resultados de los tratamientos del cáncer, incluyendo la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia<sup>1</sup>. Caburet y cols<sup>60</sup> observaron unas tasas de malnutrición del 54% según el índice de riesgo nutricional ( $1,519 \times \text{albuminemia} + (\text{peso actual}/\text{peso habitual}) \times 100$ ) en los pacientes operados con cirugía mayor por tumores de cabeza y cuello. Tanto los pacientes malnutridos como los que presentaron sarcopenia tenían mayor riesgo de complicaciones postoperatorias (62% vs 17%,  $p < 0,001$ ; 56% vs 22%,  $p < 0,01$ ; respectivamente).

Las técnicas que evalúan el rendimiento físico y los cuestionarios son fundamentales pero a menudo resultan largos y tediosos para los pacientes y los profesionales. Además, muchas veces en las consultas no se dispone de suficiente tiempo para realizarlos con la dedicación que requieren. Por este motivo, pocos artículos comprenden el estudio de la sarcopenia evaluando tanto la masa como la fuerza muscular. Es el caso del trabajo de Chargini y cols<sup>69</sup>, en el que estudiaron pacientes ancianos que acudieron a una consulta de geriatría tras el diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello. En esa consulta se evaluó la fuerza muscular mediante un dinamómetro de mano y el test de la velocidad de la marcha. La conclusión del artículo determina que la sarcopenia, entendida como la combinación de pérdida de masa y función muscular, disminuye la supervivencia total en pacientes ancianos con cáncer de cabeza y cuello (12 meses en pacientes sarcopénicos vs 13 meses en los no sarcopénicos,  $p < 0,05$ ). En cambio, tanto la masa muscular como la fuerza no fueron factores determinantes estudiados por separado.

De las múltiples técnicas previamente descritas para la evaluación de la composición corporal y, por tanto, para la detección de sarcopenia, se ha propuesto la TC como herramienta útil para su medición en pacientes oncológicos, ya que forma parte del estudio habitual para el estadiaje del

-Introducción-

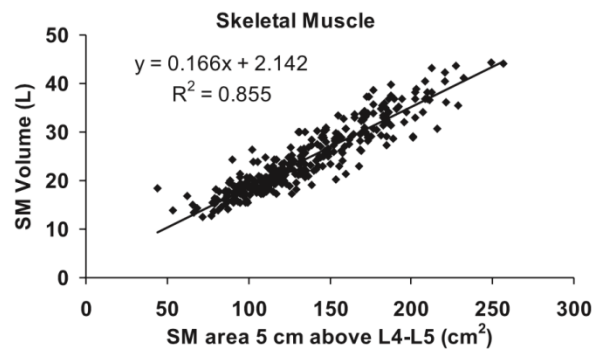
tumor. La RMN también se considera un *gold standard* para esta evaluación pero, a diferencia del TC, no se realiza rutinariamente en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

#### 1.3.4. Tomografía Computarizada para el estudio de la sarcopenia en pacientes oncológicos

Como se ha mencionado previamente, las imágenes de TC permiten medir la composición corporal a través de la cuantificación de los distintos tipos de tejidos con importante precisión, diferenciando los tejidos en base a su absorción de rayos X. Los principios básicos del análisis fotográfico consisten en que cada imagen bidimensional visualizada en un monitor está compuesta por múltiples cuadrados llamados píxeles y que, cuantos más píxeles tenga una imagen, mayor resolución espacial tendrá. Una matriz es la cuadrícula que forman estos píxeles en el plano de adquisición de la imagen. Para las imágenes de TC, a cada píxel se le atribuye un valor dentro de la escala de grises según un coeficiente de atenuación graduado por las Unidades Hounsfield (UH), que refleja la absorción de rayos X. El agua destilada se define internacionalmente como 0 UH y el aire -1000 UH. El hueso corresponde a valores mayores de 150 UH, el músculo esquelético se encuentra entre -29 y 150 UH y el tejido adiposo entre -190 y -30 UH<sup>77</sup>.

A nivel molecular, cada componente tisular tiene una densidad concreta y por lo tanto determinará el coeficiente de atenuación de cada píxel en el tejido en concreto. Por ejemplo, la musculatura está compuesta por proteínas, moléculas de agua, electrolitos, lípidos y otros componentes en menor proporción. Un tejido muscular infiltrado de lípidos o fluidos tendrá un valor de UH menor que el de la musculatura normal, mientras que por el contrario, un valor de UH elevado en el músculo indica una menor cantidad de tejido adiposo y una mayor calidad muscular<sup>51</sup>.

El equipo de Shen y cols<sup>78</sup> objetivaron muy buena correlación entre la masa muscular determinada en imágenes axiales a nivel de la 3ª vértebra lumbar (L3) y el volumen muscular total medido a partir de imágenes de RMN corporal (Figura 4). Para ello utilizaron una fórmula que tenía en consideración el ASM de cada imagen de RMN, el intervalo, el grosor y el número de cortes, puesto que las imágenes de RMN no son contiguas. Desde entonces, el área muscular a nivel de L3 se ha utilizado como nivel de referencia para el estudio de la sarcopenia. Mourtzakis y cols<sup>64</sup> validaron esta correlación en pacientes con cáncer.



**Figura 4.** Relación entre el volumen total de masa muscular esquelética medido en múltiples cortes seriados de resonancia magnética (SM, skeletal muscle)-eje vertical- y el área de músculo esquelético 5 cm por encima del espacio intervertebral L4-L5 –eje horizontal-.

Obtenido de: Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, Heymsfield SB, Heshka S. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Dec;97(6):2333-8. doi: 10.1152/jappphysiol.00744.2004. Epub 2004 Aug 13. PMID: 15310748<sup>78</sup>.

Adicionalmente, a partir del área muscular en una imagen bidimensional, se estableció que se podía extrapolar una medida de masa muscular total llamada índice de masa muscular esquelética (IMME), normalizando cada valor por el cuadrado de la altura del individuo. Esta práctica se realiza desde que se publicaron los resultados de Baumgartner y cols<sup>79</sup>, que estudiaron la correlación entre el área de masa muscular en las extremidades y el valor de referencia de masa muscular de todo el cuerpo obtenido por absorciometría de doble energía de rayos X. Estos investigadores observaron que al dividir el área de masa muscular entre el cuadrado de la altura en metros se minimizaba el sesgo relacionado con la edad, el sexo y la raza<sup>79</sup>.

No obstante, los pacientes afectos de tumores de cabeza y cuello no disponen, habitualmente, de un TC abdominal para poder realizar determinaciones de masa muscular a nivel de L3 según el método de Shen y cols. Por el contrario, en la mayoría de ellos se obtiene un TC de cuello que, en muchos casos, se complementa con un TC de tórax. Con el objetivo de evitar la radiación innecesaria inherente a obtener imágenes de L3 adicionales en estos pacientes, el grupo de Swartz y col<sup>80</sup> estudió la posibilidad de estimar la masa muscular a partir del ASM en una imagen axial obtenida a nivel de la vértebra C3. La técnica que describieron se encuentra ampliamente detallada en el capítulo de Material y Métodos, pero en esencia consiste en determinar el área muscular de ambos esternocleidomastoideos y de la musculatura paravertebral en la imagen axial de TC. Se utiliza una imagen obtenida a nivel de C3 dado que las imágenes más craneales incluyen

## -Introducción-

la musculatura de la lengua y las más caudales incluyen los músculos escalenos<sup>81</sup>. El sumatorio de las áreas de los dos grupos musculares (esternocleidomastoideo y paravertebral) se correlacionó con las áreas de masa muscular a nivel de L3, observando una correlación significativa y pudiendo extraer varias fórmulas de predicción según el estudio<sup>80,82</sup>, incluyendo variables como la edad, peso y sexo.

Fórmula de conversión a área de sección en L3 simplificada, según Swartz<sup>80</sup>

$$\text{Área de sección en L3 (cm}^2\text{)} = 24,078 + 2,789 * \text{área de sección en C3 (cm}^2\text{)}$$

Fórmula de conversión a área de sección en L3 corregida, según Swartz<sup>80</sup>

$$\text{Área de sección en L3 (cm}^2\text{)} = 27,304 + 1,363 * \text{área de sección en C3 (cm}^2\text{)} \\ - 0,671 * \text{Edad (años)} + 0,640 * \text{Peso (Kg)} + 26,442 * \text{Sexo}$$

Fórmula de conversión a área de sección en L3, según Jung<sup>75</sup>

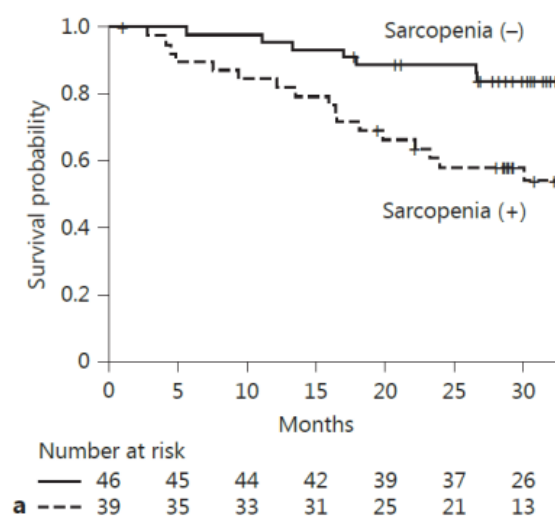
$$\text{Área de sección en L3 (cm}^2\text{)} = 81,059 + 0,874 * \text{área de sección en C3 (cm}^2\text{)} \\ - 0,257 * \text{Edad (años)} + 0,956 * \text{Peso (Kg)} - 8,127 * \text{Sexo} \\ (\text{Sexo} = 1 \text{ para mujeres, } 2 \text{ para hombres)}$$

La robustez de esta metodología de trabajo, que incluye la selección de una imagen correspondiente a nivel de C3 y la determinación del área muscular delineada, fue analizada en 2019, hallándose un acuerdo excelente entre observadores<sup>83</sup>.

No existe hoy en día un punto de corte definido para evaluar el IMME y definir así la sarcopenia en pacientes oncológicos<sup>81</sup>. En el estudio de Prado y cols<sup>73</sup> obtuvieron mediante estratificación unos puntos de corte para el IMME en función de la mortalidad. Se consideró que un IMME en L3 corregido por la altura se asociaba a mayor mortalidad si era inferior a 52,4 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> en los hombres y 38,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> en las mujeres. Wendrich y col<sup>84</sup>, en cambio, observaron resultados parecidos en ambos sexos y consideraron un punto de corte común de 43,2 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> para el diagnóstico de sarcopenia. Este umbral se obtuvo a partir del estudio de complicaciones durante la quimioterapia.

A partir de la correlación entre la masa en C3 y L3, múltiples grupos de trabajo han estudiado la sarcopenia como factor de riesgo de varias complicaciones y resultados en términos de supervivencia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

De hecho, varios autores<sup>75,85,86</sup> han demostrado que los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello que presentaban sarcopenia antes o después del tratamiento tenían mayor riesgo de recurrencia y muerte. (Figura 5)

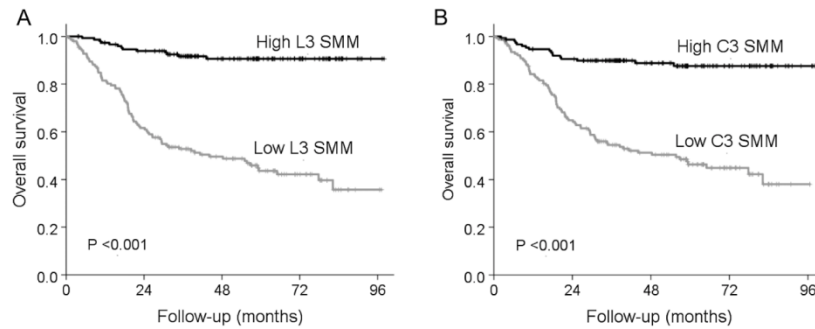


**Figura 5.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función de la presencia de sarcopenia medida en la 3ª vértebra lumbar y calculando el índice de masa muscular esquelética. Los puntos de corte establecidos fueron: <46,7 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> en hombres y <30,3 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> en mujeres.

Obtenido de: Nishikawa D, Hanai N, Suzuki H, Koide Y, Beppu S, Hasegawa Y. The Impact of Skeletal Muscle Depletion on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2018;80(1):1-9. doi: 10.1159/000485515. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29393251<sup>85</sup>.

Por ejemplo, Jung y cols<sup>82</sup> estudiaron la masa muscular a nivel de C3 y L3 en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y observaron que los pacientes con elevada masa muscular tanto en L3 como en C3 tenían una supervivencia global mayor que los pacientes con valores bajos (los puntos de corte utilizados fueron 56,3 cm<sup>2</sup> para C3 y 174,5 cm<sup>2</sup> para L3) (Figura 6)

## -Introducción-



**Figura 6.** Curvas de Kaplan-Meier que comparan la supervivencia global según los puntos de corte del área de masa muscular en L3 (174,5 cm<sup>2</sup>, A) y en C3 (56,3 cm<sup>2</sup>, B). Test de Log-rank,  $p < 0,001$ .

Obtenido de: Jung AR, Roh JL, Kim JS, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Efficacy of head and neck computed tomography for skeletal muscle mass estimation in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2019 Aug;95:95-99. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.009. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31345401<sup>82</sup>.

En consonancia con estos resultados, Grossberg y cols<sup>87</sup> constataron que los pacientes con baja masa muscular previa o posterior al tratamiento con radioterapia tenían peor supervivencia global tras finalizarla. Por otra parte, Wendrich y col<sup>84</sup> observaron que los pacientes con baja masa muscular esquelética tenían 3 veces más riesgo de toxicidad quimioterápica basada en platinos, y con ello menor supervivencia (media de 36,6 meses en los pacientes que presentaron toxicidad vs 54,2 meses en los que no la presentaron;  $p=0,038$ ). Otros estudios han demostrado que la sarcopenia aumenta la toxicidad a la quimio-radioterapia en pacientes afectados de tumores de cabeza y cuello<sup>88-90</sup>, por lo que coinciden en considerar la sarcopenia como el parámetro a utilizar a la hora de ajustar los tratamientos quimioterápicos, en vez del área de superficie corporal, que es la fórmula que se usa actualmente. El grupo de Willemsen<sup>67</sup> también observó que los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello que presentaban disminución de la masa muscular libre de grasa medida mediante impedanciometría bioeléctrica mostraban peor supervivencia global, mayor toxicidad a la quimio-radioterapia y menor tolerancia a la misma. También demostraron que los pacientes tributarios de bio-radioterapia con Cetuximab presentaban tasas mayores de masa muscular inferior al percentil 10 en comparación con los que recibían quimioterapia con platinos<sup>67</sup>. Este hecho pone en evidencia que los pacientes no candidatos o “unfit” para la administración de cisplatino, en definitiva los pacientes con más comorbilidades, tienden a presentar mayor tasa de sarcopenia. No obstante, Huiskamp y col<sup>91</sup> no observaron esta relación en los pacientes tratados con Cetuximab y radioterapia concomitantes.







*“No hay ningún viento favorable  
para el que no sabe a qué puerto se dirige”*

Arthur Schopenhauer

## 2. Objetivos

Los objetivos del presente estudio son:

1. Determinar los factores de riesgo que condicionan la aparición de fístulas faringocutáneas durante el postoperatorio de una LT en nuestro centro; teniendo en cuenta variables relacionadas con el paciente, el tumor y la cirugía realizada.
2. Proponer una clasificación de las fístulas faringocutáneas basada en su severidad clínica.
3. Analizar la influencia de los distintos tipos de sutura en la aparición de fístulas faringocutáneas y en los resultados de supervivencia oncológica.
4. Estudiar la prevalencia de sarcopenia a partir del análisis del área de sección muscular en una imagen axial de tomografía computarizada obtenida a nivel de la vértebra C3.
5. Evaluar la sarcopenia como factor de riesgo independiente para la aparición de fístulas faringocutáneas en el postoperatorio de una LT.



*"Science is simply the word we use to describe a method of organizing our curiosity"*

Tim Minchin

## 3. Material y métodos

3.1. Consideraciones éticas

3.2. Población

3.3. Descripción de la cirugía y cuidados postoperatorios

3.4. Análisis de resultados

3.5. Análisis estadístico

3.6. Estudio del tipo de sutura

3.7. Estudio de la sarcopenia

3.7.1. Clasificación de las variables

3.7.2. Mediciones del área de sección muscular

3.7.3. Análisis de resultados en relación con la sarcopenia

### 3. Material y métodos

#### 3.1. Consideraciones éticas

Este trabajo consiste en la revisión retrospectiva de pacientes operados de LT en nuestro centro. Los datos correspondientes a la anamnesis, las pruebas de imagen, y el resto de pruebas complementarias (analíticas) se tomaron como rutina durante estudio diagnóstico previo a la cirugía y el postoperatorio. La conducta a seguir en estos pacientes no fue modificada con fines didácticos ni científicos relacionados con este trabajo. Todos los pacientes que padecían un tumor de cabeza y cuello fueron evaluados en la Unidad Funcional de Cabeza y Cuello del Hospital de Sant Pau, donde se decidieron las recomendaciones terapéuticas adecuadas para cada caso de acuerdo a los protocolos de tratamiento institucionales.

La realización del estudio fue evaluada y autorizada por parte del Comité de Ética de la Investigación Clínica (CEIC) del Hospital de Sant Pau (Expediente: 19/126 (OBS)). Dada la naturaleza retrospectiva del estudio se solicitó la exención de consentimiento informado de los pacientes incluidos en el estudio, que fue autorizada por el CEIC.

#### 3.2. Población

Este trabajo se realizó a partir de la revisión retrospectiva de todas las LTs realizadas de forma consecutiva en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre los años 2000 y 2019.

Se incluyeron en el estudio los pacientes tratados mediante LT simple, LT con faringectomía parcial (LTFP) y LT con faringectomía total (LTFT). Un total de 447 cirugías se realizaron durante el tiempo de estudio. Se excluyeron todos los pacientes cuya LT se asoció a esofagectomía o glosectomía total (n=13 pacientes). El estudio finalmente se realizó en base a un total de 434 pacientes. Todos los procedimientos fueron llevados a cabo por un equipo de cuatro cirujanos del hospital.

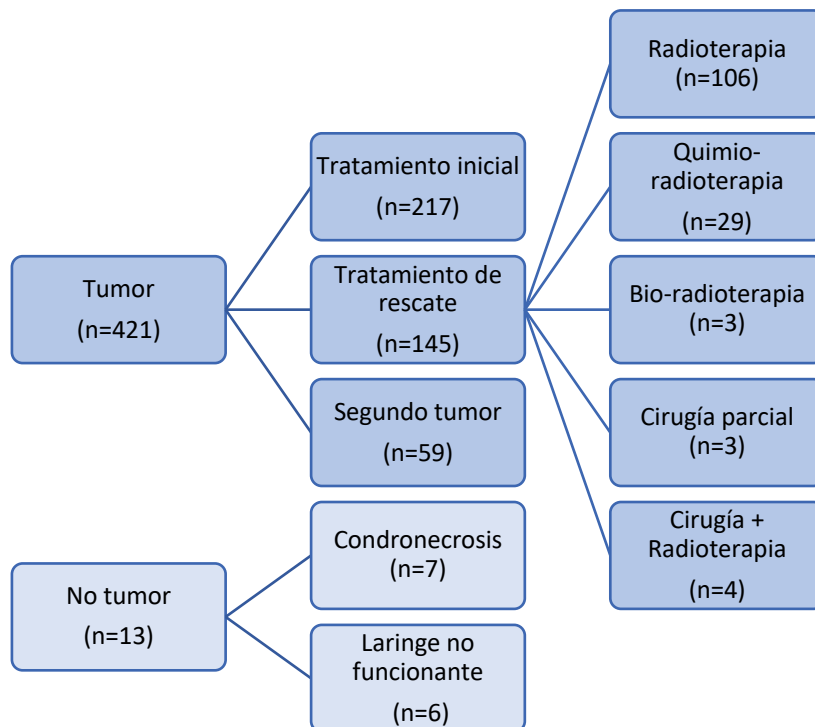
Tal y como muestra el diagrama de la Figura 7, en la mayoría de los casos (n=421, 97%) la cirugía se indicó como tratamiento de un tumor localizado en la laringe o la faringe. De dichos casos, la cirugía fue el tratamiento inicial en 217 casos (51,6%). En 145 casos (34,4%) la cirugía se indicó como tratamiento de rescate después de: una cirugía parcial (n=3, 2,1%), radioterapia (n=106, 73,1%), cirugía y radioterapia (n=4, 2,7%), quimio-radioterapia (n=29, 20%) o bio-radioterapia (n=3, 2,1%). En los 59 pacientes restantes (14%), la indicación quirúrgica fue la resección de un

-Material y métodos-

segundo tumor localizado en la laringe o hipofaringe de pacientes previamente tratados con radioterapia.

En los 13 pacientes sin tumor en el momento de la cirugía, la LT se realizó como tratamiento de una condronecrosis (n=7, 1,6%) o por episodios de aspiraciones severas en pacientes con una laringe no funcionante (n=6, 1,4%). De estos pacientes, 10 habían recibido previamente radioterapia.

En total, 222 de los 434 pacientes incluidos en el trabajo (49,7%) habían recibido radioterapia previa a la cirugía.



**Figura 7.** Diagrama de distribución de los pacientes en función de la indicación quirúrgica.

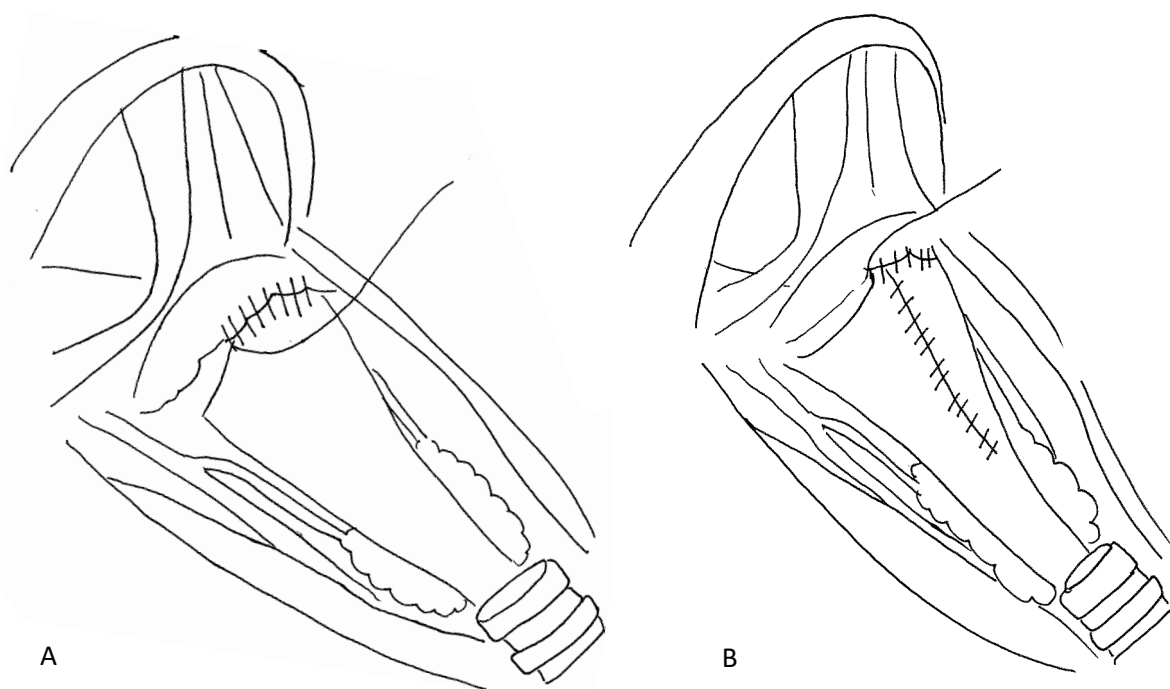
### 3.3. Descripción de la cirugía y cuidados postoperatorios

Se realizaron 4 tipos de cirugía: LT simple (n=297, 68,4%), LTFP sin colgajo de músculo pectoral mayor (PM) (n=84, 19,4%), LTFP con colgajo de músculo PM (n=29, 6,7%), y LTFT (n=24, 5,5%), la cual incluye siempre una reconstrucción con un colgajo de PM.

En la mayor parte de los pacientes (n=390, 89,9%) se completó la cirugía con un vaciamiento cervical, en 82 casos (21%) fue unilateral y en 308 casos (79%) bilateral. En 70 pacientes (17%), el vaciamiento cervical fue radical.

Como se ha comentado en la introducción, existen distintas técnicas de cierre y reconstrucción de la hipofaringe tras la exéresis de la laringe: manuales o automáticas.

La sutura manual de la mucosa hipofaríngea se realizó con material reabsorbible (Vicryl 4/0). En la mayoría de los casos se intentó crear una línea de sutura horizontal, uniendo los bordes laterales e inferior de la mucosa a la base de la lengua (Figura 8A). En los pacientes con resecciones más amplias o en los que la elasticidad de los tejidos no lo permitió, se realizó una sutura en forma de T (Figura 8B). En ambos casos, se intentó invertir la mucosa durante el procedimiento. De forma rutinaria, se realizó una segunda capa de sutura submucosa y una tercera capa muscular con la musculatura constrictora para reforzar el cierre.



**Figura 8.** Dibujo esquemático de los tipos de sutura para el cierre de la faringe, tras una laringectomía total. En la imagen A se muestra una sutura horizontal y en la imagen B una sutura en forma de T.

## -Material y métodos-

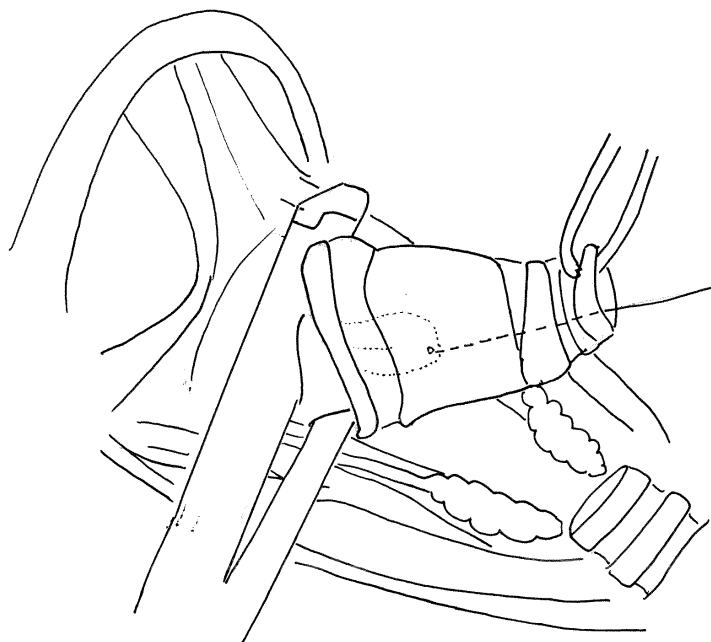
Desde 2008, en el hospital se dispone de una sutura mecánica o automática tipo Stapler (75-mm Linear Cutter, Ethicon Endo-Surgery LLC) (Figura 9).

**Figura 9.** Imagen del dispositivo utilizado para realizar la sutura mecánica: 75-mm Linear Cutter, Ethicon Endo-Surgery LLC. Imagen tomada del catálogo disponible en la página web de Ethicon®.



Este dispositivo se aplica tras la esqueletización de la laringe mediante la sección del músculo constrictor inferior y la separación de la mucosa de la cara interna del seno piriforme del pericondrio del cartílago tiroideo con el propósito de preservar la mayor parte posible de mucosa. También se debe separar el hioides de la musculatura suprahioides y sus conexiones con la epiglotis, evitando en todo momento abrir accidentalmente la faringe. Finalmente, tras seccionar la tráquea y diseccionar la membrana traqueoesofágica hasta exponer el músculo cricoaritenoides posterior, se coloca el dispositivo de sutura automática. En este punto, la laringe permanece unida a la faringe únicamente por la mucosa, y por lo tanto es posible introducir las ramas del dispositivo de sutura a ambos lados de la mucosa, aproximándonos al máximo a la laringe (Figura 10). Cuando se cierra y se acciona el dispositivo, se crean dos líneas de sutura dobles que sellan la hipofaringe, y el corte automático permite separar la laringe. Posteriormente se debe asegurar que la sutura es correcta y estanca. En caso de imperfección, se puede reforzar con puntos de sutura manuales simples.

**Figura 10.** Dibujo esquemático de la extirpación de la laringe utilizando un dispositivo de sutura mecánica mediante la técnica cerrada. La epiglotis está representada por transparencia, traccionada para ser incluida dentro de la pieza anatómica.

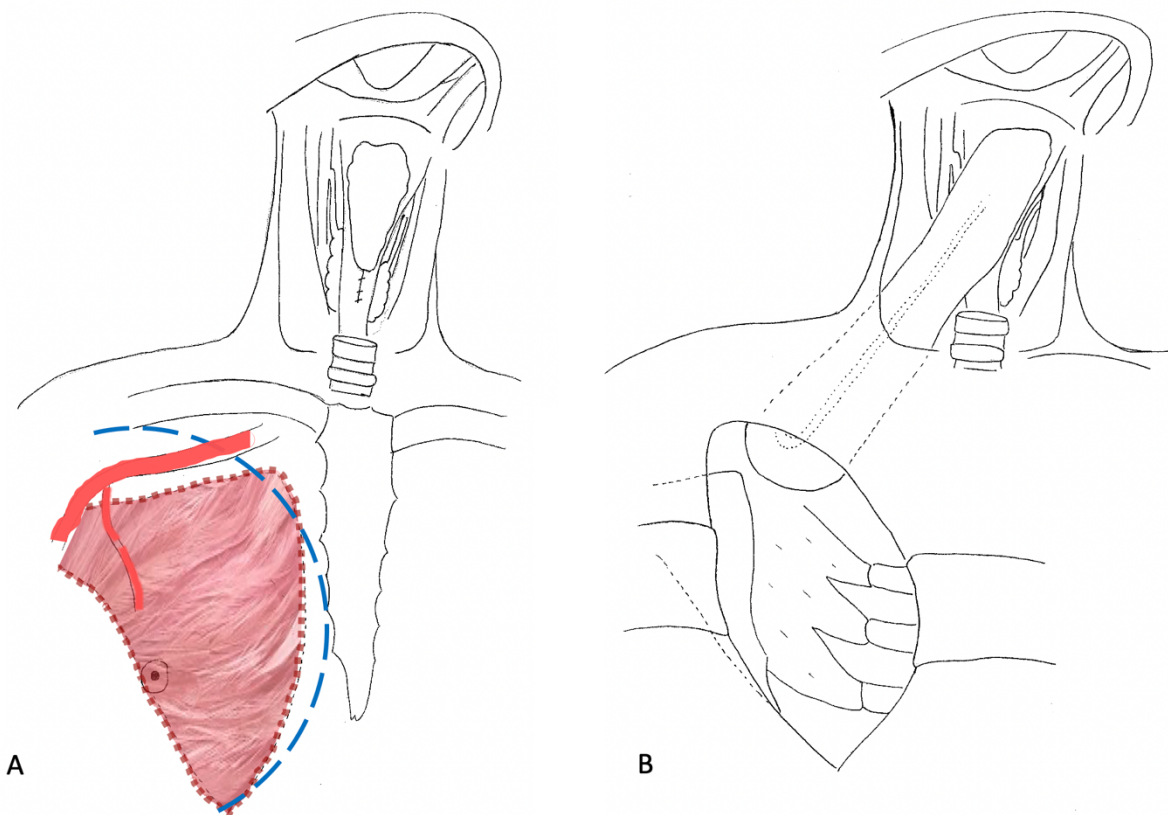




En pacientes que requirieron una LTFP, la reconstrucción faríngea se realizó, según la extensión de la resección, mediante un cierre primario de la mucosa (n=84) o bien mediante la incorporación de un colgajo de PM en la línea de sutura (n=29).

Todos los casos de LTFT (n=24) se reconstruyeron con un colgajo de piel libre sobre el plano vertebral y la sutura al mismo de un colgajo de PM creando una forma de herradura con el fin de recrear las paredes anterior y laterales de una nueva hipofaringe según la técnica descrita por Fabian<sup>92</sup> (Figura 11 A y B). Así mismo, se introdujo un tubo de derivación salival de Montgomery en todos los pacientes que requirieron un colgajo de pectoral para la reconstrucción.

**Figura 11.** Dibujos esquemáticos de un colgajo de pectoral mayor (PM). A. Disposición de los elementos anatómicos relevantes para realizar el colgajo. El músculo PM se muestra coloreado en rosa. Una de las posibles incisiones se destaca con la línea de puntos azul. En rojo se realza la arteria toraco-acromial, rama de la arteria axilar y pedículo principal del colgajo. B. Dibujo esquemático de la colocación del colgajo de PM en un paciente tratado de laringectomía total. El esquema corresponde tanto a su colocación de forma onlay como para la reconstrucción de la hipofaringe. Las líneas punteadas corresponden al paso del colgajo y su pedículo arterio-venoso por debajo del puente de piel y tejido subcutáneo.



## -Material y métodos-

Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica con 2 g de amoxicilina-clavulánico, administrados 30 minutos antes de iniciar la cirugía. Se repitió una segunda dosis de 1 g a las 4 horas de haber iniciado la intervención. En los pacientes alérgicos a la penicilina se administró la combinación de clindamicina 900 mg + gentamicina 5 mg/kg, con una segunda dosis de clindamicina de 600 mg si se superaban las 6 horas de cirugía.

En el primer día postoperatorio se inició la nutrición enteral a través de una sonda nasogástrica (SNG). En ausencia de complicaciones de la herida, se inició tolerancia por vía oral en el séptimo día postoperatorio en pacientes no irradiados, y en el duodécimo día postoperatorio en pacientes previamente irradiados o en aquellos en los que se realizó un colgajo de PM.

### 3.4. Análisis de resultados

Una fístula se definió como cualquier sospecha o evidencia clínica documentada de fuga de saliva a través de la piel. Todas las sospechas de FFC fueron confirmadas mediante la administración de agua teñida con colorante alimentario o azul de metileno. Los pacientes con FFC confirmada fueron tratados de forma conservadora con antibióticos, mantenimiento de la nutrición enteral por SNG y curas diarias de la herida. Los casos que no respondieron adecuadamente al tratamiento conservador se analizaron individualmente y se consideró realizar una nueva intervención quirúrgica para el cierre de la fístula con un colgajo de PM. Como pauta general, siempre y cuando el trayecto fistuloso no mostrase signos de necrosis o sobreinfección, se consideró el tratamiento quirúrgico de la fístula a partir del mes de la cirugía.

Se propuso un nuevo sistema de clasificación de las FFCs según su morbilidad y mortalidad, considerando dos categorías: mayor y menor. Las fístulas mayor se definieron como aquellas que: (1) persistieron 4 semanas o más, (2) requirieron tratamiento quirúrgico, o (3) se asociaron a la muerte perioperatoria del paciente. Las fístulas menor fueron aquellas que se resolvieron con tratamiento conservador durante las primeras 4 semanas. La mortalidad perioperatoria fue definida como toda muerte por cualquier causa durante los 30 días después de la cirugía o bien durante el ingreso hospitalario después de la LT.

Se recogió información de las siguientes variables asociadas al paciente: edad, sexo, hábito alcohólico y tabáquico, diabetes mellitus y la clasificación del estado físico preoperatorio de la American Society of Anesthesiologists (ASA), disponible en los informes de anestesia.

También se recogió el peso y la altura, que permitió calcular el IMC de cada paciente. En cuanto a los hábitos tóxicos, se clasificó el consumo en las tres categorías siguientes: no consumo de tabaco ni alcohol; consumo moderado (<de 20 cigarros/día y/o <80 gramos de alcohol/día); y consumo severo ( $\geq 20$  cigarros/día o  $\geq 80$  gramos de alcohol/día).

Se analizó la presencia de sarcopenia a partir del cálculo del ASM en una imagen de tomografía computarizada obtenida a nivel de la 3ª vértebra cervical, la 12<sup>ava</sup> vértebra torácica y la 3ª vértebra lumbar. La metodología se describe detalladamente en el apartado de “Métodos – estudio de la sarcopenia”.

También se evaluaron las siguientes variables relacionadas con el tumor y la cirugía: la extensión y localización del tumor, el tratamiento previo con radioterapia o quimio-radioterapia, el tipo de cirugía, el uso de sutura automática, la realización de vaciamientos cervicales, la colocación de

-Material y métodos-

prótesis fonatoria, los niveles de hemoglobina preoperatorios y postoperatorios, y los niveles de albúmina y proteínas totales preoperatorios. La clasificación del tumor en base a su extensión se realizó de acuerdo con la edición del TNM vigente en el momento del diagnóstico. Los pacientes fueron clasificados según el tipo de cirugía que se les realizó: LT simple, n = 297 (68,4%); LTFP sin colgajo de PM, n = 84 (19,4%); y LTFP o LTFT con colgajo de PM, n = 53 (12,2%). En la Tabla 2 se muestran las características de los pacientes incluidos en el estudio.

Finalmente se recogió información de la mortalidad y la estancia hospitalaria de cada paciente.

**Tabla 2.** Características descriptivas de los pacientes

		<b>Total</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	405 (93,3%)
	Mujer	29 (6,7%)
<b>Edad (media /DS) años</b>		64,1/11,1
<b>Hábitos tóxicos (uso de alcohol y tabaco)</b>	No	15 (3,5%)
	Moderado	57 (13,1%)
	Grave	362 (83,4%)
<b>ASA</b>	II	135 (32,8%)
	III	252 (61,16%)
	IV	25 (6,04%)
<b>Diabetes mellitus</b>	No	342 (83%)
	Sí	70 (17%)
<b>Localización</b>	Supraglotis	136 (31,3%)
	Glottis	222 (51,2%)
	Hipofaringe	76 (17,5%)
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT0	17 (4%)
	pT2	66 (15,2%)
	pT3	146 (33,6%)
	pT4	205 (47,2%)
<b>Radioterapia previa</b>	No	222 (51,2%)
	Sí	212 (48,8%)
<b>Tipo de cirugía</b>	LT simple	297 (68,4%)
	LTFP sin colgajo PM	84 (19,4%)
	LTFP-LTFT con colgajo PM	53 (12,2%)
<b>Vaciamiento cervical</b>	No	44 (10,1%)
	Unilateral	82 (18,9%)
	Bilateral	308 (71%)
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	385 (88,7%)
	Sí	49 (11,3%)
<b>Albúmina (media/DS) g/L</b>		39,23/ 5,10
<b>Proteínas totales (media/DS) g/L</b>		65,35/ 9,66
<b>Hemoglobina preoperatoria (media/DS) g/L</b>		134,5 / 20,1
<b>Hemoglobina postoperatoria (media/DS) g/L</b>		107,9 / 15,5

DS indica desviación estándar; ASA, American Society of Anesthesiologists; LT, laringectomía total; LTFP, laringectomía total con faringectomía parcial; LTFT, laringectomía total con faringectomía total; PM, pectoral mayor.

### 3.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con la versión 17.0 del programa SPSS Statistics para Windows (SPSS Inc: Chicago)

Se utilizó el test de Komogorov-Smirnov para valorar si se podía asumir una distribución normal de las variables. Para aquellas variables que no seguían un patrón de normalidad se utilizaron estudios no paramétricos.

Evaluamos la asociación entre la formación de FFC y todas las variables recogidas. Posteriormente analizamos la relación entre la formación de fístulas mayor y las mismas variables. Se consideraron estadísticamente significativos los valores  $p < 0,05$  según el análisis de dos colas.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes de aparición y las variables continuas con la media y la desviación estándar. Para comparar variables categóricas se realizó el test de Chi-cuadrada o el test exacto de Fisher, según las condiciones de aplicación. Para la comparación de variables cuantitativas se usó el test de T de Student. El análisis multivariante con regresión logística se llevó a término considerando la presencia de FFC y de fístula mayor como variables dependientes y el resto de variables como variables independientes. Los resultados expuestos en el análisis multivariante se mostraron con un intervalo de confianza de 95%. Los niveles de albúmina y proteínas preoperatorias fueron excluidos del análisis multivariado debido a la falta de datos en 337 y 328 pacientes respectivamente. Se empleó un análisis de partición recursiva utilizando el método CHAID (Chi-square automatic interaction detection) para establecer los puntos de corte de la variable "hemoglobina preoperatoria y postoperatoria" en función de la aparición de FFC. También se realizó un análisis de partición recursiva de las cifras de albúmina y proteínas totales preoperatorias en función de la presencia de FFC.

Con el objetivo de mostrar de forma gráfica la influencia de los factores de riesgo de FFC se creó un árbol de decisión incluyendo todas las variables estudiadas.

### 3.6. Estudio del tipo de sutura

De entre todas las LT simples realizadas a partir del año 2008 (n=141), en 86 casos (61%) se usó una sutura reabsorbible (Dexon o Vicryl) para el cierre primario de la mucosa de la faringe, y una sutura mecánica automática en 55 casos (39%). Realizamos un estudio incluyendo la cohorte de pacientes operados a partir del 2008 para valorar los resultados quirúrgicos y oncológicos con ambas técnicas. De estos 141 casos, 71 pacientes (50,3%) habían recibido radioterapia o quimio-radioterapia previamente.

La Tabla 3 muestra la descripción de los pacientes distribuidos en función del tipo de sutura utilizada. Se realizó un análisis univariante y multivariante utilizando la incidencia de FFC como variable dependiente para esta cohorte. El resto de variables valoradas en el estudio, incluyendo el tipo de sutura, fueron consideradas variables independientes.

Con el fin de confirmar que el tipo de sutura no comprometía los resultados oncológicos, se evaluaron los márgenes quirúrgicos de cada pieza, la supervivencia libre de recidiva local y la supervivencia cáncer-específica. Se excluyeron los pacientes cuya indicación quirúrgica fue la disfunción de la laringe, sin presencia de una neoplasia activa.

Las tasas de supervivencia fueron calculadas con el método actuarial de Kaplan-Meier, utilizando el test de Log-rank para comparar las curvas de supervivencia.

**Tabla 3.** Descripción de los pacientes según el tipo de sutura de la faringe

Característica		Manual [n(%)]	Mecánica [n(%)]	p-valor
<b>Edad</b>	≤65 años	46 (53,3%)	22 (40,0%)	0,125
	>65 años	40 (46,5%)	33 (60,0%)	
<b>Sexo</b>	Hombre	81 (94,2%)	49 (89,1%)	0,339
	Mujer	5 (5,8%)	6 (10,9%)	
<b>Hábitos tóxicos</b>	No	2 (2,3%)	2 (3,6%)	0,020*
	Moderado	10 (11,6%)	16 (29,1%)	
	Grave	74 (86,0%)	37 (67,3%)	
<b>ASA</b>	II	28 (32,6%)	29 (52,7%)	0,022*
	III-IV	58 (67,5%)	26 (47,3%)	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	60 (69,8%)	42 (76,4%)	0,444
	Sí	26 (30,2%)	13 (23,6%)	
<b>Localización</b>	Supraglotis	29 (33,7%)	5 (9,1%)	0,001*
	Glottis	57 (66,3%)	50 (90,9%)	
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2 <sup>a</sup>	9 (10,5%)	16 (29,1%)	0,019*
	pT3	26 (30,2%)	13 (23,6%)	
	pT4	51 (59,3%)	26 (47,3%)	
<b>Radioterapia previa</b>	No	43 (50%)	27 (49,1%)	1,000
	Sí	43 (50%)	28 (50,9%)	
<b>Vaciamiento cervical</b>	No	9 (10,5%)	2 (3,6%)	0,355
	Unilateral	14 (16,3%)	9 (16,4%)	
	Bilateral	63 (73,3%)	44 (80,0%)	
<b>Hemoglobina postoperatoria</b>	>115 g/L	32 (38,1%)	27 (49,1%)	0,373
	99-115 g/L	33 (39,3%)	20 (36,4%)	
	<99 g/L	19 (22,6%)	8 (14,5%)	

<sup>a</sup> pT2 incluye el único paciente en el que se realizó la laringectomía total por disfunción de la laringe.

\*Estadísticamente significativo, p<0,05.

ASA indica American Society of Anesthesiologists.

### 3.7. Estudio de la sarcopenia

Dado que uno de los objetivos del trabajo fue analizar si la sarcopenia es un factor de riesgo para la aparición de FFC tras una LT, se realizó un estudio incluyendo exclusivamente los pacientes de los que se dispuso de información que permitió evaluar la presencia de sarcopenia.

De los 434 pacientes incluidos en el estudio inicial, dispusimos de la versión DICOM del TC cervical en 106 pacientes. El formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) es el formato estándar y más utilizado para transmitir y almacenar imágenes de origen médico. La escasa disponibilidad de datos se debe a que las imágenes de pruebas realizadas antes del 2013 ya no se encuentran en el sistema de almacenamiento de imágenes del hospital.

El ASM fue medido en imágenes de TC obtenidas durante los 3 meses previos a la cirugía. Se descartaron los pacientes cuya prueba de imagen se hizo anterior a este período o los que hubieran recibido un tratamiento tipo radioterapia o quimio-radioterapia entre la realización de la prueba de imagen y la cirugía (1 paciente). Por lo tanto, el estudio se realizó en base a 105 pacientes. Se calculó el tiempo medio entre la prueba de imagen y la cirugía.

#### 3.7.1. Clasificación de las variables para el estudio de la sarcopenia

Dada la disminución del número de sujetos incluidos en este apartado del estudio, se decidió organizar las variables en menos categorías. Se reagrupó la variable “hábitos tóxicos” en dos categorías: moderado si el paciente fumaba <20 cig/día y/o tomaba <80g de alcohol diarios; grave si fumaba  $\geq 20$  cig/día y/o tomaba  $\geq 80$ g de alcohol diarios.

Se usó la clasificación de la OMS para clasificar los valores del IMC en: bajo peso <18,5 kg/m<sup>2</sup>, normo-sobrepeso 18,5-29,9 kg/m<sup>2</sup>, obesidad >30 kg/m<sup>2</sup>.

El tipo de cirugía realizada se simplificó agrupándose en: laringectomías simples y laringectomías ampliadas. Éstas últimas incluyeron las laringectomías con faringectomía parcial o total que requirieron o no reconstrucción.

El valor de la hemoglobina preoperatoria y postoperatoria se simplificó categorizándolo según la presencia de anemia en función de los criterios de la OMS<sup>93</sup>. Éstos consideran que una mujer presenta anemia si se encuentran cifras de hemoglobina <12 g/L, y en el caso de los hombres adultos <13 g/L. La Tabla 4 muestra la distribución de los pacientes para cada variable.



**Tabla 4.** Descripción de los pacientes incluidos en el estudio de la sarcopenia

		<b>Total</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	92 (87,6%)
	Mujer	13 (12,4%)
<b>Edad (media/DS) años</b>		65,6 / 10,1
<b>Hábitos tóxicos (uso de alcohol y tabaco)</b>	Moderado	21 (20,0%)
	Grave	84 (80,0%)
<b>ASA</b>	I-II	54 (51,4%)
	III-IV	51 (48,6%)
<b>Diabetes mellitus</b>	No	80 (76,2%)
	Sí	25 (23,8%)
<b>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>		25,1 / 4,7
<b>Localización</b>	Supraglotis	29 (27,6%)
	Glottis	63 (60,0%)
	Hipofaringe	13 (12,4%)
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2	16 (15,2%)
	pT3	25 (23,8%)
	pT4	64 (61,0%)
<b>Radioterapia previa</b>	No	49 (46,7%)
	Sí	56 (53,3%)
<b>Tipo de cirugía</b>	LT simple	80 (76,2%)
	LT ampliada con/sin reconstrucción	25 (23,8%)
<b>Vaciamiento cervical</b>	No	14 (13,3%)
	Unilateral	15 (14,3%)
	Bilateral	76 (72,4%)
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	90 (85,7%)
	Sí	15 (14,3)
<b>Sutura automática</b>	No	68 (64,8%)
	Sí	37 (35,2%)
<b>Cirujano</b>	1	12 (11,4%)
	2	30 (28,6%)
	3	39 (37,1%)
	4	24 (22,9%)
<b>Hemoglobina preoperatoria (media/DS) g/L</b>		138,4 / 19,7
<b>Hemoglobina postoperatoria (media/DS) g/L</b>		108,3 / 16,8
<b>Anemia preoperatoria</b>	No	71 (67,6%)
	Sí	34 (32,4%)
<b>Anemia postoperatoria</b>	No	9 (8,6%)
	Sí	96 (91,4%)
<b>Proteínas preoperatorias (media/DS) g/L</b>		64,5 / 9,2
<b>Albúmina preoperatoria (media/DS) g/L</b>		38,9 / 5,2

DS indica desviación estándar; ASA, American Society of Anesthesiologists; LT, laringectomía total.

### 3.7.2. Mediciones del área de sección muscular (ASM)

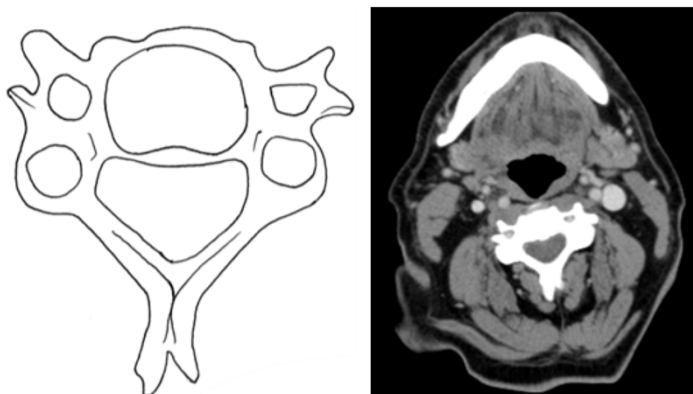
Antes de realizar el análisis de las imágenes, todas las pruebas de imagen fueron completamente anonimizadas por una persona ajena al estudio que forma parte del departamento de Gestión de Historias Clínicas del hospital. Bajo el asesoramiento de la Unidad de Neurorradiología del Hospital de Sant Pau, realizamos un entrenamiento para la adecuada selección de las imágenes axiales obtenidas a nivel de la tercera vértebra cervical, la duodécima torácica y la tercera lumbar. Todas las imágenes TC fueron analizadas por una única investigadora (la autora del trabajo), de forma ciega a la historia clínica y curso postoperatorio de los pacientes.

Las imágenes se analizaron con un programa de análisis y somatometría llamado Image J (software v1.44p)<sup>94</sup>, una plataforma de libre acceso para el análisis de imágenes biomédicas. Además se hizo uso de los accesorios del programa comprendidos en el paquete llamado Fiji<sup>95</sup>. Aprendimos a utilizar el programa en un curso realizado en el Hospital de Sant Pau, titulado “Taller de Microscòpia Òptica: Introducció a l'anàlisi d'imatges amb ImageJ” realizado en octubre de 2019 y consultando el manual del programa disponible en internet (<http://imagej.nih.gov/ij/docs/guide>).

Para la selección del corte axial correspondiente a C3 se siguieron las pautas propuestas por el equipo de Swartz y col<sup>80</sup>: mediante el desplazamiento sobre las imágenes axiales de la vértebra C3 en dirección caudo-craneal, se selecciona la primera que muestre completamente el arco vertebral, las apófisis transversas y la espinosa. (Figura 12)

#### Vértebra cervical:

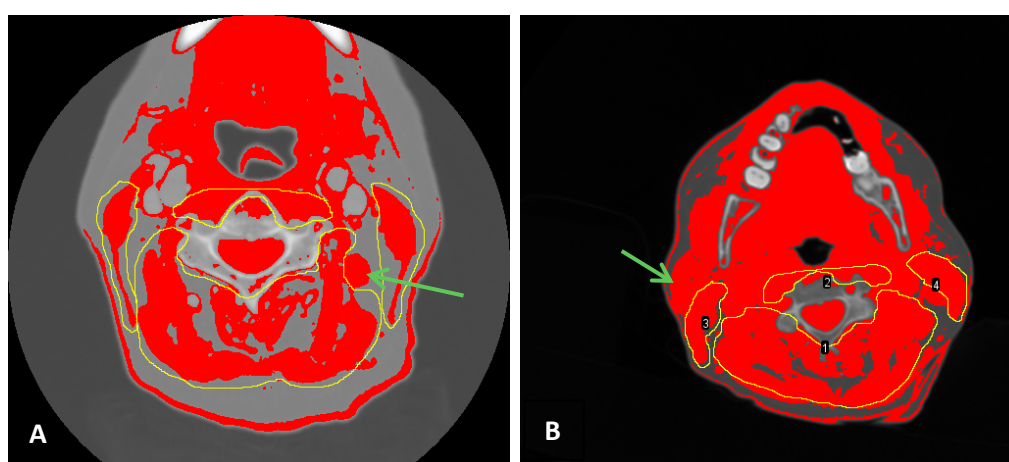
Agujeros vertebrales. Localización por debajo del Atlas y Axis



**Figura 12.** Dibujo esquemático del cuerpo de una vértebra cervical y detalles que permiten localizar C3. Corte axial de una imagen de tomografía computarizada obtenida a nivel de C3.

A la altura de la vértebra C3 encontramos los siguientes músculos: *longus capitis* y *longus colli* formando la musculatura prevertebral; los músculos *splenius capitis*, *splenius cervicis*, *semispinalis cervicis*, *longissimus capitis*, *longissimus cervicis* y *levator scapulae* formando la musculatura nual; y los músculos esternocleidomastoideos. En los pacientes con adenopatías cervicales patológicas que infiltraban parte de la musculatura a evaluar, habitualmente los músculos esternocleidomastoideos, se delimitó una línea teórica alrededor de la adenopatía, considerando el posible tejido muscular infiltrado como no viable (Figura 13).

**Figura 13.** Ejemplos de adenopatía no seleccionada en el área de musculatura nual (A) y en el músculo esternocleidomastoideo derecho (B)(Flecha verde).



Dado que contábamos con un TC torácico de 50 pacientes, evaluamos la masa muscular esquelética a nivel de la 12ª vértebra torácica (T12). En el estudio de este nivel anatómico se incluye el músculo erector de la espina, el *latissimus dorsi*, los oblicuos externos e internos, el recto abdominal y la musculatura intercostal interna y externa<sup>96</sup>. La clave para seleccionar correctamente la vértebra T12 se basa en que existen 12 vértebras torácicas y que todas ellas presentan costillas adyacentes. Por lo tanto, T12 es la vértebra más caudal que muestra costillas. (Figura 14.A) El punto de corte propuesto por Panthofer y cols para definir la sarcopenia a nivel de T12 es de 106,00 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> para mujeres y de 110,00 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> para hombres<sup>97</sup>.

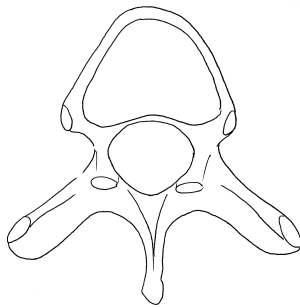
En algunos de los TCs torácicos se incluye la 3ª vértebra lumbar (L3), que representa el nivel evaluado clásicamente para el estudio de la sarcopenia. Así pues, en los estudios en los que L3 era visible, evaluamos el área de masa muscular a dicho nivel. Los cortes de L3 incluyen el músculo psoas, el erector de la columna, el *quadratus lumborum*, el *transversus abdominis*, los oblicuos

-Material y métodos-

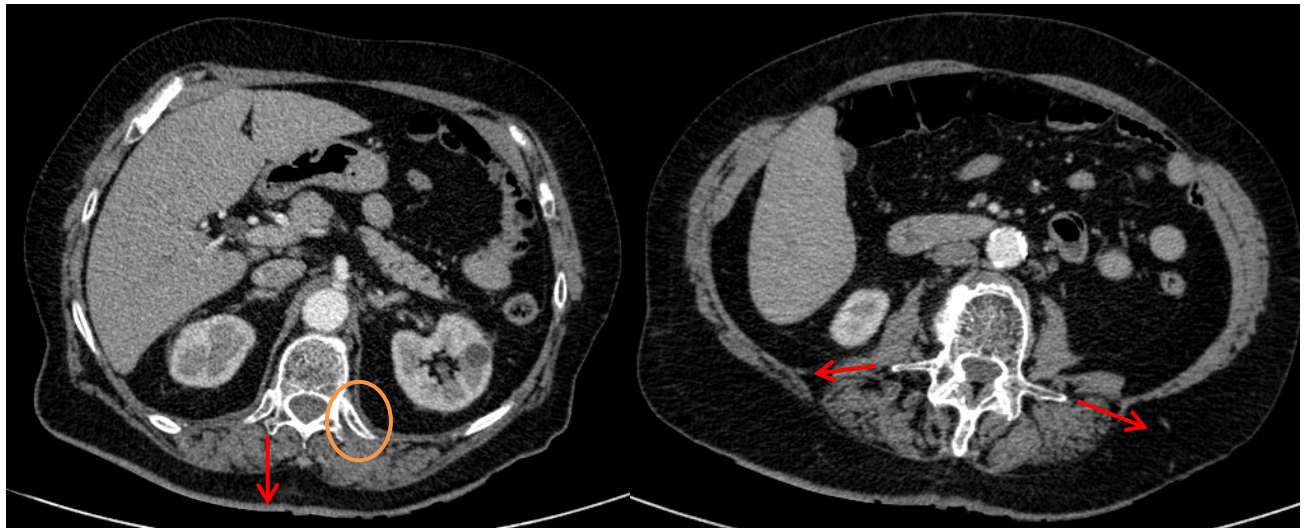
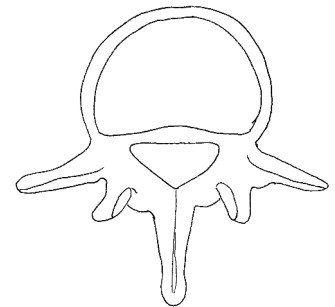
externos e internos y el recto abdominal<sup>73</sup>. Para poder seleccionar este corte se debe encontrar la última vértebra torácica y contar en el sentido cráneo-caudal hasta la 3ª vértebra lumbar. Como detalle útil para la diferenciación de las vértebras, cabe señalar que las apófisis transversas de las vértebras torácicas apuntan hacia posterior (hacia la espalda), mientras que las apófisis transversas de las vértebras lumbares apuntan lateralmente, de forma casi horizontal (Figura 14.B). También es útil tener en cuenta que, si aparece la cresta ilíaca, probablemente estemos en un nivel inferior a L3. Una vez se ha seleccionado la vértebra L3, debemos escoger la imagen que incluya ambas apófisis transversas, que suele estar en el medio del cuerpo vertebral<sup>98</sup>.

**Figura 14.** Detalles que permiten seleccionar los cortes correspondientes a las vértebras T12 (A) y L3 (B).

Vértebra torácica:  
las apófisis transversas señalan hacia posterior (flecha roja)  
Articulación con las costillas (círculo verde)



Vértebra lumbar:  
las apófisis transversas señalan hacia los laterales (flecha roja).  
No se observa la cresta ilíaca.



Tras la introducción de la Tomografía de Emisión de Positrones combinada con TC (PET-TC) y su normalización en la práctica clínica de rutina, existe un grupo de pacientes en los que se obtuvo un PET-TC en vez de un TC cervical o cérvico-torácico. Se trató de los casos en los que existía una elevada sospecha de metástasis regionales y/o a distancia. En los estudios de PET-TC se pudo determinar el ASM a nivel de las vértebras C3, T12 y L3. En la Tabla 5 se resume el número de pacientes en los que se dispuso de un TC o un PET-TC para cada uno de los tres niveles.

**Tabla 5.** Distribución de las imágenes TC y PET-TC para el estudio de la sarcopenia en las tres localizaciones principales (cervical, torácica, lumbar)

	<b>TC convencional</b>	<b>PET-TC</b>	<b>Total</b>
<b>TC cervical – C3</b>	78 (74%)	27 (26%)	105
<b>TC torácico – T12</b>	28 (50%)	28 (50%)	50
<b>TC lumbar – L3</b>	13 (31%)	29 (69%)	42

Para corroborar que los resultados obtenidos del análisis a nivel cervical (C3) eran comparables con los resultados a nivel torácico (T12) o lumbar (L3), se calculó la proporcionalidad según la Correlación de Pearson entre las variables y se crearon las gráficas de puntos correspondientes.

Algunas de las consideraciones a tener en cuenta antes de la selección de las imágenes a evaluar son las siguientes. Las imágenes con o sin contraste iodado pueden ser analizadas indistintamente<sup>98</sup>. Las imágenes de TC de poca calidad no se deben incluir en el estudio, ya sea porque contengan artefactos o bien porque el músculo esquelético quede excluido de la imagen debido al mal posicionamiento del paciente en el escáner o a su obesidad<sup>98</sup>.

A continuación se describe una guía práctica para el cálculo de áreas de sección mediante el programa Image J.

## **Guía práctica para el cálculo de áreas de sección mediante el programa Image J**

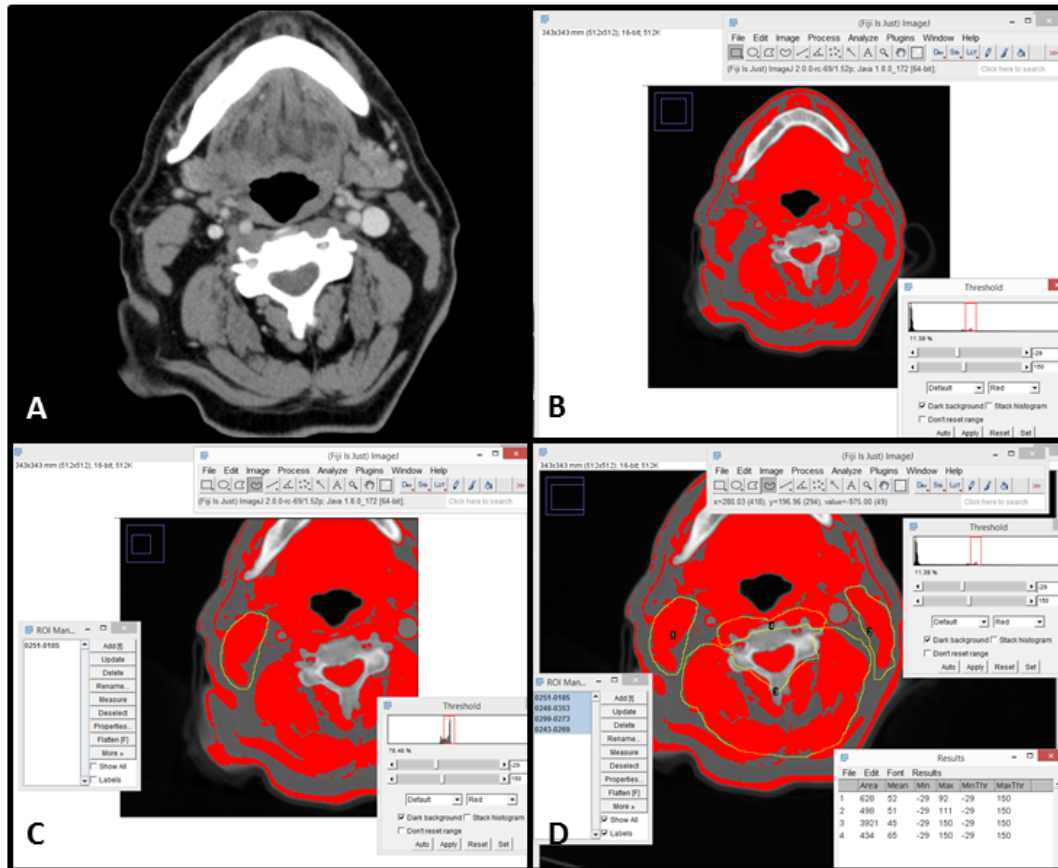
Descargar el programa Image J de la página web: <https://imagej.nih.gov/ij/download.html>

1. Abrir en pantalla el corte seleccionado (Figura 15.A): *File* → *Open*. Es recomendable crear un duplicado usando el comando (*Control+Shift+D*) o mediante la opción que aparece al clicar el botón derecho.

Si se desconoce el corte específico, es posible importar toda la serie y seleccionar la imagen adecuada: *File* → *Import* → *Image Sequence*.

2. Determinar la escala a la que se encuentra la imagen para saber así el tamaño de cada pixel en milímetros: *Analyze* → *Set scale*.
3. Ampliar o reducir la imagen con las tecla + o - .
4. Con el fin de resaltar un tipo de tejido, es necesario delimitar unos umbrales. Éstos se definen mediante: *Image* → *Adjust* → *Threshold* → *Set Upper and Lower thresholds*. Éstos corresponden a las Unidades Hounsfield que definen cada tipo de tejido. Para resaltar el tejido muscular, se limitan los umbrales a -29 y +150 UH. (Figura 15.B)
5. Antes de empezar a delimitar las regiones de interés, es necesario indicar al programa que calcule el área de los pixels resaltados. *Analyze* → *Set measurement* → Marcar la casilla "*Limit to threshold*". En este panel de opciones también reduciremos los decimales a 0.
6. Para delimitar la zona de interés debemos usar la herramienta "*Free hand selection*".
7. Debemos añadir cada una de las regiones de interés delimitadas a un directorio de almacenamiento: *Analyze* → *Tools* → *ROI Manager*. ROI corresponde a "*Region of interest*". (Figura 15.C)
8. Para eliminar una selección: *Edit* → *Selection* → *Select none*.
9. Para modificar y ajustar un área delimitada se debe usar la herramienta "*Brush Selection Tool*". Tras haberla seleccionado en el panel de control "*ROI Manager*", se puede redefinir el área según las siguientes indicaciones:
  - a. Presionando la tecla "*Shift*" y dibujando por fuera de la selección actual se crea nuevo contenido.
  - b. Presionando la tecla "*Alt*" y dibujando por dentro de la selección actual se elimina contenido previamente seleccionado.
10. Determinar qué valores queremos medir y calcular. *Set* → *Measurements*
11. Seleccionar todas las áreas clicando "*Show all*" en el comando de "*ROI Manager*" y finalmente "*Measure*" para efectuar los cálculos. (Figura 15.D)

- Los resultados aparecen en un nuevo cuadro de texto, que puede ser copiado para manejarlo en un documento con hojas de cálculo tipo Excel. Los datos correspondientes al área calculada se muestran en milímetros cuadrados.

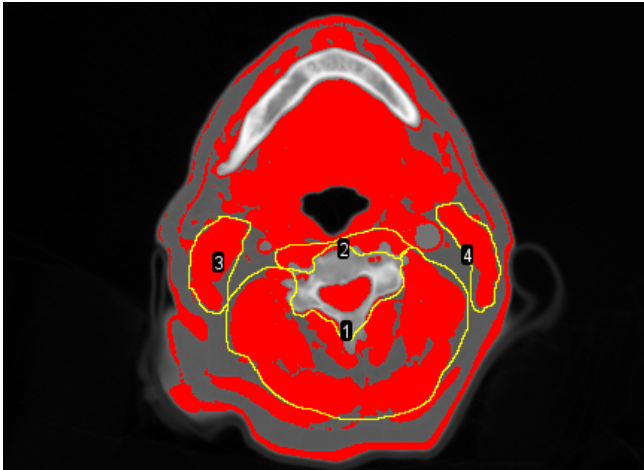


**Figura 15.** Guía práctica para el cálculo de áreas de sección mediante el programa Image J. A. Selección del corte. B. Limitación de los umbrales de resalte (-29 a 150 UH para el tejido muscular). C. Delimitación de la región de interés. D. Cálculo del área de sección delimitada. (UH corresponde a Unidades Hounsfield)

Es posible guardar las imágenes creadas como nuevos archivos. No obstante, es necesario saber que al dibujar secciones o ROIs, se crea un filtro o “overlay” que no se guardará a no ser que se funda este filtro a la imagen inicial. Esta operación se hace efectiva mediante el comando: Image → Overlay → Flatten (Control + Shift + F) (Figura 16)

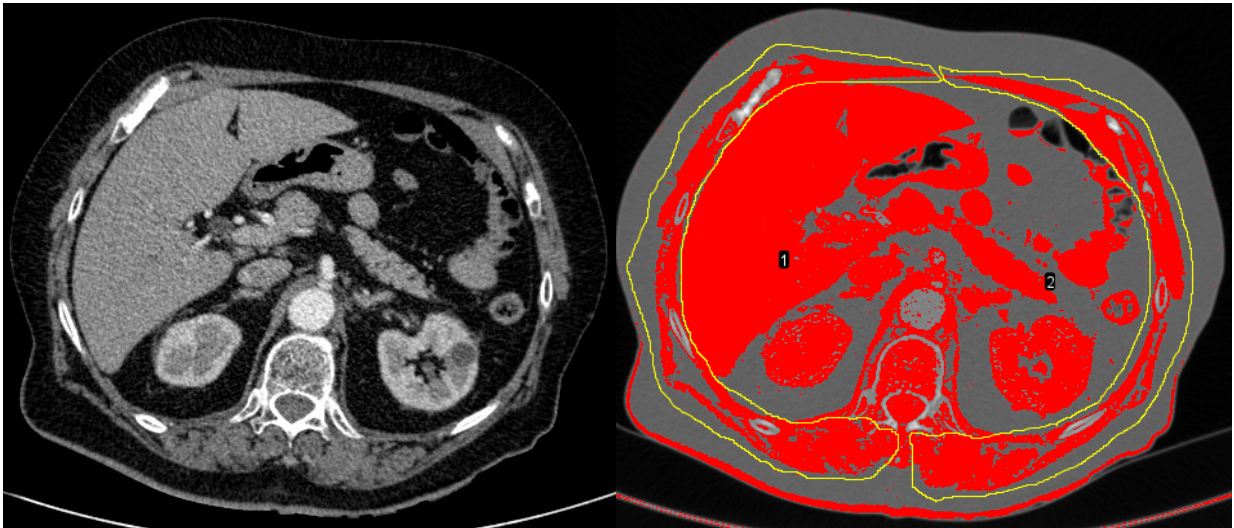
En las Figuras 17 y 18 se observan ejemplos del cálculo del ASM a nivel de las vértebras T12 y L3, respectivamente.



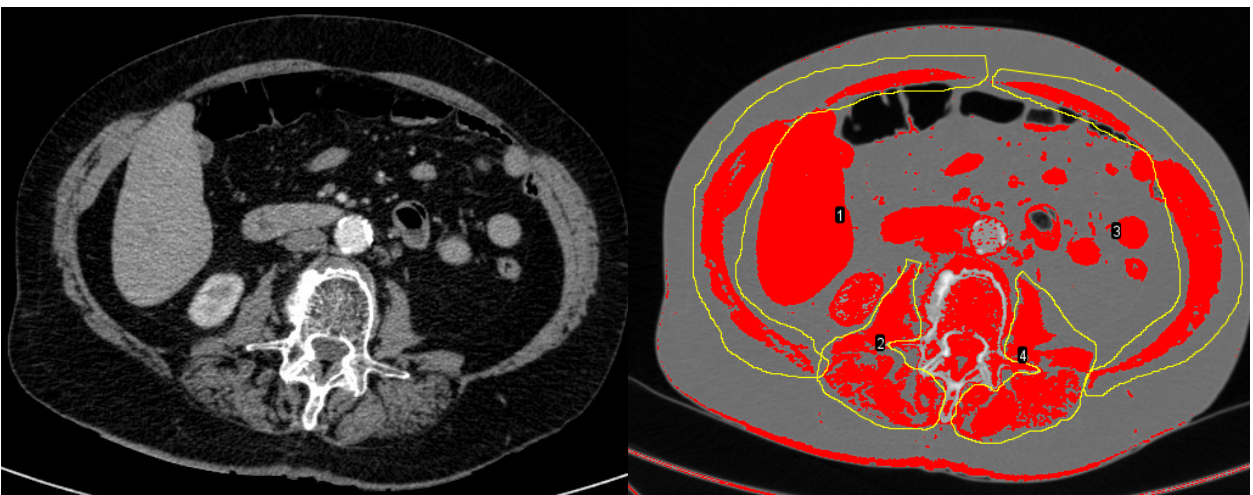


**Figura 16.** Ejemplo de sección a nivel de la vértebra C3 con resalte de los tejidos con una densidad comprendida entre -29 y 150 UH y la musculatura prevertebral, nugal y los músculos esternocleidomastoideos seleccionados. (UH corresponde a Unidades Hounsfield)

**Figura 17.** Ejemplo de sección a nivel de la vértebra T12 con resalte de los tejidos con una densidad comprendida entre -29 y 150 UH y la musculatura torácica y la erectora de la espalda seleccionadas. (UH corresponde a Unidades Hounsfield)



**Figura 18.** Ejemplo de sección a nivel de la vértebra L3 con resalte de los tejidos con una densidad comprendida entre -29 y 150 UH y la musculatura de la pared abdominal, psoas y lumbar seleccionadas. (UH corresponde a Unidades Hounsfield)





Errores frecuentes a la hora de calcular el ASM:

- Las fascias musculares no se deben considerar músculo
- No se deben incluir estructuras orgánicas cercanas a los músculos.
- Los tendones y ligamentos no deben ser incluidos como área muscular. Por este motivo, el área bajo las apófisis vertebrales no debe ser seleccionado.
- El área posterior a la apófisis espinosa de las vértebras más caudales tampoco puede ser seleccionado.

Dado que se analizaron imágenes de exploraciones de TC y de PET-TC, se realizó un estudio para saber si los resultados obtenidos en ambas eran similares.

Con el objetivo de estudiar la reproducibilidad intra-observador de las mediciones de ASM se midieron en dos ocasiones distintas 10 imágenes de TC a nivel de C3, T12 y L3. Se calcularon las regresiones lineales en las 3 localizaciones y se crearon los gráficos correspondientes.

### 3.7.3. Análisis de resultados en relación con la sarcopenia

Mediante el análisis de las imágenes obtuvimos una serie de medidas, en mm<sup>2</sup> que transformamos a cm<sup>2</sup>. Sumamos las áreas de cada paquete muscular (esternocleidomastoideo derecho e izquierdo y musculatura paravertebral) para obtener un valor correspondiente al ASM a nivel de C3.

Para obtener la estimación del ASM a nivel de la tercera vértebra lumbar se utilizó la fórmula de conversión de los valores de C3 a L3 descrita por Swartz<sup>80</sup>:

$$\begin{aligned} \text{Área de sección en L3 (cm}^2\text{)} &= 27,304 + 1,363 * \text{área de sección en C3 (cm}^2\text{)} \\ &- 0,671 * \text{Edad (años)} + 0,640 * \text{Peso (Kg)} + 2,442 * \text{Sexo} \\ &(\text{Sexo}= 1 \text{ para mujeres, } 2 \text{ para hombres}) \end{aligned}$$

En la literatura revisada, los autores normalizan los valores de ASM con la altura elevada al cuadrado<sup>69,73,74,79,82,84,85,87,91,96,99,100</sup>, lo que permite obtener un IMME. Calculamos el IMME para cada paciente, a partir del valor obtenido en la estimación de la masa muscular a nivel de L3.

$$\text{Índice masa muscular esquelética: IMME (cm}^2\text{/m}^2\text{)} = \text{ASM L3 (cm}^2\text{)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Utilizamos dos parámetros para el estudio de la sarcopenia en nuestra cohorte: el ASM a nivel de C3 y el IMME estimado a nivel de L3. Se realizó una partición recursiva según el método CHAID de los valores de ASM a nivel de C3 para localizar los puntos de corte que conseguían demostrar una agrupación en función del riesgo de fístula. Se creó la variable categórica “sarcopenia directa” a partir de estos valores.

También se realizó un análisis de partición recursiva con la variable “IMME según la estimación de L3” y tomando como variable dependiente la aparición de fístulas. La nueva variable categórica creada fue llamada “sarcopenia estándar”.

Definiciones:

- **Sarcopenia directa:** valor de ASM a nivel de C3 inferior al punto de corte obtenido considerando la aparición de FFC como variable dependiente en el análisis de partición recursiva.
- **Sarcopenia estándar:** valor de IMME estimado en L3 inferior al punto de corte obtenido considerando la aparición de FFC como variable dependiente en el análisis de partición recursiva.

Se usaron los puntos de corte más habituales en la literatura<sup>73,84</sup> para calcular la prevalencia de sarcopenia según los mismos. Como hemos comentado previamente, estos umbrales se refieren a la variable IMME.

Se realizó un estudio univariante del riesgo de FFC en esta cohorte de pacientes. El análisis multivariante con regresión logística se llevó a cabo asumiendo la presencia de FFC como variable dependiente y el resto de las variables como variables independientes. Los niveles de albúmina y proteínas preoperatorias fueron excluidos del análisis multivariado debido a la falta de datos en 50 y 55 pacientes, respectivamente. En el primer análisis se incluyó la variable categórica “sarcopenia directa” y en el segundo análisis, la variable “sarcopenia estándar”.

Nuevamente, con el objetivo de mostrar de forma gráfica la influencia de los factores de riesgo de FFC se creó un árbol de decisión incluyendo todas las variables estudiadas.

Para estudiar las características de los pacientes con sarcopenia se cruzó la variable “ASM en C3” con el resto de variables mediante comparación de medias utilizando el estadístico T-Student para variables dicotómicas o ANOVA para variables de más de dos categorías. Para las variables continuas que cumplían los criterios de normalidad se calculó la correlación de Pearson y en el caso de las variables que no los cumplían, se usó la correlación de Spearman. Se crearon gráficos de cajas y bigotes y diagramas de dispersión según la necesidad.

Nuevamente, se tomó la variable continua “IMME estimado en L3” para valorar si había diferencias en los resultados.

Finalmente se calcularon las curvas de supervivencia específica y global según el método de Kaplan-Meyer para el conjunto de pacientes y en función de la presencia de sarcopenia. Mediante el test de Log Rank se contrastaron las funciones de supervivencia de cada grupo.



*"Have no fear of perfection; you'll never reach it"*

Marie Curie

## 4. Resultados

- 4.1. Clasificación preliminar de las variables
- 4.2. Factores de riesgo de fístula faringocutánea
- 4.3. Factores de riesgo de fístula mayor
- 4.4. Estancia hospitalaria
- 4.5. Resultados según el tipo de sutura
- 4.6. Resultados según la presencia de sarcopenia
  - 4.6.1. Clasificación de las variables
  - 4.6.2. Fístula faringocutánea y sarcopenia
  - 4.6.3. Descripción de los pacientes con sarcopenia
  - 4.6.4. Supervivencia

## 4. Resultados

Un total de 99 pacientes (22,8%) desarrollaron una FFC. Según el tipo de cirugía, los porcentajes de aparición de FFC fueron: 13,8% tras LT (n=41/297), 38,1% tras LTFP sin colgajo de PM (n=32/84) y 49,1% tras LTFP o LTFT con colgajo de PM (n=26/53).

### 4.1. Clasificación preliminar de las variables

El valor medio de la hemoglobina preoperatoria para pacientes con y sin FFC fue, respectivamente 133,60 y 134,84 g/L (DS 21,5 y 19,7 respectivamente;  $p=0,596$ ). El valor medio de la hemoglobina postoperatoria para los pacientes que desarrollaron una FFC fue de 103,19 g/L (DS 15,8), mientras que en los pacientes sin FFC fue de 109,30 g/L (DS 15,1) ( $p=0,001$ ). En el análisis de partición recursiva no se observó asociación significativa entre los niveles de hemoglobina preoperatoria y la aparición de FFC. Por contra, según el mismo análisis en base a la hemoglobina postoperatoria, los pacientes se pudieron clasificar en tres grupos de riesgo de aparición de FFC como sigue: valores de hemoglobina postoperatoria  $>115$  g/L (n=125), 12,8% de FFC; cifras entre 99 y 115 g/L (n=181), 22,7% de FFC, y valores  $<99$  g/L (n=115), 35,7% de FFC ( $p=0,0001$ ).

Otro análisis de partición recursiva distribuyó los niveles de proteínas totales y de albúmina preoperatorios en dos grupos en función del riesgo de aparición de FFC. El punto de corte para determinar la hipoproteinemia obtenido en este análisis fue de 73,05 g/L, de forma que en el grupo con normoproteinemia ( $>73,05$ g/L) se detectaron un 8,3% de fístulas y en el grupo con hipoproteinemia ( $\leq 73,05$ g/L), un 29%. El punto de corte para delimitar la hipoalbuminemia fue de 43,15 g/L, con una prevalencia de fístula de 4,3% en los pacientes con normoalbuminemia ( $>43,15$  g/L) y de 27% en los pacientes con hipoalbuminemia ( $\leq 43,15$  g/L).

### 4.2. Factores de riesgo de fístula faringocutánea

La Tabla 6 muestra el análisis univariante del riesgo de desarrollar una FFC para cada variable analizada. Dicho riesgo fue significativamente mayor en pacientes con tumores de hipofaringe ( $p=0,0001$ ), cirugías ampliadas ( $p=0,0001$ ), valores de hemoglobina postoperatoria  $<115$  g/L ( $p=0,0001$ ), valores de albúmina preoperatoria  $\leq 43,15$  g/L ( $p=0,021$ ) y valores de proteínas totales  $\leq 73,05$  g/L ( $p=0,036$ ). También presentaron mayor riesgo de FFC los pacientes en los que no se colocó una prótesis fonatoria en el mismo acto quirúrgico ( $p=0,009$ ). Cabe destacar la ausencia de

-Resultados-

asociación entre la formación de FFC y el tratamiento previo con radioterapia (p=0,934). El resto de variables analizadas no mostró ninguna asociación significativa con la formación de FFC.

**Tabla 6.** Porcentaje de pacientes con fístula faringocutánea (FFC) según las variables evaluadas.

		% FFC	p-valor
<b>Sexo</b>	Hombre	23,2 %	0,459
	Mujer	17,2 %	
<b>Edad</b>	≤ 65 años	24,6 %	0,360
	>65 años	20,7 %	
<b>Hábitos tóxicos</b>	No	20,0 %	0,967
	Moderado	21,1 %	
	Grave	23,2 %	
<b>ASA</b>	II	21,2 %	0,664
	III	24,6 %	
	IV	16,0 %	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	22,5 %	0,748
	Sí	24,3 %	
<b>Localización</b>	Supraglotis	18,4%	0,0001*
	Glottis	17,6%	
	Hipofaringe	46,1%	
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2 <sup>a</sup>	15,5 %	0,082
	pT3	18,6 %	
	pT4	28,8 %	
<b>Radioterapia previa</b>	No	23,0 %	0,934
	Sí	22,6 %	
<b>Tipo de cirugía</b>	LT simple	13,8 %	0,0001*
	LTFP sin colgajo PM	38,1 %	
	LTFP-LTFT con colgajo PM	49,1 %	
<b>Vaciamiento cervical</b>	No	22,7 %	0,795
	Unilateral	25,6 %	
	Bilateral	22,1 %	
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	24,7 %	0,009*
	Sí	8,2 %	
<b>Hemoglobina postoperatoria</b>	>115 g/L	12,8 %	0,0001*
	99-115 g/L	22,7 %	
	<99 g/L	35,7 %	
<b>Albúmina preoperatoria</b>	≤43,15 g/L	27,0%	0,021*
	>43,15 g/L	4,3%	
<b>Proteínas totales preoperatorias</b>	≤73,05 g/L	29,3%	0,036*
	>73,05 g/L	8,3%	

<sup>a</sup> Incluye los pacientes sin evidencia de neoplasia.

\*Estadísticamente significativo, p<0,05.

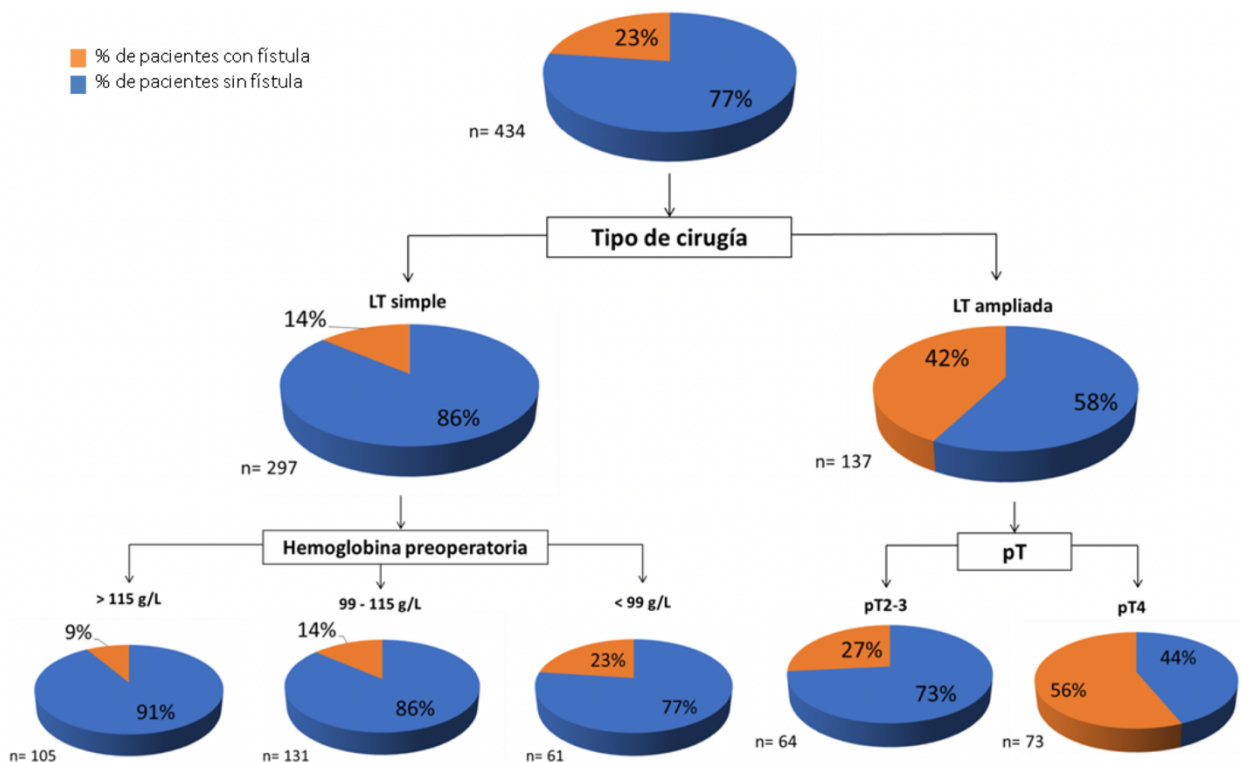
FFC indica fístula faringocutánea; ASA, American Society of Anesthesiologists; LT, laringectomía total; LTFP, laringectomía total con faringectomía parcial; LTFT, laringectomía total con faringectomía total; PM, pectoral mayor.

La Tabla 7 muestra los resultados del análisis multivariante en el que la aparición de FFC se estableció como la variable dependiente. Este análisis mostró que las cirugías ampliadas con faringectomía parcial o total, con o sin colgajo de PM aumentaban el riesgo de FFC de forma independiente. El riesgo de presentar una FFC aumentaba 4 veces al hacer una LTFP sin colgajo de PM (IC 95% 1,7-9,4,  $p=0,001$ ) respecto a una LT simple, y aumentaba 5 veces al realizar una LTFP o LTFT con colgajo de PM (IC 95% 1,8-14,6,  $p=0,002$ ).

La otra variable que resultó ser factor de riesgo independiente de FFC fue la disminución de los niveles de hemoglobina postoperatoria. En concreto, el grupo de pacientes con hemoglobina  $<99$  g/L, presentaron un aumento de 2,6 del riesgo de FFC (IC 95% 1,23-5,51,  $p=0,013$ ) respecto al grupo con hemoglobina  $>115$  g/L.

Basándonos en estos datos, realizamos un análisis de partición recursiva tomando la aparición de FFC como variable dependiente y el resto de variables como independientes (Figura 19). La primera partición generó un árbol de clasificación basado en el tipo de cirugía. Para los pacientes tratados con una LT simple (14% de FFC), la presencia de FFC se correlacionaba con los niveles de hemoglobina postoperatoria. En pacientes tratados con una LTFP o LTFT (42% de FFC), la formación de una FFC se correlacionaba con la extensión del tumor.

**Figura 19.** Análisis de partición recursiva según el riesgo de fístula. (LT corresponde a laringectomía total;  $pT$  es el estadio tumoral patológico según la clasificación TNM).



**Tabla 7.** Estudio multivariante para la aparición de fístula faringocutánea.

		<b>FFC HR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	1	0,618
	Mujer	0,74 (0,23-2,39)	
<b>Edad</b>	≤65 años	1	0,868
	>65 años	0,95 (0,55-1,65)	
<b>Hábitos tóxicos</b>	No	1	0,937
	Moderado	1,08 (0,16-7,51)	
	Grave	0,89 (0,14-5,49)	
<b>ASA</b>	II	1	0,903
	III	1,04 (0,58-1,85)	
	IV	0,80 (0,23-2,84)	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	1	0,179
	Sí	1,61 (0,80-3,23)	
<b>Localización</b>	Supraglotis	1	0,252
	Glottis	1,54 (0,74-3,22)	
	Hipofaringe	1,40 (0,60-3,27)	
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2 <sup>a</sup>	1	0,185
	pT3	1,03 (0,44-2,39)	
	pT4	1,72 (0,77-3,86)	
<b>Radioterapia previa</b>	No	1	0,527
	Sí	1,21 (0,67-2,19)	
<b>Tipo de cirugía</b>	LT simple	1	0,001*
	LTFP sin colgajo PM	4,01 (1,71-9,37)	
	LTFP-LTFT con colgajo PM	5,18 (1,84-14,57)	
<b>Vaciamiento cervical</b>	No	1	0,242
	Unilateral	2,00 (0,63-6,42)	
	Bilateral	1,36 (0,47-4,00)	
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	1	0,172
	Sí	0,46 (0,15-1,40)	
<b>Hemoglobina postoperatoria</b>	>115 g/L	1	0,196
	99-115 g/L	1,59 (0,79-3,22)	
	<99 g/L	2,60 (1,23-5,51)	

<sup>a</sup> Incluye los pacientes sin evidencia de neoplasia.

\*Estadísticamente significativo, p<0,05.

HR indica hazard ratio; ASA, American Society of Anesthesiologists; LT, laringectomía total; LTFP, laringectomía total con faringectomía parcial; LTFT, laringectomía total con faringectomía total; PM, pectoral mayor.



### 4.3. Factores de riesgo de fístula mayor

De los 99 pacientes con FFC, 74 (74,7%) cumplieron criterios de fístula mayor. La distribución de pacientes con fístulas mayor según el tipo de cirugía fue la siguiente: 10,4% tras LT simple (n=31/297), 27,4% tras LTFP sin colgajo de PM (n=23/84), y 37,7% tras LTFP o LTFT con colgajo de PM (n=20/53).

En cuanto al riesgo de aparición de una FFC-mayor, las variables que resultaron ser factor de riesgo en el análisis univariante fueron: tumores de hipofaringe ( $p=0,0001$ ), cirugías ampliadas ( $p=0,0001$ ), valores de hemoglobina postoperatoria  $<115$  g/L ( $p=0,0001$ ) y la ausencia de colocación de una prótesis fonatoria ( $p=0,031$ ). El resto de variables analizadas se relacionaron de forma significativa con el riesgo de presentar una FFC. Los resultados del análisis completo se muestran en la Tabla 8.

En el estudio multivariante para la aparición de fístulas mayor presentado en la Tabla 9, las variables que resultaron ser factor de riesgo fueron nuevamente el tipo de cirugía y los valores de hemoglobina postoperatoria. El riesgo de tener una fístula mayor aumentaba 5,7 veces en pacientes operados de LTFP sin colgajo de PM (IC 95% 2,2-15,0,  $p=0,0001$ ) respecto a los pacientes operados de LT simple, y 9,8 veces en los operados de LTFP o LTFT con colgajo de PM (IC 95% 3,0-32,1,  $p=0,0001$ ). El riesgo de presentar una fístula mayor en los pacientes con hemoglobina postoperatoria  $<99$  g/L fue 3,3 veces mayor (IC 95% 0,1-0,7;  $p=0,007$ ) que el del grupo con hemoglobina  $>115$  g/L.

Del total de pacientes con fístula (n=99), 21 (21,2%) requirieron una reparación quirúrgica y por lo tanto se consideraron fístulas mayor. En todas las cirugías de reconstrucción se utilizó el colgajo de PM. Entre los pacientes previamente irradiados que desarrollaron una FFC, un 27,1% (13/48) requirió una reparación quirúrgica del defecto. En cambio, en los pacientes nunca irradiados que presentaron una FFC, un 15,7% (8/51) necesitó la misma intervención ( $p=0,220$ ). Los resultados se muestran en la Tabla 10. En consonancia con estos resultados, en el análisis multivariante se observó una tendencia no significativa de aumento de riesgo de fístula mayor en los pacientes previamente irradiados ( $p=0,089$ )(Tabla 9).

**Tabla 8.** Porcentaje de pacientes con fístula faringocutánea mayor según las variables evaluadas

		<b>% FFC-M</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	17,8 %	0,199
	Mujer	6,9 %	
<b>Edad</b>	≤ 65 años	19,1 %	0,223
	>65 años	14,6 %	
<b>Hábitos tóxicos</b>	No	13,3 %	0,812
	Moderado	14,0 %	
	Grave	17,7 %	
<b>ASA</b>	II	15,5 %	0,891
	III	18,7 %	
	IV	16,0 %	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	16,7 %	0,339
	Sí	21,4 %	
<b>Localización</b>	Supraglotis	14,0%	0,0001*
	Glottis	13,5%	
	Hipofaringe	32,9%	
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2 <sup>a</sup>	15,5 %	0,272
	pT3	12,4 %	
	pT4	21,0 %	
<b>Radioterapia previa</b>	No	15,3 %	0,325
	Sí	18,9 %	
<b>Tipo de cirugía</b>	LT simple	10,4 %	0,0001*
	LTFP sin colgajo PM	27,4 %	
	LTFP-LTFT con colgajo PM	37,7 %	
<b>Vaciamiento cervical</b>	No	11,4 %	0,407
	Unilateral	20,7 %	
	Bilateral	16,9 %	
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	18,4 %	0,031*
	Sí	6,1 %	
<b>Hemoglobina postoperatoria</b>	>115 g/L	8,0 %	0,0001*
	99-115 g/L	17,1 %	
	<99 g/L	27,8 %	
<b>Albúmina preoperatoria</b>	≤43,15 g/L	16,2%	0,063
	>43,15 g/L	0%	
<b>Proteínas totales preoperatorias</b>	≤73,05	20,7%	0,067
	>73,05	4,2%	

<sup>a</sup> Incluye los pacientes sin evidencia de neoplasia.

\*Estadísticamente significativo, p<0,05.

*FFC-M* indica fístula faringocutánea mayor; *ASA*, American Society of Anesthesiologists; *LT*, laringectomía total; *LTFP*, laringectomía total con faringectomía parcial; *LTFT*, laringectomía total con faringectomía total; *PM*, pectoral mayor.

**Tabla 9.** Estudio multivariante para la aparición de fístula faringocutánea mayor.

		FFC-Major HR (IC 95%)	p-valor
<b>Sexo</b>	Hombre	1	0,148
	Mujer	0,30 (0,06-1,53)	
<b>Edad</b>	≤65 años	1	0,476
	>65 años	0,80 (0,43-1,48)	
<b>Hábitos tóxicos</b>	No	1	
	Moderado	0,93 (0,06-14,05)	0,960
	Grave	1,01 (0,07-13,47)	0,992
<b>ASA</b>	II	1	
	III	1,03 (0,54-1,96)	0,928
	IV	1,35 (0,37-4,98)	0,651
<b>Diabetes mellitus</b>	No	1	0,051
	Sí	2,11 (1,00-4,44)	
<b>Localización</b>	Supraglotis	1	
	Glottis	2,00 (0,85-4,73)	0,114
	Hipofaringe	0,92 (0,36-2,36)	0,867
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2 <sup>a</sup>	1	
	pT3	0,57 (0,23-1,43)	0,233
	pT4	0,99 (0,42-2,33)	0,987
<b>Radioterapia previa</b>	No	1	0,089
	Sí	1,77 (0,92-3,42)	
<b>Tipo de cirugía</b>	LT simple	1	
	LTFP sin colgajo PM	5,71 (2,18-14,99)	0,0001*
	LTFP-LTFT con colgajo PM	9,81 (3,00-32,08)	0,0001*
<b>Vaciamiento cervical</b>	No	1	
	Unilateral	4,13 (0,99-17,18)	0,051
	Bilateral	3,27 (0,86-12,44)	0,082
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	1	0,199
	Sí	0,43 (0,12-1,56)	
<b>Hemoglobina postoperatoria</b>	>115 g/L	1	
	99-115 g/L	1,86 (0,82-4,22)	0,139
	<99 g/L	3,34 (1,39-8,01)	0,007*

<sup>a</sup> Incluye los pacientes sin evidencia de neoplasia.

\*Estadísticamente significativo, p<0,05.

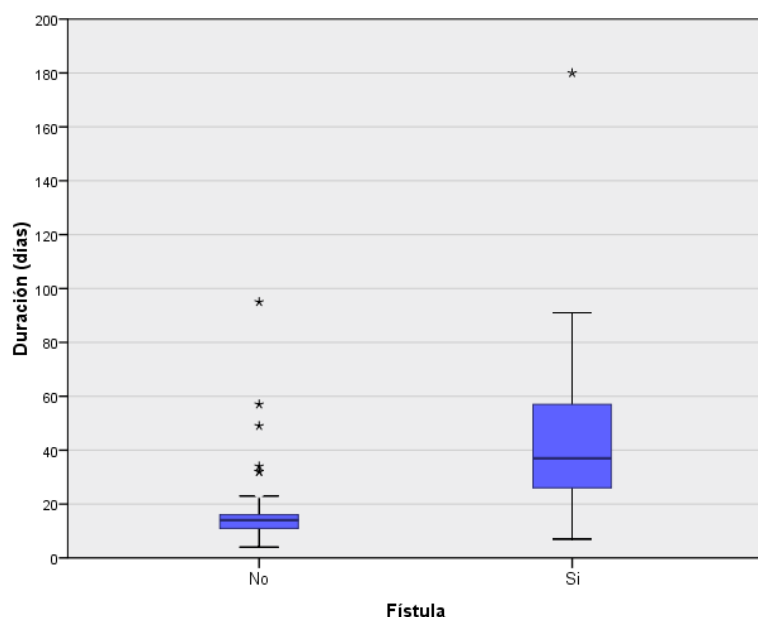
FFC-M indica fístula faringocutánea mayor; HR, hazard ratio; ASA, American Society of Anesthesiologists; LT, laringectomía total; LTFP, laringectomía total con faringectomía parcial; LTFT, laringectomía total con faringectomía total; PM, pectoral mayor.

**Tabla 10.** Distribución de pacientes con fístula que requirieron reparación quirúrgica, en función del antecedente de radioterapia

Radioterapia	N	Fístulas (n)	Reparación quirúrgica de la fístula	p-valor
Sí	212	48	13 (27,1%)	0,220
No	222	51	8 (15,7%)	

#### 4.4. Estancia hospitalaria

La presencia de FFC resultó ser un predictor significativo de prolongación de la estancia hospitalaria ( $p=0,0001$ ), con una estancia mediana de 14 días para el grupo de pacientes sin FFC (rango 4-57) versus 37 días para los pacientes con FFC (rango 7-180). El gráfico de la Figura 20 representa estos resultados.



**Figura 20.** Estancia hospitalaria de los pacientes en función de la aparición de fístula faringocutánea en el postoperatorio de una laringectomía total ( $p=0,0001$ ).

Tal y como muestra la Tabla 11, de entre los pacientes que desarrollaron una FFC, los que previamente habían recibido radioterapia presentaron estancias hospitalarias medianas más largas que los pacientes no irradiados (45 días vs 33 días respectivamente,  $p=0,017$ ). Las diferencias también se observaron entre los pacientes sin FFC, entre los que destacan estancias medianas de 15 días para los pacientes irradiados, frente a los 12 días en no irradiados ( $p=0,0001$ ).

Un total de 13 pacientes (3,0%) murieron durante el período postoperatorio. De ellos, 8 tuvieron una FFC; y la muerte fue directamente atribuible a complicaciones locales de la FFC en 7 de estos pacientes.

**Tabla 11.** Duración de la estancia hospitalaria mediana en función de la aparición de fístula y el antecedente de radioterapia previa a la cirugía.

Fístula		N	Duración (días)	Rango	p-valor
faringocutánea	Radioterapia				
Sí	Sí	48	45	8-108	0,017*
	No	51	33	7-180	
No	Sí	164	15	4-57	0,0001*
	No	171	12	6-34	

\*Estadísticamente significativo,  $p<0,05$ .

#### 4.5. Resultados del análisis según el tipo de sutura

En la cohorte de pacientes tratados con una LT simple desde 2008, el cierre de la mucosa faríngea fue realizado mediante una sutura manual en 86 casos (61%) y mediante una sutura mecánica en 55 casos (39%). La sutura mecánica fue más utilizada en pacientes con: tumores glóticos ( $p=0,001$ ), de menor extensión local ( $p=0,019$ ), menos comorbilidades preoperatorias valoradas acorde a la clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiologists ( $p=0,022$ ) y menor consumo de tabaco y alcohol ( $p=0,020$ ).

El porcentaje de aparición de FFC fue de 14,9% ( $n=21$ ). En 15 (17,4%) de los casos en los que se reconstruyó con una sutura manual y en 6 (10,9%) de los que se usó una sutura mecánica se objetivó una FFC. No se encontraron diferencias significativas en la relación entre el tipo de cierre de la faringe y la tasa de FFC ( $p=0,339$ ).

La Tabla 12 muestra la incidencia de FFC en función del antecedente de radioterapia y el tipo de sutura. En los resultados se halló una tendencia no significativa de los pacientes no irradiados en los que se realizó una sutura mecánica a presentar menos FFC comparado con aquellos tratados con una sutura manual (3,7% vs 18,6%, respectivamente;  $p=0,139$ ). No obstante, la tendencia no se observaba en los pacientes irradiados, que mostraban un porcentaje de FFC muy similar con ambas técnicas (17,9% vs 16,3%,  $p=1,000$ ).

**Tabla 12.** Fístula faringocutánea en función del antecedente de radioterapia y el tipo de sutura utilizado en la cirugía.

Antecedente de radioterapia	Técnica de sutura	Pacientes (n)	Fístula faringocutánea (%)	p-valor
No radioterapia	Manual	43	18,6 %	0,139
	Mecánica	27	3,7 %	
Radioterapia	Manual	43	16,3 %	1,000
	Mecánica	28	17,9 %	

-Resultados-

La tabla 13 muestra los resultados del análisis univariante. El estudio multivariante incluyendo la aparición de FFC como variable dependiente (Tabla 14) reflejó que la única variable que significativamente se correlacionaba con la presencia de FFC era el nivel de hemoglobina postoperatorio. Los pacientes con niveles de hemoglobina postoperatoria <99 g/L tuvieron un riesgo 5 veces mayor de presentar una FFC, respecto los pacientes con cifras de hemoglobina >115 g/L.

**Tabla 13.** Análisis univariante de la aparición de FFC para cada variable.

		% FFC	p-valor
<b>Sexo</b>	Hombre	14,6 %	0,669
	Mujer	18,2 %	
<b>Edad</b>	≤65 años	17,6 %	0,479
	>65 años	12,3 %	
<b>Hábitos tóxicos</b>	Moderado	20,0 %	0,392
	Grave	13,5 %	
<b>ASA</b>	I-II	12,3 %	0,631
	III-IV	16,7 %	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	14,7 %	1,000
	Sí	15,4 %	
<b>Localización</b>	Supraglotis	11,8 %	0,600
	Glottis	15,9 %	
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2 <sup>a</sup>	16,0 %	0,901
	pT3	12,8 %	
	pT4	15,6 %	
<b>Radioterapia previa</b>	No	12,9 %	0,637
	Sí	16,9 %	
<b>Sutura automática</b>	No	17,4 %	0,339
	Sí	10,9 %	
<b>Vaciamiento cervical</b>	No	18,2 %	0,766
	Unilateral	17,4 %	
	Bilateral	14,0 %	
<b>Hemoglobina postoperatoria</b>	>115 g/L	10,2 %	0,070*
	99-115 g/L	13,2 %	
	<99 g/L	29,6 %	

<sup>a</sup> Incluye los pacientes sin evidencia de neoplasia.

\*Estadísticamente significativo, p<0,05.

FFC indica fístula faringocutánea; ASA, American Society of Anesthesiologists.

**Tabla 14.** Análisis multivariante del riesgo de fístula faringocutánea.

		<b>FFC HR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	1	0,938
	Mujer	1,08 (0,15-7,58)	
<b>Edad</b>	≤ 65 años	1	0,453
	>65 años	0,65 (0,22-1,99)	
<b>Hábitos tóxicos</b>	Moderado	1	0,193
	Grave	0,42 (0,12-1,55)	
<b>ASA</b>	I-II	1	0,324
	III-IV	1,83 (0,55-6,08)	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	1	0,734
	Si	1,22 (0,38-3,90)	
<b>Localización</b>	Supraglotis	1	0,262
	Glottis	2,20 (0,55-8,76)	
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2 <sup>a</sup>	1	0,718
	pT3	0,74 (0,15-3,76)	
	pT4	0,96 (0,20-4,64)	
<b>Radioterapia previa</b>	No	1	0,288
	Sí	2,06 (0,54-7,85)	
<b>Sutura automática</b>	No	1	0,330
	Si	0,55 (0,16-1,84)	
<b>Vaciamiento cervical</b>	No	1	0,963
	Unilateral	0,95 (0,11-8,06)	
	Bilateral	0,64 (0,09-4,42)	
<b>Hemoglobina postoperatoria</b>	>115 g/L	1	0,388
	99-115 g/L	1,81 (0,47-6,95)	
	<99 g/L	5,34 (1,21-23,59)	

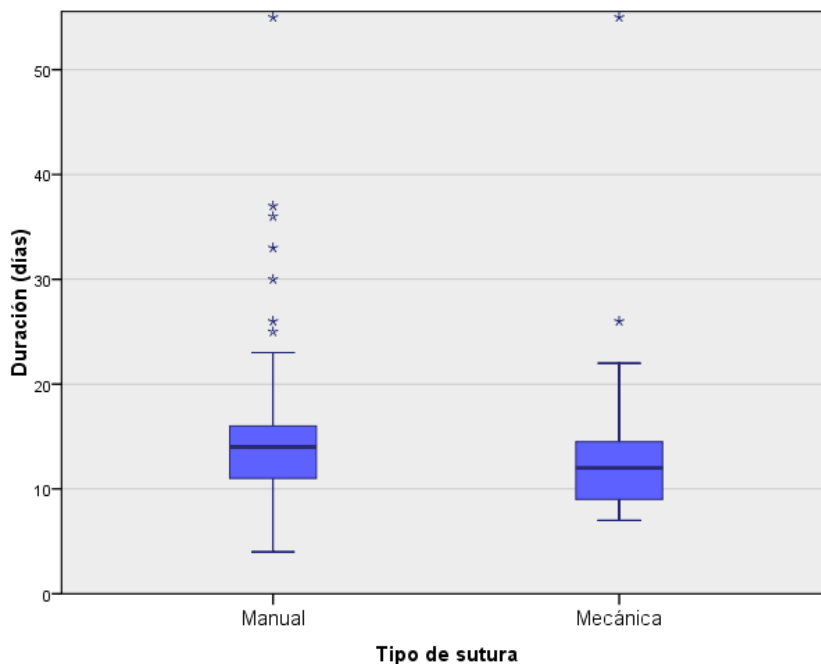
<sup>a</sup> Incluye los pacientes sin evidencia de neoplasia.

\*Estadísticamente significativo,  $p < 0,05$ .

FFC indica fístula faringocutánea; HR, hazard ratio; ASA, American Society of Anesthesiologists.

La estancia hospitalaria mediana fue de 14 días (rango 4-74 días) para los pacientes en los que cerró la faringe con una sutura manual y de 12 días (rango 7-85 días) para los pacientes en los que se usó una sutura mecánica (Figura 21). Las diferencias entre la duración de la estancia hospitalaria en función del tipo de sutura fueron significativas ( $p=0,010$ ). Si solamente consideramos los casos que no presentaron FFC como complicación, la duración de la estancia mediana fue de 13 días para el grupo suturado manualmente y de 11 días para el grupo suturado mecánicamente. La diferencia entre estos grupos fue significativa ( $p=0,004$ ). Considerando únicamente los pacientes con FFC, los que fueron suturados de forma manual estuvieron una mediana de 30 días en el hospital y los que se suturaron de forma automática, 55 días ( $p=0,205$ ).

-Resultados-



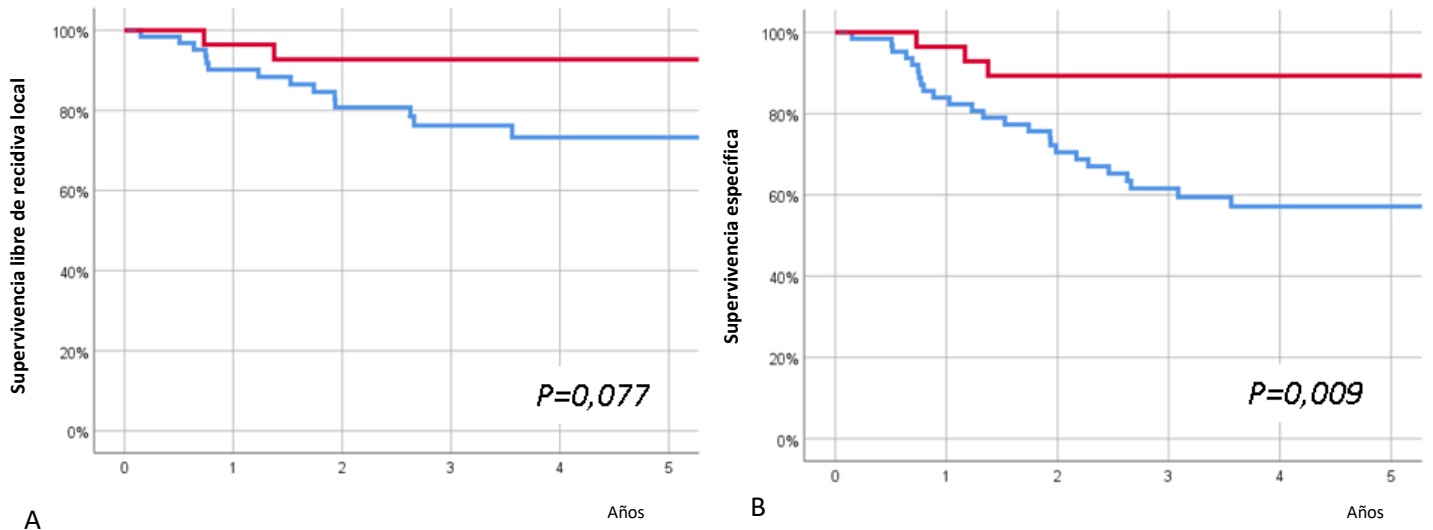
**Figura 21.** Gráfico que muestra la estancia hospitalaria en función del tipo de cierre de la faringe tras una laringectomía simple, en la población de pacientes operada a partir del año 2008 ( $p=0,004$ ).

Se analizaron los márgenes quirúrgicos de los 123 pacientes oncológicos que incluía la muestra. De entre los pacientes tratados con sutura manual ( $n=79$ ), en un 6,3% de los casos ( $n=5$ ) se encontraron márgenes positivos y en otro 6,3% ( $n=5$ ), márgenes próximos a menos de 5 mm. De los pacientes tratados con sutura mecánica ( $n=44$ ), ninguno de ellos presentó márgenes positivos y solamente en un paciente (2,3%) se encontró un margen próximo. No hubo diferencias en cuanto a la afectación de los márgenes de resección entre ambos grupos ( $p=0,165$ ).

Noventa y dos pacientes (64 tratados con sutura manual y 28 con sutura mecánica) tuvieron un seguimiento de más de dos años, y fueron los pacientes en los que se analizaron los resultados oncológicos. La Figura 22 muestra las curvas de supervivencia libre de recidiva local (A) y supervivencia libre de cáncer (B) para estos pacientes. Estos resultados muestran cómo el grupo de sutura mecánica tuvo una tendencia a presentar un porcentaje menor de recidiva local, aunque las diferencias no fueron significativas ( $p=0,077$ ). La tasa de supervivencia específica fue significativamente mayor en pacientes tratados mediante una sutura mecánica en comparación con los pacientes tratados con una sutura manual ( $p=0,009$ ).



**Figura 22.** Cohorte de pacientes tratados con laringectomía total simple a partir del 2008. Supervivencia libre de recidiva local(A) y supervivencia específica (B) en función del tipo de sutura faríngea. La línea roja representa la sutura mecánica. La línea azul representa la sutura manual.



#### 4.6. Resultados del análisis según la presencia de sarcopenia

Para evaluar la sarcopenia como factor de riesgo ante la aparición de FFC se analizaron los TC cervicales de 105 pacientes. En 50 de estos casos, además, dispusimos de una imagen a nivel torácico y en 42 pacientes de una lumbar. Se calculó el tiempo medio entre la prueba de imagen y la cirugía, que fue de 38 días (desviación estándar 22,2 días, rango de 2-96 días)

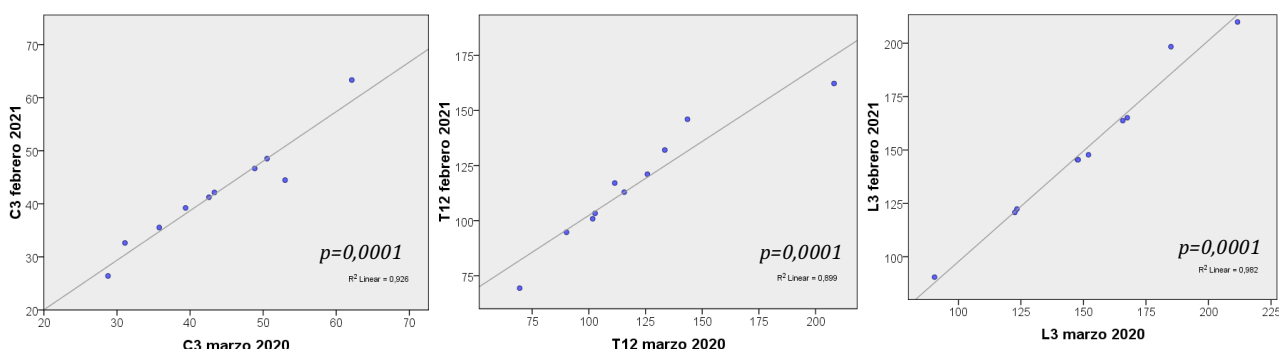
Para asumir la posibilidad de comparar pacientes con imágenes obtenidas mediante la técnica de TC y PET-TC, se contrastaron las medias del área de masa muscular medida a nivel cervical de ambas modalidades de imagen y resultaron ser similares (39,66 cm<sup>2</sup> vs 39,75 cm<sup>2</sup> respectivamente, p=0,959).

Se comprobó que la reproducibilidad intra-observador de las mediciones de ASM era correcta, tal y como muestran la tabla 15 y los gráficos de la figura 23, con unos coeficientes de regresión lineal igual o superior a 0,95 para las mediciones a nivel de C3, T12 y L3 obtenidas en dos determinaciones llevadas a cabo de forma independiente (p=0,0001, p=0,0001, p=0,0001, respectivamente).

**Tabla 15.** Correlación entre las mediciones del área de sección muscular de 10 imágenes TC en la localización C3, T12 y L3, obtenidas en dos ocasiones distintas, por una misma investigadora (MC).

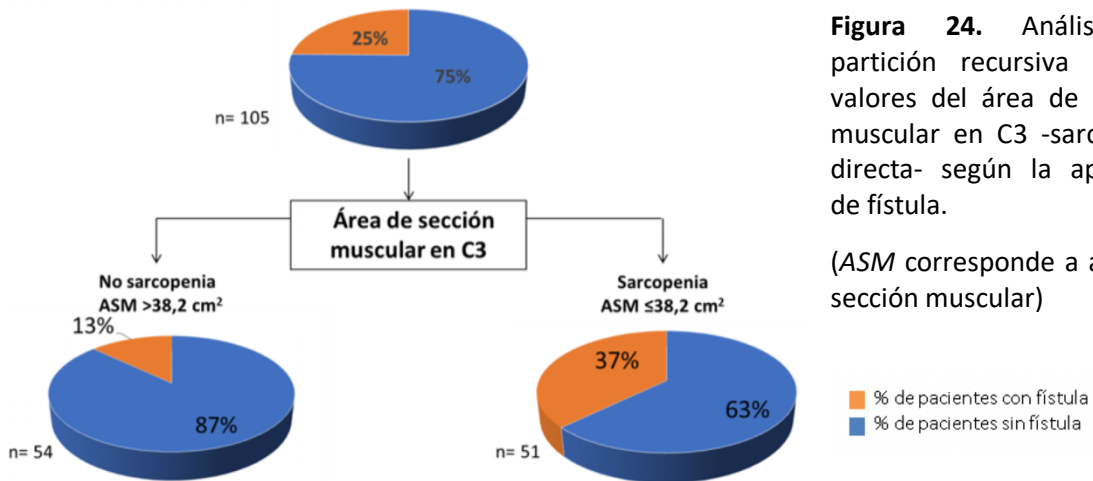
Variables	ASM cervical marzo 2020 (C3)	ASM torácico marzo 2020 (T12)	ASM lumbar marzo 2020 (L3)
ASM cervical febrero 2021 (C3)	Pearson =0,96 p=0,0001 n= 10		
ASM torácico febrero 2021 (T12)		Pearson =0,95 p=0,0001 n= 10	
ASM lumbar febrero 2021 (L3)			Pearson =0,99 p=0,0001 n= 10

**Figura 23.** Gráficos de puntos que muestran la correlación entre las mediciones del área de sección muscular de 10 imágenes TC en la localización C3, T12 y L3, obtenidas en dos ocasiones distintas, por una misma investigadora (MC). Todas las mediciones se expresan en cm<sup>2</sup>.

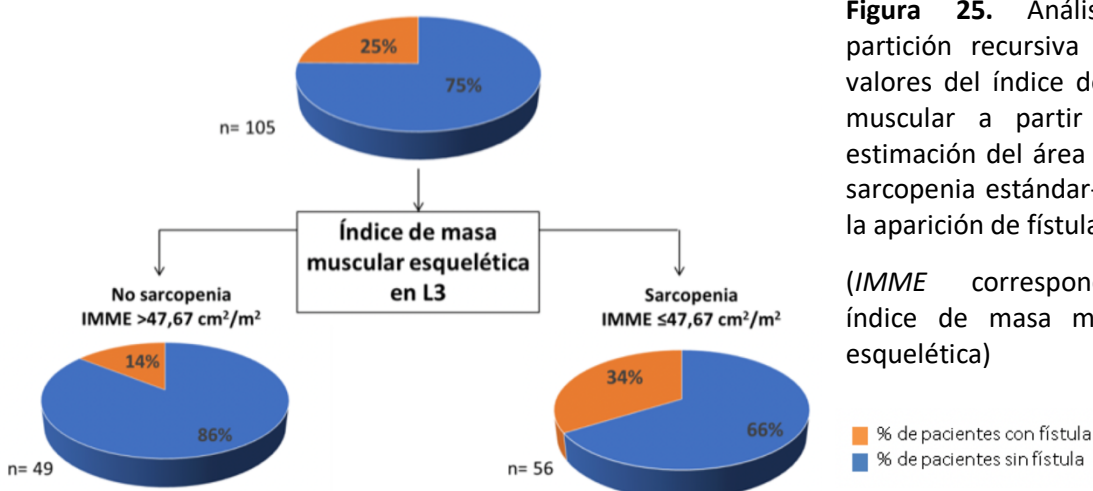


#### 4.6.1. Clasificación preliminar de las variables

Según el análisis de partición recursiva representado en la Figura 24, el punto de corte obtenido para definir la sarcopenia directa (categorización del valor de ASM a nivel de C3 considerando la aparición de FFC como variable dependiente en el análisis de partición recursiva) fue de 38,2 cm<sup>2</sup>. Cincuenta y un pacientes (48,6%) de nuestra cohorte fueron considerados sarcopénicos.



Por otro lado, en el análisis de partición recursiva según el IMME estimado en L3 tal como definimos el concepto de sarcopenia estándar (categorización del valor de IMME estimado en L3 considerando la aparición de FFC como variable dependiente en el análisis de partición recursiva), el punto de corte obtenido para definir la sarcopenia en función de la aparición de FFC fue de 47,67 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (Figura 25). Según este umbral, 56 pacientes (53,3%) presentaban criterios de sarcopenia.



## -Resultados-

El punto de corte propuesto por Prado<sup>73</sup> es diferente para cada sexo, en los hombres se encuentra en 52,4 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> y en las mujeres en 38,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Según estos umbrales, un 78,1% de la muestra incluida en nuestro trabajo (n=82) presentaba criterios de sarcopenia (Tabla 16). Según el punto de corte propuesto por Wendrich<sup>84</sup>, 43,2 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, un 30,5% de nuestra cohorte (n=32) presentaba sarcopenia.

**Tabla 16.** Distribución de los pacientes de nuestra cohorte según los puntos de corte a nivel de L3 más utilizados en la literatura.

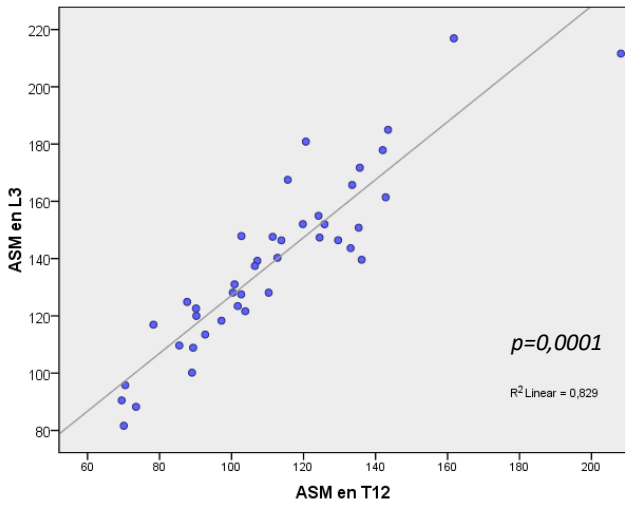
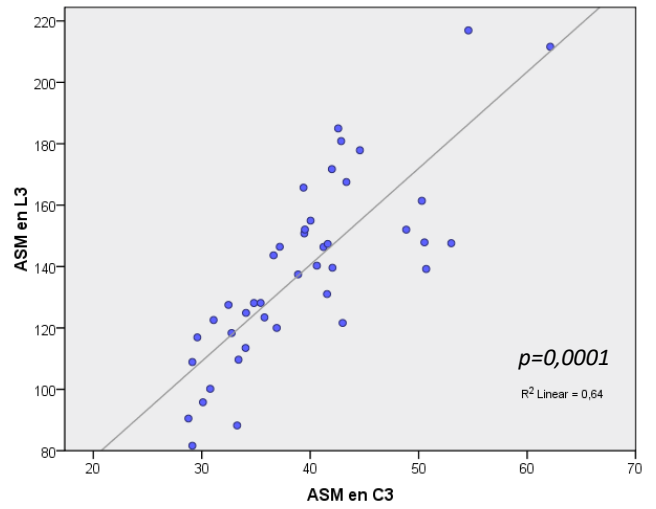
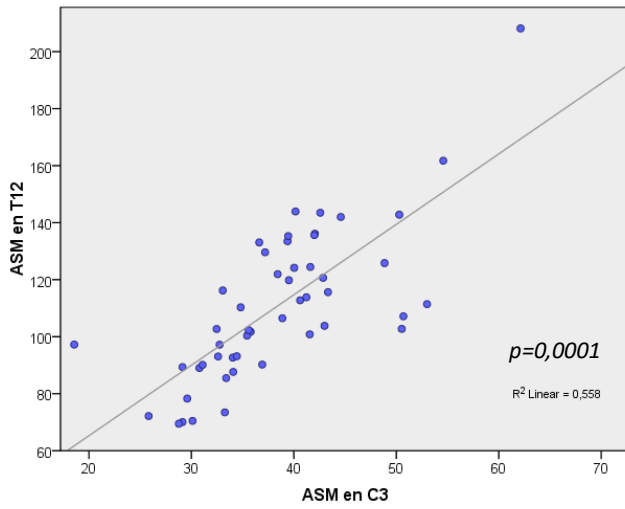
Autor	Punto de corte	Sarcopenia	No sarcopenia
Prado <sup>73</sup>	52,4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> en hombres 38,5 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> en mujeres	82 (78,1%)	23 (21,9%)
Wendrich <sup>84</sup>	43,2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	32 (30,5%)	73 (69,5%)
Nuestros resultados (IMME estimado en L3)	47,67 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	56 (53,3%)	49 (46,7%)

La correlación entre el ASM a nivel cervical, torácico y lumbar se encuentra reflejada en la Tabla 17. En los gráficos de la Figura 26 también se muestra claramente cómo existe una relación positiva y significativa entre las diferentes determinaciones.

**Tabla 17.** Correlaciones entre el área de sección muscular cervical, torácica y lumbar. (ASM corresponde a área de sección muscular)

Variables	ASM cervical (C3)	ASM torácico (T12)	ASM lumbar (L3)
ASM lumbar (L3)	Pearson =0,80 p=0,0001* n= 42	Pearson =0,91 p=0,0001* n= 42	-
ASM torácico (T12)	Pearson =0,75 p=0,0001* n= 50	-	-
ASM cervical (C3)	-	-	-

\*Estadísticamente significativo, p<0,05.



**Figura 26.** Gráficos de puntos que muestran la relación entre la medición del área de sección muscular (ASM) a nivel cervical (C3), torácico (T12) y lumbar (L3). Todas las mediciones se expresan en cm<sup>2</sup>.

#### 4.6.2. Fístula faringocutánea y sarcopenia

Un total de 26 pacientes presentaron una FFC durante el postoperatorio (24,8%).

De los pacientes con sarcopenia medida de forma directa (n=51), 19 (37,3%) presentaron fístula. Entre los 54 pacientes no sarcopénicos (51,4%), 7 (13,0%) presentaron FFC. El riesgo de presentar fístula fue 3,99 veces mayor en los pacientes con sarcopenia directa respecto al grupo sin sarcopenia (IC 95% 1,50-10,58; p=0,002).

De los 56 pacientes que presentaron sarcopenia medida de forma estándar, 19 (33,9%) sufrieron una FFC. De los 49 pacientes restantes (46,7%), considerados no sarcopénicos, 7 (14,3%) presentaron una FFC. El riesgo de presentar fístula fue 3,08 veces mayor en los pacientes con sarcopenia estándar respecto al grupo sin sarcopenia (IC 95% 1,17-8,15; p=0,023).

La tabla 18 muestra el porcentaje de pacientes con FFC según las variables analizadas. Aparte del ASM a nivel de C3 - sarcopenia directa - y el IMME estimado a nivel de L3 - sarcopenia estándar -, la localización del tumor y el tipo de cirugía resultaron ser factores significativamente relevantes en la aparición de FFC. Los tumores de hipofaringe presentaron mayor tasa de FFC que los tumores localizados en la supraglotis y glotis (61,5% vs 20,7% y 19,0%, p=0,008). Los pacientes operados de LT ampliada con faringectomía, tanto si requirieron o no una reconstrucción con colgajo, presentaron un 48% de FFC. En cambio, los pacientes a los que se les realizó una LT simple presentaron una tasa de 17,5% de FFC (p=0,004). En el mismo análisis se observó que en las cirugías en las que se empleó una sutura automática presentaron un 10,8% de fístulas, comparado con un 32,4% en las que se realizó una sutura automática (p=0,018). Dado que se trata de un estudio univariante, este último resultado se debe interpretar con precaución como explicaremos en el apartado de discusión, ya que puede estar sujeto a un sesgo de selección.

**Tabla 18.** Porcentaje de pacientes con fístula faringocutánea según las variables evaluadas.

		<b>% FFC</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	25,0 %	1,000
	Mujer	23,1 %	
<b>Edad</b>	≤ 65 años	21,6 %	0,504
	>65 años	27,8 %	
<b>Hábitos tóxicos</b>	Moderado	33,3%	0,396
	Grave	22,6 %	
<b>ASA</b>	I-II	22,2 %	0,652
	III-IV	27,5 %	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	23,8 %	0,791
	Sí	28,0 %	
<b>Área de sección muscular en C3</b> (Sí ≤ 38,2 cm <sup>2</sup> - Sarcopenia directa)	≤38,2 cm <sup>2</sup>	37,3 %	0,006*
	>38,2 cm <sup>2</sup>	13,0 %	
<b>Índice de masa muscular estimado en L3</b> (Sí ≤ 47,67 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> - Sarcopenia estándar)	≤47,67 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	33,9 %	0,024*
	>47,67 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	14,3 %	
<b>Índice de masa corporal</b>	Bajo peso (<18,5kg/m <sup>2</sup> )	30,0 %	0,700
	Normo-sobrepeso (18,5-29,9kg/m <sup>2</sup> )	26,0%	
	Obesidad (>30kg/m <sup>2</sup> )	24,8%	
<b>Localización</b>	Supraglotis	20,7 %	0,008*
	Glottis	19,0 %	
	Hipofaringe	61,5 %	
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2	25,0 %	0,855
	pT3	20,0 %	
	pT4	26,6 %	
<b>Radioterapia previa</b>	No	26,5 %	0,821
	Sí	23,2 %	
<b>Tipo de cirugía</b>	LT simple	17,5 %	0,004*
	LT ampliada con/sin reconstrucción	48,0 %	
<b>Sutura automática</b>	No	32,4 %	0,018*
	Sí	10,8 %	
<b>Vaciamiento cervical</b>	No	28,6 %	0,818
	Unilateral	26,7 %	
	Bilateral	23,7 %	
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	26,7 %	0,348
	Sí	13,3 %	
<b>Cirujano</b>	1	41,7 %	0,309
	2	30,0 %	
	3	17,9 %	
	4	20,8 %	
<b>Albúmina preoperatoria</b>	≤43,15 g/L	21,4 %	0,421
	>43,15 g/L	7,7 %	
<b>Proteínas totales preoperatorias</b>	≤73,05 g/L	27,5 %	0,416
	>73,05 g/L	10,0 %	
<b>Anemia preoperatoria</b>	No	25,4 %	1,000
	Sí	23,5 %	
<b>Anemia postoperatoria</b>	No	33,3 %	0,686
	Sí	24,0 %	

\*Estadísticamente significativo, p&lt;0,05.

FFC indica fístula faringocutánea; ASA, American Society of Anesthesiologists; LT, laringectomía total.

-Resultados-

El estudio multivariante estableciendo la aparición de FFC como variable dependiente y el resto de las variables analizadas como variables independientes se muestra en la Tabla 19. Este análisis mostró que el ASM a nivel de C3, que es la variable que hemos utilizado para definir la sarcopenia directa, era la única de las variables estudiadas que resultaba determinante estadísticamente para el riesgo de aparición de FFC en pacientes laringectomizados. Observamos que los pacientes con ASM en C3  $\leq 38,2$  cm<sup>2</sup> tenían un riesgo 14,7 veces mayor de presentar FFC que los pacientes con ASM en C3  $> 38,2$  cm<sup>2</sup> (IC 95% 2,72-79,29; p=0,002).

**Tabla 19.** Análisis multivariante del riesgo de aparición de FFC, incluyendo la variable “área de sección muscular en C3”, que corresponde al parámetro que hemos usado para definir la sarcopenia directa.

		<b>FFC HR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	1	0,472
	Mujer	0,47 (0,06-3,65)	
<b>Edad</b>	(Variable continua)	0,99 (0,93-1,07)	0,943
<b>Hábitos tóxicos</b>	Moderado	1	0,104
	Grave	0,20 (0,03-1,38)	
<b>ASA</b>	I-II	1	0,914
	III-IV	1,09 (0,23-5,08)	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	1	0,060
	Sí	4,70 (0,94-23,58)	
<b>Índice de masa corporal</b>	(Variable continua)	1,19 (0,99-1,43)	0,071
<b>Área de sección muscular en C3</b> (Sí $\leq 38,2$ cm <sup>2</sup> - Sarcopenia directa)	$> 38,2$ cm <sup>2</sup>	1	0,002*
	$\leq 38,2$ cm <sup>2</sup>	14,69 (2,72-79,29)	
<b>Localización</b>	Supraglotis	1	
	Glottis	4,85 (0,58-40,56)	0,145
	Hipofaringe	8,13 (0,69-95,25)	0,095
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2	1	
	pT3	1,07 (0,11-10,38)	0,953
	pT4	1,79 (0,21-15,22)	0,593
<b>Radioterapia previa</b>	No	1	0,793
	Sí	0,81 (0,17-3,86)	
<b>Tipo de cirugía</b>	LT simple	1	0,079
	LT ampliada con/sin reconstrucción	8,35 (0,78-89,24)	
<b>Sutura automática</b>	No	1	0,104
	Sí	0,23 (0,04-1,36)	
<b>Vaciamiento cervical</b>	No	1	
	Unilateral	0,56 (0,04-8,21)	0,673
	Bilateral	0,89 (0,08-9,43)	0,923
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	1	0,699
	Sí	0,65 (0,07-5,80)	
<b>Cirujano</b>	1	1	
	2	0,22 (0,02-2,37)	0,211
	3	0,16 (0,02-1,66)	0,124
	4	0,28 (0,02-3,25)	0,308
<b>Anemia preoperatoria</b>	No	1	0,720
	Sí	1,33 (0,28-6,28)	
<b>Anemia postoperatoria</b>	No	1	0,506
	Sí	2,02 (0,26-15,96)	

\*Estadísticamente significativo, p<0,05.

FFC indica fístula faringocutánea; HR, hazard ratio; ASA, American Society of Anesthesiologists; LT, laringectomía total.



En la repetición del estudio multivariante sustituyendo la variable “ASM en C3” por “IMME estimado en L3” (Tabla 20) observamos nuevamente que la única variable que resultó ser factor de riesgo significativo para la aparición de FFC fue la sarcopenia, en este caso medida como IMME estimado en L3 a partir del área obtenido en C3. Los pacientes con un índice  $\leq 47,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  tenían un riesgo 5,9 veces mayor de presentar una FFC durante el postoperatorio (IC 95% 1,00-34,84;  $p=0,050$ ).

**Tabla 20.** Análisis multivariante del riesgo de aparición de FFC, incluyendo la variable “índice de masa muscular estimado en L3”, que corresponde al parámetro usado para definir la sarcopenia estándar.

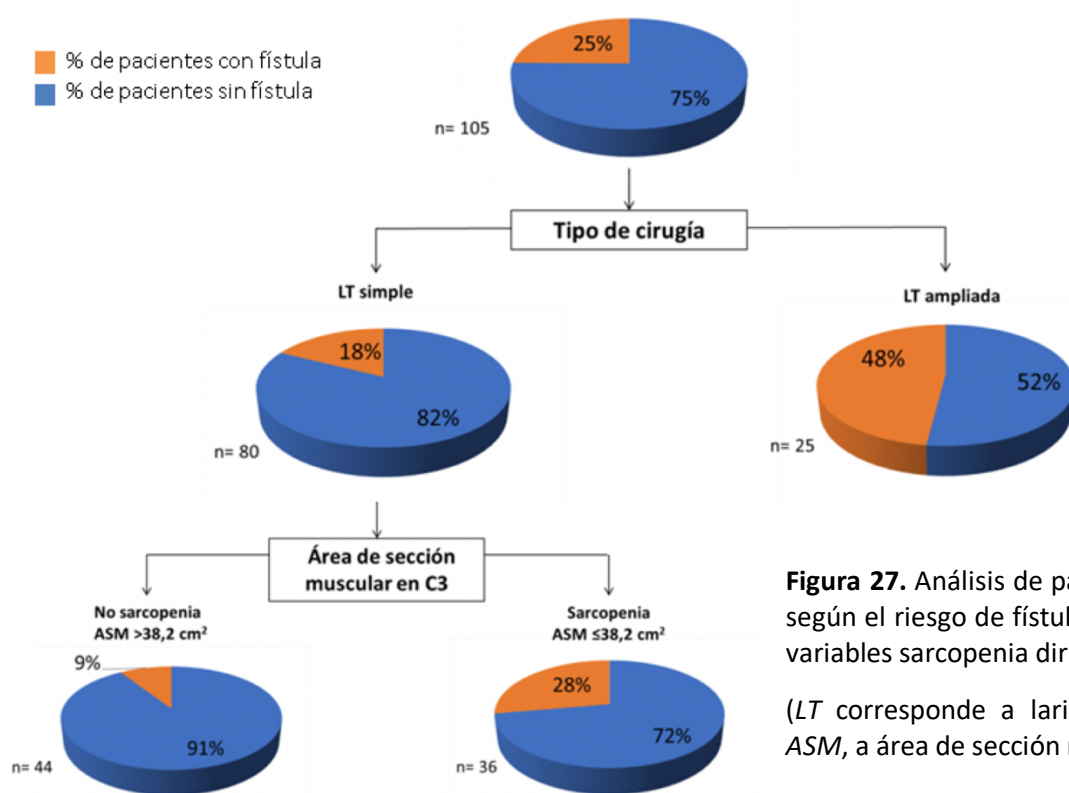
		<b>FFC HR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	1	0,775
	Mujer	0,76 (0,11-5,09)	
<b>Edad</b>	(Variable continua)	0,98 (0,91-1,05)	0,511
<b>Hábitos tóxicos</b>	Moderado	1	0,081
	Grave	0,22 (0,04-1,21)	
<b>ASA</b>	I-II	1	0,763
	III-IV	1,24 (0,31-4,86)	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	1	0,225
	Sí	2,50 (0,57-10,98)	
<b>Índice de masa corporal</b>	(Variable continua)	1,13 (0,96-1,34)	0,148
<b>Índice de masa muscular estimado en L3</b> (Sí $\leq 47,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ - Sarcopenia estándar)	$>47,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	1	0,050*
	$\leq 47,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	5,90 (1,00-34,84)	
<b>Localización</b>	Supraglotis	1	0,197
	Glottis	3,47 (0,52-23,00)	
	Hipofaringe	3,24 (0,38-27,59)	
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2	1	0,848
	pT3	0,81 (0,10-6,79)	
	pT4	1,31 (0,18-9,50)	
<b>Radioterapia previa</b>	No	1	0,778
	Sí	0,81 (0,19-3,46)	
<b>Tipo de cirugía</b>	LT simple	1	0,100
	LT ampliada con/sin reconstrucción	6,36 (0,70-57,47)	
<b>Sutura automática</b>	No	1	0,080
	Sí	0,22 (0,04-1,20)	
<b>Vaciamiento cervical</b>	No	1	0,795
	Unilateral	1,35 (0,14-13,04)	
	Bilateral	1,06 (0,14-7,78)	
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	1	0,481
	Sí	0,46 (0,05-3,99)	
<b>Cirujano</b>	1	1	0,197
	2	0,23 (0,02-2,16)	
	3	0,22 (0,03-1,88)	
	4	0,40 (0,04-3,63)	
<b>Anemia preoperatoria</b>	No	1	0,490
	Sí	1,65 (0,40-6,84)	
<b>Anemia postoperatoria</b>	No	1	0,991
	Sí	0,99 (0,14-7,15)	

\*Estadísticamente significativo,  $p<0,05$ .

FFC indica fístula faringocutánea; HR, hazard ratio; ASA, American Society of Anesthesiologists; LT, laringectomía total.

-Resultados-

Basándonos en estos datos, realizamos un análisis de partición recursiva tomando la aparición de FFC como variable dependiente y el resto de variables como independientes (Figura 27). La primera partición generó un árbol de clasificación basado en el tipo de cirugía. Para los pacientes tratados con una LT simple (18% de FFC), la presencia de FFC se correlacionó con el ASM calculada en C3. Los pacientes con sarcopenia ( $ASM \leq 38,2 \text{ cm}^2$ ) sufrieron una FFC en un 28% de los casos, mientras que los pacientes sin sarcopenia ( $ASM > 38,2 \text{ cm}^2$ ) la presentaron en un 9% de los casos. Los pacientes tratados con una LT ampliada (LTFP o LTFT) presentaron una FFC en el 48% de las ocasiones.



**Figura 27.** Análisis de partición recursiva según el riesgo de fístula, incluyendo las variables sarcopenia directa y estándar.

(LT corresponde a laringectomía total; ASM, a área de sección muscular)

## 4.6.3. Descripción de los pacientes con sarcopenia

Expuestos estos resultados, quisimos entender cómo eran los pacientes con sarcopenia de nuestra cohorte. Para ello comparamos las variables “ASM en C3” y “IMME estimado en L3” con el resto de las variables. Los resultados expresados como la media y desviación típica para cada variable se muestran en las Tablas 21 y 22. Por otro lado, las Tablas 23 y 24 exponen los resultados en forma de porcentajes en función de la presencia de sarcopenia.

**Tabla 21.** Área de sección muscular en C3 (sarcopenia directa) en función de las categorías de cada variable.

Variable		Área sección muscular en C3 (cm <sup>2</sup> ) /DS	p-valor
<b>Sexo</b>	Hombre	41,02 / 7,9	0,0001*
	Mujer	30,22 / 4,3	
<b>Edad (años)</b>	Correlación de Pearson	-0,099	0,313
<b>Hábitos tóxicos</b>	Moderado	37,40 / 6,4	0,162
	Severo	40,25 / 8,7	
<b>ASA</b>	I-II	39,22 / 7,5	0,561
	III-IV	40,17 / 9,2	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	38,70 / 7,7	0,031*
	Sí	42,81 / 9,7	
<b>Índice de masa corporal (g/m<sup>2</sup>)</b>	Correlación de Pearson	0,410	0,0001*
<b>Localización</b>	Supraglotis	38,25 / 8,7	0,288
	Glottis	40,73 / 8,7	
	Hipofaringe	37,68 / 4,5	
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2	39,47 / 7,9	0,909
	pT3	40,32 / 10,7	
	pT4	39,48 / 7,5	
<b>Radioterapia</b>	No	39,27 / 7,9	0,637
	Sí	40,04 / 8,8	
<b>Tipo cirugía</b>	LT simple	40,40 / 9,0	0,115
	LT ampliada con/sin reconstrucción	37,38 / 5,5	
<b>Sutura automática</b>	No	38,85 / 9,0	0,170
	Sí	41,20 / 6,8	
<b>Vaciamiento</b>	No	40,60 / 10,9	0,301
	Unilateral	42,48 / 9,5	
	Bilateral	38,96 / 7,5	
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	39,70 / 8,2	0,954
	Sí	39,57 / 9,2	
<b>Albúmina (g/L)</b>	Correlación de Pearson	0,127	0,356
<b>Proteínas (g/L)</b>	Correlación de Pearson	-0,077	0,593
<b>Hemoglobina preoperatoria (g/L)</b>	Correlación de Pearson	0,081	0,409
<b>Hemoglobina postoperatoria (g/L)</b>	Correlación de Pearson	0,079	0,426
<b>Duración estancia hospitalaria (días)</b>	Correlación de Pearson	-0,057	0,561

\*Estadísticamente significativo, p<0,05.

FFC indica fístula faringocutánea; ASA, American Society of Anesthesiologists; LT, laringectomía total.

**Tabla 22.** Índice de masa muscular esquelético en L3 (sarcopenia estándar) en función de las categorías de cada variable.

Variable		Índice de masa muscular estimado en L3 (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) /DS	p-valor
<b>Sexo</b>	Hombre	48,12 / 6,4	0,0001*
	Mujer	36,62 / 5,0	
<b>Edad (años)</b>	Correlación de Pearson	-0,280	0,004*
<b>Hábitos tóxicos</b>	Moderado	44,79 / 7,4	0,185
	Severo	47,17 / 7,3	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	46,07 / 7,3	0,118
	Sí	48,70 / 7,3	
<b>ASA</b>	I-II	46,78 / 7,0	0,757
	III-IV	46,93 / 7,7	
<b>Índice de Masa Corporal (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	Correlación de Pearson	0,651	0,0001*
<b>Localización</b>	Supraglotis	46,22 / 7,4	0,216
	Glottis	47,53 / 7,6	
	Hipofaringe	43,72 / 5,6	
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2	46,87 / 6,9	0,921
	pT3	47,16 / 9,7	
	pT4	46,47 / 6,4	
<b>Radioterapia</b>	No	46,66 / 6,7	0,961
	Sí	46,73 / 7,9	
<b>Tipo cirugía</b>	LT simple	47,48 / 7,7	0,050
	LT ampliada con/sin reconstrucción	44,20 / 5,3	
<b>Sutura automática</b>	No	46,00 / 7,6	0,187
	Sí	47,98 / 6,7	
<b>Vaciamiento</b>	No	44,73 / 8,0	0,270
	Unilateral	49,11 / 8,0	
	Bilateral	46,58 / 7,1	
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	46,73 / 7,0	0,930
	Sí	46,50 / 9,4	
<b>Albúmina (g/L)</b>	Correlación de Pearson	0,059	0,669
<b>Proteínas (g/L)</b>	Correlación de Pearson	-0,069	0,636
<b>Hemoglobina preoperatoria (g/L)</b>	Correlación de Pearson	0,223	0,022*
<b>Hemoglobina postoperatoria (g/L)</b>	Correlación de Pearson	0,118	0,231
<b>Duración estancia hospitalaria (días)</b>	Correlación de Pearson	-0,023	0,818

\*Estadísticamente significativo, p<0,05.

FFC indica fístula faringocutánea; ASA, American Society of Anesthesiologists; LT, laringectomía total.

**Tabla 23.** Proporción de pacientes con sarcopenia directa (área de sección muscular en C3  $\leq$  38,2 cm<sup>2</sup>) en función de las categorías de cada variable.

Variable		N	Proporción de pacientes con sarcopenia directa	p-valor
<b>Sexo</b>	Hombre	92	41,3%	0,0001*
	Mujer	13	100%	
<b>Edad (años)</b>	$\leq$ 65	51	47,1%	0,846
	>65	54	50,0%	
<b>Hábitos tóxicos</b>	Moderado	21	57,1%	0,467
	Severo	84	46,4%	
<b>ASA</b>	I-II	54	50,0%	0,846
	III-IV	51	47,1%	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	80	56,3%	0,006*
	Sí	25	24,0%	
<b>Índice de Masa Corporal (g/m<sup>2</sup>)</b>	Bajo peso (<18,5kg/m <sup>2</sup> )	10	90,0%	0,002*
	Normo-sobrepeso (18,5-29,9kg/m <sup>2</sup> )	77	49,4%	
	Obesidad (>30,0 kg/m <sup>2</sup> )	18	22,2%	
<b>Localización</b>	Supraglotis	29	44,8%	0,612
	Glottis	63	47,6%	
	Hipofaringe	13	61,5%	
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2	16	56,3%	0,787
	pT3	25	44,0%	
	pT4	64	48,4%	
<b>Radioterapia</b>	No	49	51,0%	0,698
	Sí	56	46,4%	
<b>Tipo cirugía</b>	LT simple	80	45,0%	0,252
	LT ampliada con/sin reconstrucción	25	60,0%	
<b>Sutura automática</b>	No	68	52,9%	0,307
	Sí	37	40,5%	
<b>Vaciamiento</b>	No	14	42,9%	0,905
	Unilateral	15	46,7%	
	Bilateral	76	50,0%	
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	90	48,9%	0,954
	Sí	15	46,7%	
<b>Albúmina preoperatoria</b>	$\leq$ 43,15 g/L	42	47,6%	1,000
	>43,15 g/L	13	46,2%	
<b>Proteínas totales preoperatorias</b>	$\leq$ 73,05 g/L	40	45,0%	1,000
	>73,05 g/L	10	50,0%	
<b>Anemia preoperatoria</b>	No	71	47,9%	1,000
	Sí	34	50,0%	
<b>Anemia postoperatoria</b>	No	9	33,3%	0,490
	Sí	96	50,0%	

\*Estadísticamente significativo,  $p < 0,05$ .

ASA indica American Society of Anesthesiologists; LT, laringectomía total.

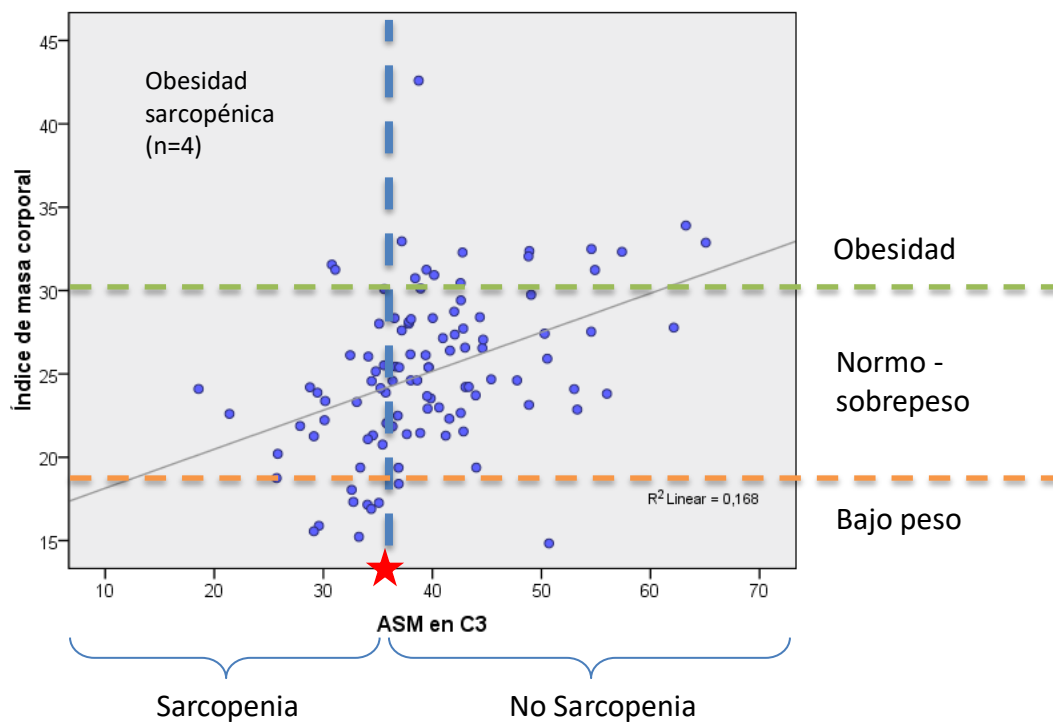
**Tabla 24.** Proporción de pacientes con sarcopenia estándar (índice de masa muscular estimado en L3  $\leq 47,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) en función de las categorías de cada variable.

Variable		N	Proporción de pacientes con sarcopenia estándar	p-valor
<b>Sexo</b>	Hombre	92	46,7%	0,0001*
	Mujer	13	100%	
<b>Edad (años)</b>	$\leq 65$	51	39,2%	0,006*
	$>65$	54	66,7%	
<b>Hábitos tóxicos</b>	Moderado	21	61,9%	0,466
	Severo	84	51,2%	
<b>ASA</b>	I-II	54	55,6%	0,698
	III-IV	51	51,0%	
<b>Diabetes mellitus</b>	No	80	57,5%	0,169
	Sí	25	40,0%	
<b>Índice de Masa Corporal (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	Bajo peso ( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ )	10	100,0%	0,0001*
	Normo-sobrepeso ( $18,5-29,9 \text{ kg/m}^2$ )	77	54,5%	
	Obesidad ( $>30,0 \text{ kg/m}^2$ )	18	22,2%	
<b>Localización</b>	Supraglotis	29	51,7%	0,052
	Glottis	63	47,6%	
	Hipofaringe	13	84,6%	
<b>Estadio patológico confirmado del tumor (pT)</b>	pT2	16	56,3%	0,851
	pT3	25	48,0%	
	pT4	64	54,7%	
<b>Radioterapia</b>	No	49	53,1%	1,000
	Sí	56	53,6%	
<b>Tipo cirugía</b>	LT simple	80	46,3%	0,011*
	LT ampliada con/sin reconstrucción	25	76,0%	
<b>Sutura automática</b>	No	68	58,8%	0,154
	Sí	37	43,2%	
<b>Vaciamiento</b>	No	14	64,3%	0,422
	Unilateral	15	40,0%	
	Bilateral	76	53,9%	
<b>Prótesis fonatoria</b>	No	90	54,4%	0,781
	Sí	15	46,7%	
<b>Albúmina preoperatoria</b>	$\leq 43,15 \text{ g/L}$	42	54,8%	0,756
	$>43,15 \text{ g/L}$	13	61,5%	
<b>Proteínas totales preoperatorias</b>	$\leq 73,05 \text{ g/L}$	40	47,5%	1,000
	$>73,05 \text{ g/L}$	10	50,0%	
<b>Anemia preoperatoria</b>	No	71	46,5%	0,060
	Sí	34	67,6%	
<b>Anemia postoperatoria</b>	No	9	55,6%	1,000
	Sí	96	53,1%	

\*Estadísticamente significativo,  $p < 0,05$ .

ASA indica American Society of Anesthesiologists; LT, laringectomía total.

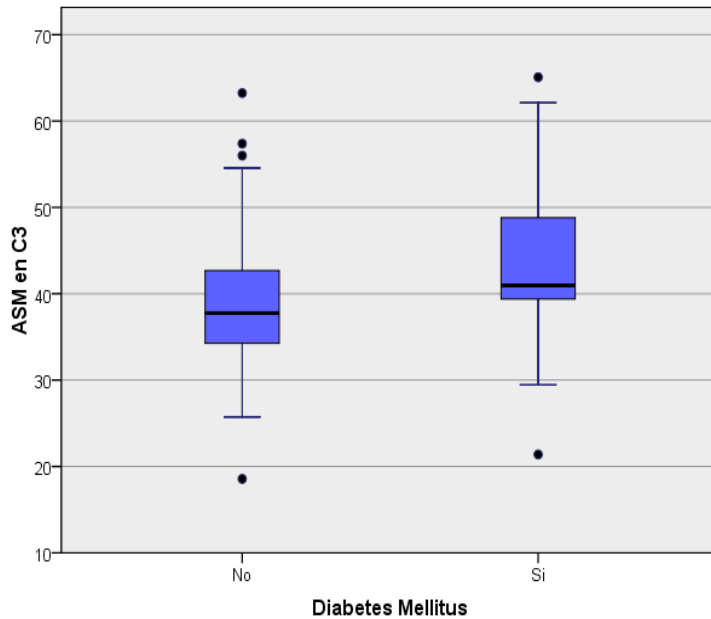
Cuando comparamos el ASM en C3 con las variables relacionadas con el paciente, vimos que las mujeres presentaban unos valores de ASM menores que los hombres (una media de 30,22 cm<sup>2</sup> versus 41,02 cm<sup>2</sup>, respectivamente, p=0,0001). De hecho, un 100% de las mujeres incluidas en esta parte del estudio presentó sarcopenia, respecto a un 41,3% en los hombres (p=0,0001). También se observaron diferencias en función del IMC. A mayor valor del IMC, mayor fue el ASM observado en C3 (Correlación de Pearson para el IMC= 0,410, p=0,0001), es decir, menor prevalencia de sarcopenia. El gráfico de puntos de la Figura 28 muestra estos resultados. Al analizar los porcentajes según la clasificación del IMC según la OMS, constatamos que un 90% de los pacientes con bajo peso presentaban sarcopenia, así como un 49,4% de los pacientes con normo-sobrepeso y un 22,2% de los pacientes con obesidad (p=0,002).



**Figura 28.** Gráfico de puntos que muestra la relación entre el índice de masa corporal expresado en kg/m<sup>2</sup> y el área de sección muscular (ASM) a nivel de C3, medido en cm<sup>2</sup> (p=0,0001). La estrella roja y la línea azul delimitan el punto de corte obtenido para definir la sarcopenia.

El antecedente de diabetes mellitus también se relacionó con la sarcopenia, de forma que pacientes con diabetes presentaron valores de ASM en C3 superiores a los que no padecían la enfermedad (media de 42,81 cm<sup>2</sup> vs 38,7 cm<sup>2</sup>, respectivamente, p=0,031). El gráfico de la Figura 29 muestra estos datos. Visto en forma de porcentajes, un 24,0% de los pacientes con diabetes presentó sarcopenia frente a un 56,3% en pacientes que no padecían esta enfermedad.

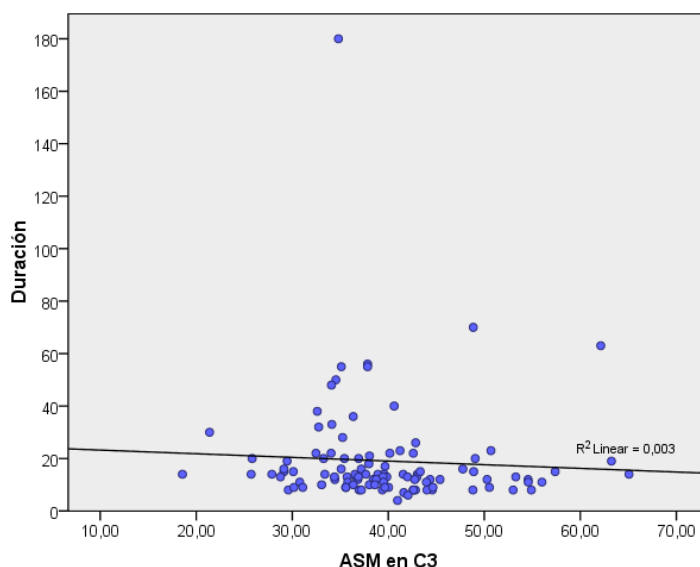
-Resultados-



**Figura 29.** Gráfico que muestra los valores medios y la dispersión del área de sección muscular (ASM) medido en  $\text{cm}^2$  en función del antecedente de diabetes mellitus ( $p=0,031$ ).

No se observaron diferencias en las variables relacionadas con el tumor o la cirugía, es decir, la localización ( $p=0,288$ ), la extensión ( $p=0,909$ ), el tipo de cirugía requerida ( $p=0,115$ ) o la realización de vaciamientos ( $p=0,301$ ). Tampoco hubo diferencias entre los pacientes que habían recibido radioterapia previamente y los que no la habían recibido ( $p=0,637$ ). No se encontraron diferencias en los valores de la analítica preoperatorios (albúmina  $p=0,356$ ; proteínas  $p=0,593$ ; hemoglobina  $p=0,409$ ) o postoperatorios (hemoglobina  $p=0,426$ ).

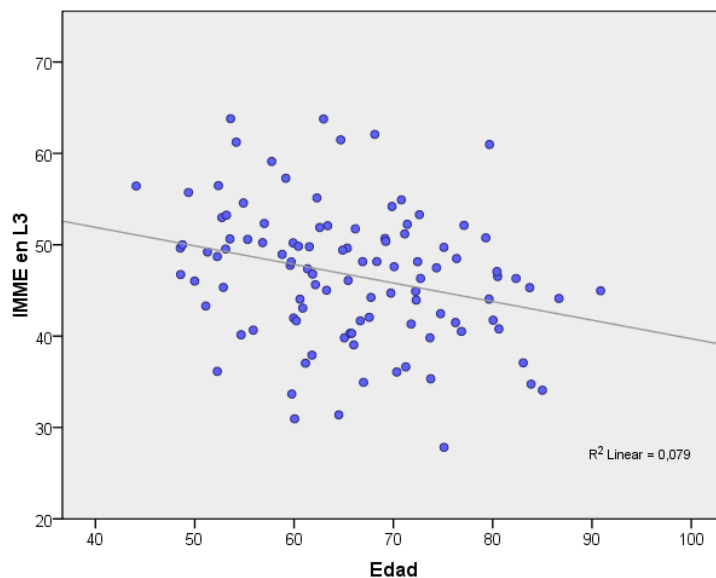
Comparamos la duración de la estancia hospitalaria en función del grado de sarcopenia directa. En el gráfico de la Figura 30 observamos que no había relación entre el ASM a nivel de C3 y el tiempo de hospitalización (Correlación de Pearson  $-0,057$ ,  $p=0,561$ ).



**Figura 30.** Gráfico dispersión que muestra la estancia hospitalaria en función del área de sección muscular (ASM) a nivel de C3, medido en  $\text{cm}^2$ . No existe relación ( $p=0,561$ ).



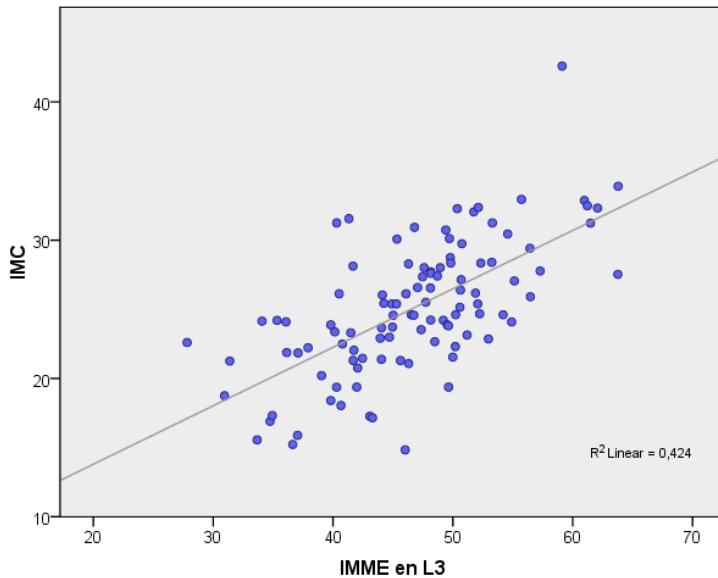
Cuando comparamos los resultados del IMME estimado en L3 con las variables relacionadas con el paciente observamos que el sexo y la edad eran factores diferenciales. Los hombres presentaban un IMME en L3 mayor que las mujeres (media de 48,1 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> vs 36,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, p=0,0001). Cuanto mayor era la edad, menor era el IMME, aumentando la prevalencia de sarcopenia (Correlación de Pearson -0,280; p=0,004)(Figura 31). Nuevamente, al valorar los porcentajes utilizando el punto de corte obtenido anteriormente observamos que un 100% de las mujeres analizadas en esta parte del estudio presentaban sarcopenia, frente a un 46,7% de los hombres (p=0,0001). Cuando dividimos la cohorte en función de la edad, vimos que los pacientes mayores de 65 años padecían sarcopenia en un 66,7% de los casos, respecto a un 39,2% en los pacientes con edad inferior a los 65 años. No resultaron significativos el antecedente de diabetes mellitus o la clasificación ASA.



**Figura 31.** Gráfico de puntos que muestra el índice de masa muscular esquelética (IMME) medido en cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, en función de la edad, medida en años (p=0,04).

Nuevamente se encontró una correlación significativa entre el IMC y los valores de IMME estimado en L3 (Correlación de Pearson 0,651, p=0,0001) (Figura 32). El 100% de los pacientes con bajo peso presentaron sarcopenia medida de forma estándar, igual que un 54,5% de los pacientes con normo-sobrepeso y un 22,2 % de los pacientes obesos (p=0,0001).

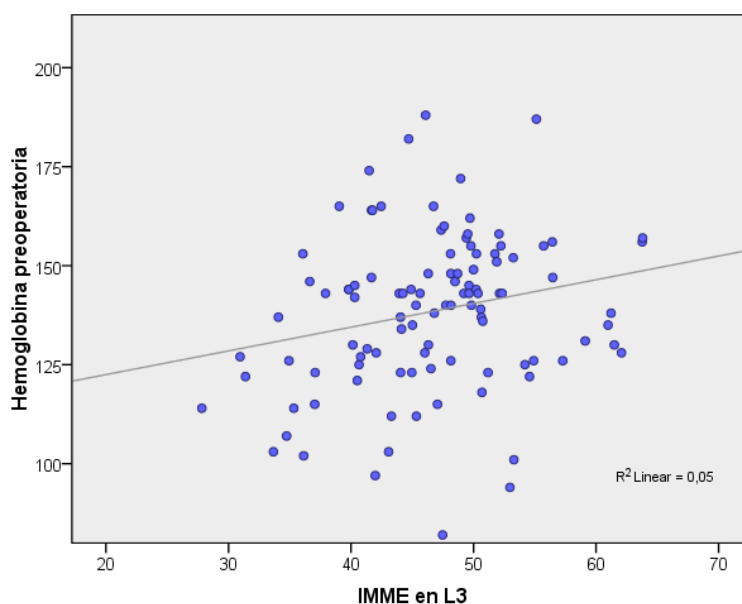
-Resultados-



**Figura 32.** Gráfico de puntos que muestra el índice de masa corporal (IMC) medido en  $\text{kg}/\text{m}^2$  en función del índice de masa muscular esquelética (IMME) medido en  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  ( $p=0,0001$ ).

No se hallaron diferencias en los valores del IMME estimado en L3 en función de los factores relacionados con el tumor. No obstante, las cirugías más extensas, es decir, las LT ampliadas con o sin reconstrucción, se relacionaron con valores de IMME más bajos, rozando la significación estadística ( $p=0,050$ ). Teniendo en cuenta los porcentajes, observamos que los pacientes sometidos a cirugías ampliadas sufrían sarcopenia en 76% de los casos, mientras que en el grupo de LT simples la presentaban un 46,3% ( $p=0,011$ ).

El grado de anemia preoperatorio mostró una correlación positiva con el IMME estimado en L3 (Correlación de Pearson 0,223;  $p=0,022$ ): a medida que aumentaba el IMME también lo hacían los valores de hemoglobina (Figura 33). No obstante, teniendo en cuenta el punto de corte establecido previamente para la sarcopenia estándar, no se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin anemia preoperatoria ( $p=0,060$ ).



**Figura 33.** Gráfico de puntos que muestra los niveles de hemoglobina preoperatoria medidos en  $\text{g}/\text{L}$  en función del índice de masa muscular esquelética (IMME) medido en  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  ( $p=0,022$ ).

Tampoco se observó relación entre la duración de la estancia hospitalaria y los valores del IMME en L3 (Correlación de Pearson -0,023; p=0,818).

La Tabla 25 muestra la proporción de pacientes con bajo peso, normo-sobrepeso y obesidad que presentaron sarcopenia medida de forma directa y estándar. Cabe destacar que la mayor parte de la muestra (n=77, 73,3%) fue incluida en el grupo de normo-sobrepeso (IMC entre 18,5 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>). Un 9,5% (n=10) presentaban bajo peso (IMC<18,5 kg/m<sup>2</sup>) y un 17,1% (n=18) obesidad (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>). Tal y como ya mostraba el análisis de forma continua de estos datos, a medida que aumentaba el IMC disminuía el porcentaje de pacientes con sarcopenia, medida de ambas formas. Un 22% de los pacientes obesos presentaron sarcopenia, es decir 4 pacientes del total de la muestra (3,8%) presentaron obesidad sarcopénica.

**Tabla 25.** Proporción de pacientes con sarcopenia en función del índice de masa corporal.

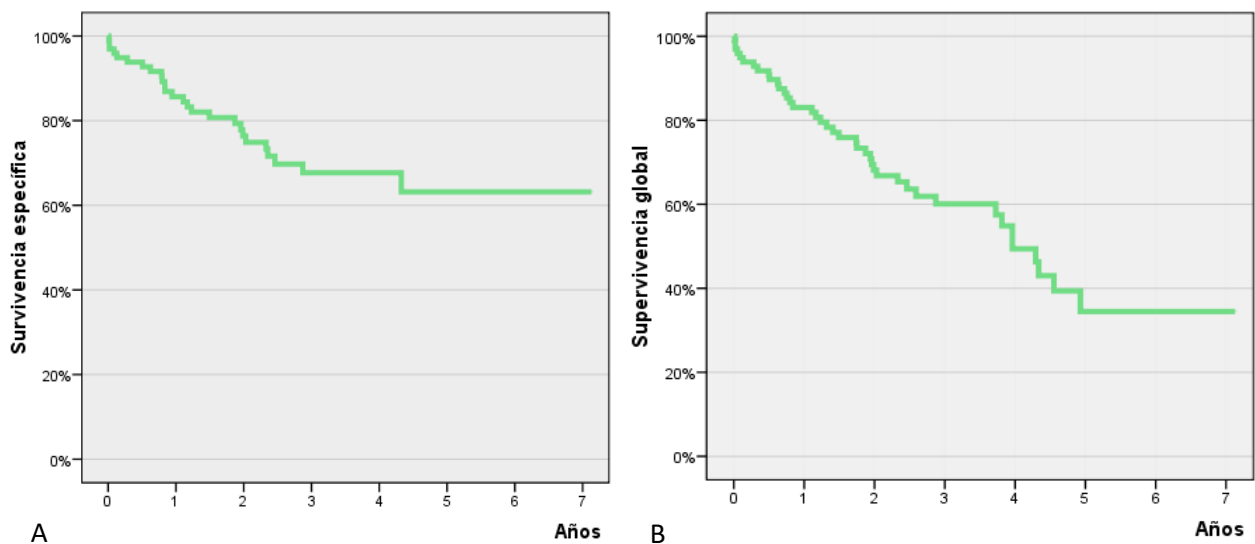
Índice de masa corporal	Bajo peso (<18,5kg/m <sup>2</sup> )	Normo-sobrepeso (18,5-29,9kg/m <sup>2</sup> )	Obesidad (>30,0 kg/m <sup>2</sup> )	p-valor
N	10	77	18	
Sarcopenia directa	9 (90%)	38 (49,4%)	4 (22,2%)	0,002*
Sarcopenia estándar	10 (100%)	42 (54,5%)	4 (22,2%)	0,0001*

\*Estadísticamente significativo, p<0,05.

#### 4.6.4. Supervivencia

Los gráficos de la Figura 34 (A y B) muestran respectivamente las curvas de supervivencia específica y global de los pacientes analizados en esta parte del estudio. Observamos que la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 63,2% (IC 95%: 49,87-76,53) y la supervivencia global a 5 años fue de 34,5% (IC 95%: 18,82-50,18).

**Figura 34.** Curvas de supervivencia específica (A) y global (B) para el conjunto de pacientes analizados (n=105).



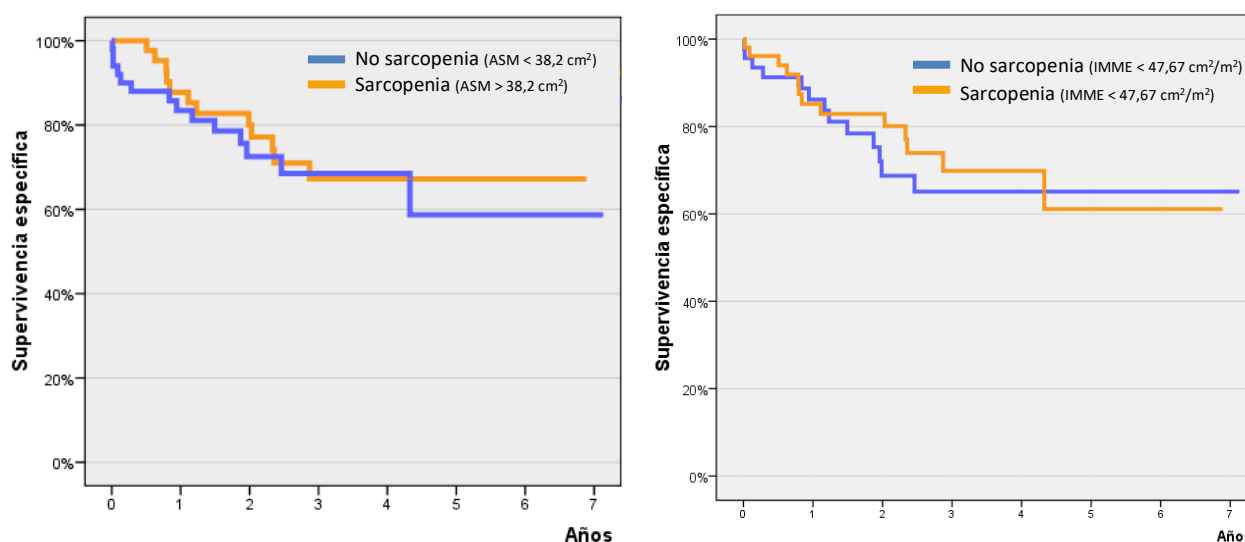
En la Tabla 26 se exponen los porcentajes de supervivencia específica tras 5 años de seguimiento en función de la presencia de sarcopenia, tanto medida de forma directa como estándar. Los gráficos de la Figura 35 (A y B) representan las curvas de supervivencia específica obtenidas. No se hallaron diferencias entre el grupo de pacientes con sarcopenia y el de pacientes sin sarcopenia ( $p=0,168$  y  $p=0,708$ ). La supervivencia específica fue del 67,2% a los 5 años (IC 95% 51,52-82,88%) para los pacientes con sarcopenia medida de forma directa ( $ASM \leq 38,2 \text{ cm}^2$ ), y del 61,1% (IC95% 40,32-81,88%) para los pacientes con sarcopenia medida de forma estándar ( $IMME \leq 47,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ).

**Tabla 26.** Supervivencia específica a 5 años, en función de la presencia de sarcopenia medida de forma directa y estándar.

		Supervivencia específica (5 años)	Intervalo de confianza 95%	p-valor
<b>Sarcopenia directa</b>	Sí ( $ASM \leq 38,2 \text{ cm}^2$ )	67,2%	51,52-82,88%	0,168
	No ( $ASM > 38,2 \text{ cm}^2$ )	58,7%	36,75-80,65%	
<b>Sarcopenia estándar</b>	Sí ( $IMME \leq 47,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ )	61,1%	40,32-81,88%	0,708
	No ( $IMME > 47,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ )	65,1%	49,22-80,98%	

ASM corresponde a área de sección muscular; IMME, índice de masa muscular esquelética

**Figura 35.** Curvas de supervivencia específica en función de la presencia de sarcopenia medida de forma directa (A) y estándar (B). (ASM corresponde a área de sección muscular; IMME, índice de masa muscular esquelética).



A. Sarcopenia directa

B. Sarcopenia estándar

De forma similar, en la Tabla 27 se exponen los porcentajes de supervivencia global tras 5 años de seguimiento en función de la presencia de sarcopenia, tanto medida de forma directa como estándar. Los gráficos de la Figura 36 (A y B) representan las curvas de supervivencia global obtenidas. No se hallaron diferencias entre el grupo de pacientes con sarcopenia y el de pacientes sin sarcopenia ( $p=0,985$  y  $p=0,766$ ). La supervivencia global fue del 33,2% a los 5 años (IC 95% 13,01-53,39%) para los pacientes con sarcopenia medida de forma directa ( $ASM \leq 38,2 \text{ cm}^2$ ), y del 38,9% (IC 95% 18,52-59,28%) para los pacientes con sarcopenia medida de forma estándar ( $IMME \leq 47,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ).

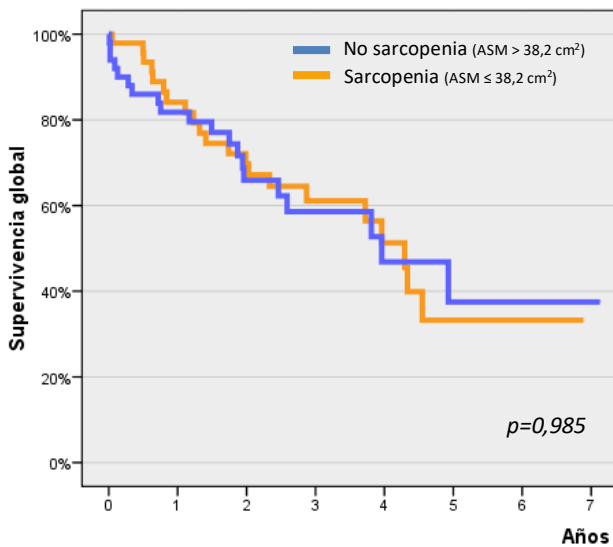
-Resultados-

**Tabla 27.** Supervivencia global a 5 años, en función de la presencia de sarcopenia medida de forma directa y estándar.

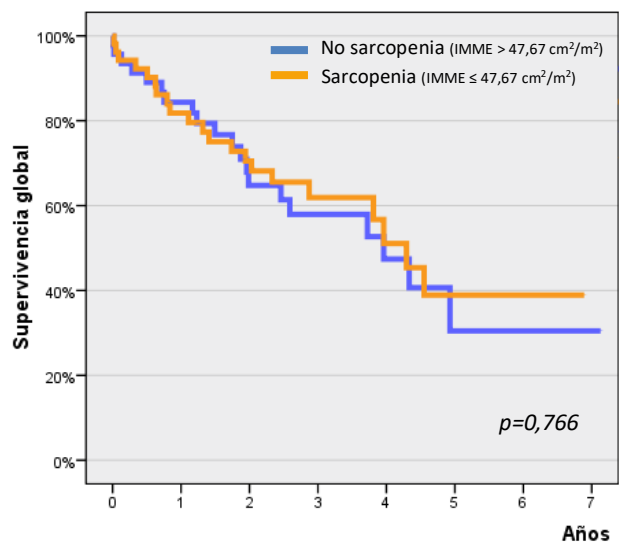
		Supervivencia global (5 años)	Intervalo de confianza 95%	p-valor
<b>Sarcopenia directa</b>	Sí ( $ASM \leq 38,2 \text{ cm}^2$ )	33,2%	13,01-53,39%	0,985
	No ( $ASM > 38,2 \text{ cm}^2$ )	37,5%	14,96-60,04%	
<b>Sarcopenia estándar</b>	Sí ( $IMME \leq 47,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ )	38,9%	18,52-59,28%	0,766
	No ( $IMME > 47,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ )	30,5%	7,57-53,43%	

ASM corresponde a área de sección muscular; IMME, índice de masa muscular esquelética

**Figura 36.** Curvas de supervivencia global en función de la presencia de sarcopenia medida de forma directa (A) y estándar (B). (ASM corresponde a área de sección muscular; IMME, índice de masa muscular esquelética).



A. Sarcopenia directa



B. Sarcopenia estándar





*"Most of all, differences of opinion are opportunities for learning"*

Terry Tempest Williams

## 5. Discusión

### 5.1. Factores de riesgo de fístula faringocutánea

#### 5.1.1. Factores relacionados con el tumor y la cirugía

#### 5.1.2. Radioterapia

#### 5.1.3. Parámetros analíticos

#### 5.1.4. Comorbilidades

#### 5.1.5. Prótesis fonatoria

### 5.2. Factores de riesgo de fístula mayor

### 5.3. Discusión sobre el tipo de sutura

### 5.4. Discusión sobre la presencia de sarcopenia

#### 5.4.1. Prevalencia de sarcopenia

#### 5.4.2. Sarcopenia como factor de riesgo de fístula faringocutánea

#### 5.4.3. Características de los pacientes con sarcopenia

#### 5.4.4. Supervivencia

### 5.5. Propuestas de futuro: la Prehabilitación

### 5.6. Limitaciones de nuestro trabajo y futuras líneas de investigación



## 5. Discusión

La formación de una FFC es una de las complicaciones más frecuentes en el postoperatorio de una LT. A pesar de que múltiples estudios identifican y evalúan los factores de riesgo de su aparición, no existe un consenso sobre cuáles de estas variables son más relevantes. Así pues, en este trabajo analizamos cuáles eran los factores de riesgo que determinaban la aparición de FFC en nuestra cohorte. De entre los pacientes postoperados de LT entre el año 2000 y el 2019, un 22,8% de casos presentó una FFC.

### 5.1. Factores de riesgo de fístula faringocutánea

#### 5.1.1. Factores relacionados con el tumor y la cirugía

De acuerdo con nuestros resultados y los obtenidos por diferentes autores<sup>27,28,30,101</sup>, el factor de riesgo más importante en relación a la aparición de una FFC en el postoperatorio de una LT fue la extensión de la resección. En nuestro trabajo se incluyeron pacientes que requirieron una faringectomía total o parcial como parte del tratamiento quirúrgico y se excluyeron los que necesitaron una glosectomía total o esofagectomía complementaria. Los pacientes tratados con una LT simple desarrollaron una FFC en el 14% de los casos, mientras que los pacientes tratados con una LT ampliada la presentaron en el 43% de los casos ( $p=0,0001$ ). Tomando la LT simple como categoría de referencia, los pacientes tratados con LTFP sin colgajo de PM aumentaron 4 veces el riesgo de FFC (IC 95% 1,7-9,4), y los que se trataron con una LTFP o LTFT con colgajo de PM lo aumentaron 5 veces (IC 95% 1,8-14,6).

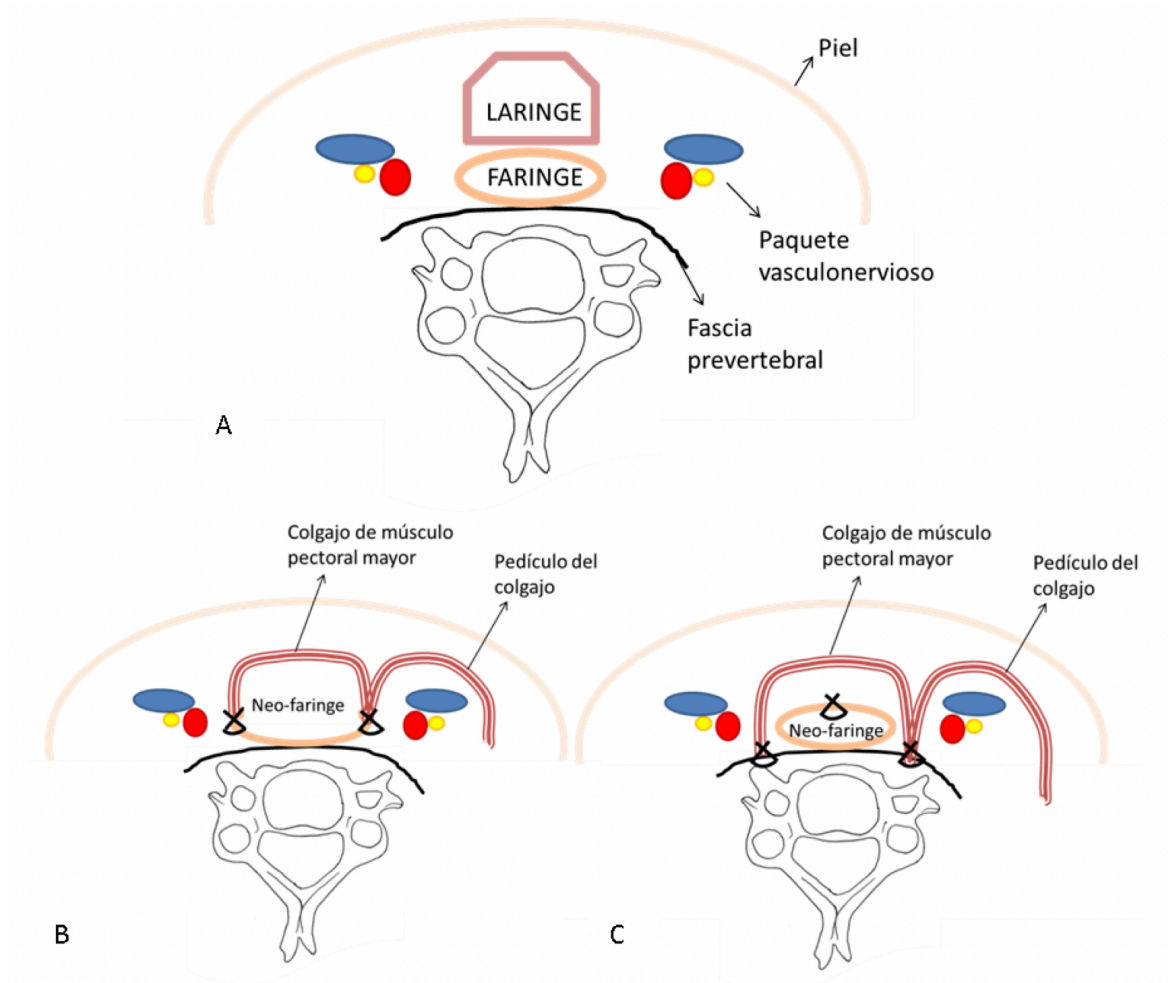
La extensión de la cirugía está determinada por la extensión y la localización del tumor, ambas características señaladas como factores de riesgo según Wang y col<sup>15</sup>. De acuerdo con varios autores<sup>11,20,21,25</sup>, la incidencia de fístulas es significativamente superior en aquellos pacientes con tumores de localización hipofaríngea y/o tumores extensos (pT4). En el metanálisis realizado por Dedivitis y cols<sup>7</sup> se señala que los pacientes con tumores hipofaríngeos tratados con una LT tuvieron en promedio un incremento del 9% del riesgo de aparición de fístula en relación a los pacientes con tumores de localización laríngea. Por contra, otros estudios<sup>12,13</sup> no encontraron diferencias en la aparición de FFC en función del estadio tumoral ni de su localización, aunque cabe destacar que se trataba de estudios en los que no se incluyeron pacientes con carcinomas de hipofaringe.

## -Discusión-

En el árbol de distribución del riesgo de presentar FFC obtenido en nuestro estudio vimos que la primera variable que generaba una división de los pacientes era el tipo de cirugía, agrupada en LT simple y LT ampliada. En el grupo de LT ampliada, observamos que la segunda estratificación correspondía a la extensión del tumor, siendo las FFCs más frecuentes en los tumores pT4.

A su vez, las cirugías más extensas determinan el tipo de reconstrucción ya que se dispone de una menor cantidad de mucosa residual libre de tumor para crear la neo-faringe. En consecuencia, existe mayor tensión en la sutura y peor aporte vascular en los tejidos que están en proceso de cicatrización. Además, el uso de un colgajo de PM añade otro componente en el cierre de la neo-faringe, y se cree que la interfase entre la mucosa y los tejidos del colgajo es el punto débil de la sutura, especialmente en presencia de una infección cervical concomitante.

En nuestro centro, la decisión de realizar un colgajo de PM está basada en la extensión de la resección y la falta de mucosa libre para crear la neo-faringe. En los pacientes operados de LT, el colgajo de PM se puede emplear según dos técnicas: (1) la incorporación del colgajo en la línea de sutura y (2) la técnica llamada "onlay" o superpuesto. La primera técnica, en la cual el colgajo se incorpora en la línea de sutura (Figura 37 B), se realiza para completar el cierre de la neofaringe en los casos en los que el resto de mucosa libre no es suficiente para alcanzar su aproximación y sutura. Por el contrario, el colgajo "onlay" o superpuesto se utiliza como refuerzo sobre la línea de sutura realizada previamente con la mucosa restante de faringe. Seguidamente se fija al tejido parafaríngeo y la fascia prevertebral de cada lado para separar la neofaringe del espacio vascular<sup>102</sup> (Figura 37 C). De esta forma se aplica tejido no irradiado y bien vascularizado sobre el campo quirúrgico. No obstante, dado que estas dos técnicas tienen diferentes objetivos, Anshütz y cols<sup>102</sup> sugirieron que no es apropiado compararlas a nivel de resultados.



**Figura 37.** Esquema de la colocación del colgajo de pectoral mayor tras una laringectomía total. La imagen A representa las estructuras normales del cuello, la imagen B muestra la incorporación del colgajo en la línea de sutura de la faringe. En la imagen C se representa la técnica del colgajo “onlay” o superpuesto, en la que el colgajo refuerza la sutura de la faringe.

Los esquemas están inspirados en la ilustración de: Anschütz L, Nisa L, Elicin O, Bojaxhiu B, Caversaccio M, Giger R. Pectoralis major myofascial interposition flap prevents postoperative pharyngocutaneous fistula in salvage total laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Nov;273(11):3943-3949. doi: 10.1007/s00405-016-4049-7. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27107580<sup>102</sup>.

De acuerdo con las conclusiones obtenidas en una revisión sistemática y metanálisis<sup>103</sup>, el uso electivo del colgajo muscular de PM disminuyó de forma significativa la incidencia de aparición de fístulas en pacientes tratados con una LT de rescate tras radioterapia, pasando de una frecuencia de fistulización del 27,6% (IC 95%: 23,4-31,8%) en los pacientes en los que no se utilizó el colgajo, al 10,3% (IC 95%: 4,6-15,9%) en los que se hizo un uso electivo del mismo. La realización de este colgajo onlay fue un factor protector frente al desarrollo de FFCs, reduciendo un 56% su riesgo de aparición (IC 95% 0,37-0,85, p=0,001).

## -Discusión-

Recientemente, en una revisión sistemática, Guimarães y cols<sup>104</sup> observaron una disminución del 22% del riesgo de FFC en pacientes tratados con un colgajo “onlay” ( $p < 0,001$ ). Chiesa y cols<sup>34</sup> propusieron la utilización de colgajos musculares de PM como método de refuerzo de la reconstrucción de la hipofaringe (técnica onlay) en pacientes irradiados.

Hasta hace poco, en nuestro servicio nunca se había considerado el uso de un colgajo de PM de refuerzo o “onlay”. Desde la obtención de resultados preliminares de este trabajo decidimos realizar el colgajo de refuerzo en seleccionados pacientes que requirieran una LT con FP y hubieran recibido radioterapia previa. En este tiempo, desde 2019, se ha realizado un colgajo onlay de PM en 4 ocasiones. La Tabla 28 muestra un resumen de las características de estos pacientes y la aparición de complicaciones postoperatorias. Uno de los casos presentó una fístula menor que se resolvió espontáneamente en pocos días. Otro paciente falleció por una sobreinfección respiratoria no relacionada con el colgajo onlay. Dado el reducido número de casos, aún es pronto para sacar conclusiones en cuanto a la efectividad del colgajo onlay en la prevención de complicaciones durante el postoperatorio de una LTFP.

**Tabla 28.** Descripción de los 4 pacientes en los que se realizó un colgajo onlay desde 2019. (LT indica laringectomía total; FP, faringectomía parcial)

Paciente	Localización	Extensión	Tipo		Estancia		
			cirugía	Radioterapia	hospitalaria	Fístula	Muerte
A	Supraglotis	T4	LT+FP	Sí	13 días	No	No
B	Hipofaringe	T4	LT+FP	No	16 días	No	No
C	Supraglotis	T4	LT simple	Sí	4 días	No	Sí
D	Supraglotis	T4	LT simple	Sí	8 días	Sí (menor)	No

### Vaciamientos cervicales

El valor de la realización de vaciamientos cervicales como factor de riesgo de FFC en los pacientes operados de LT es controvertido. En nuestra cohorte, en un 89,9% ( $n=390$ ) de pacientes operados de LT se efectuó un vaciamiento ganglionar cervical uni o bilateral en el mismo acto quirúrgico. Nuestros resultados, así como otros publicados en la literatura<sup>8,10-12,16,17,19,22,25,26,105-107</sup> muestran que esta cirugía no aumenta el riesgo de FFC postoperatoria. También los metanálisis de Wang<sup>15</sup> y Hasan<sup>9</sup> muestran resultados compatibles con los nuestros. No obstante, otros estudios<sup>7,14,21,32</sup> describen un incremento del riesgo de FFC en pacientes a los que se les realizó un vaciamiento ganglionar cervical. Atribuyen este efecto al hecho que la disección cervical disminuye la vascularización en el lecho quirúrgico, haciendo que los tejidos restantes sean más susceptibles a infecciones o defectos de cicatrización.

### 5.1.2. Radioterapia

Un aspecto a señalar de nuestros resultados es la ausencia de relación significativa entre el antecedente de tratamiento previo con radioterapia o quimio-radioterapia y el riesgo de aparición de fístula. Los resultados del presente estudio confirman los de un estudio previo realizado en nuestro centro en la década de los 90 con pacientes tratados con una LT en el que tampoco se apreciaron diferencias significativas en el porcentaje de fistulización en función del antecedente de radioterapia<sup>27</sup>. En aquel trabajo se compararon 50 pacientes consecutivos tratados con radioterapia previa a la LT con 50 pacientes que no habían recibido radioterapia. La incidencia de aparición de FFC para los pacientes no irradiados fue del 12%, y para los pacientes irradiados del 18%, sin apreciarse diferencias significativas ( $p > 0,05$ ). Donde sí que aparecieron diferencias fue en la morbilidad asociada a la aparición de una fístula en función del antecedente de radioterapia. Atendiendo a la definición propuesta por Horgan y cols<sup>108</sup>, que considera una fístula mayor aquella que persiste más de ocho semanas o que requiere de un tratamiento quirúrgico, ninguno de los casos de fístula en los pacientes no irradiados cumplió los criterios de fístula mayor, en tanto que un 44,4% de los pacientes irradiados los cumplieron. La estancia mediana de ingreso para el global de pacientes no irradiados fue de 14 días (rango 6-180), siendo de 33 días en aquellos pacientes con FFC. Para el conjunto de pacientes irradiados sin fístula, la estancia hospitalaria promedio fue de 15 días (rango 4-108), incrementándose a los 45 días en caso de aparición de una fístula.

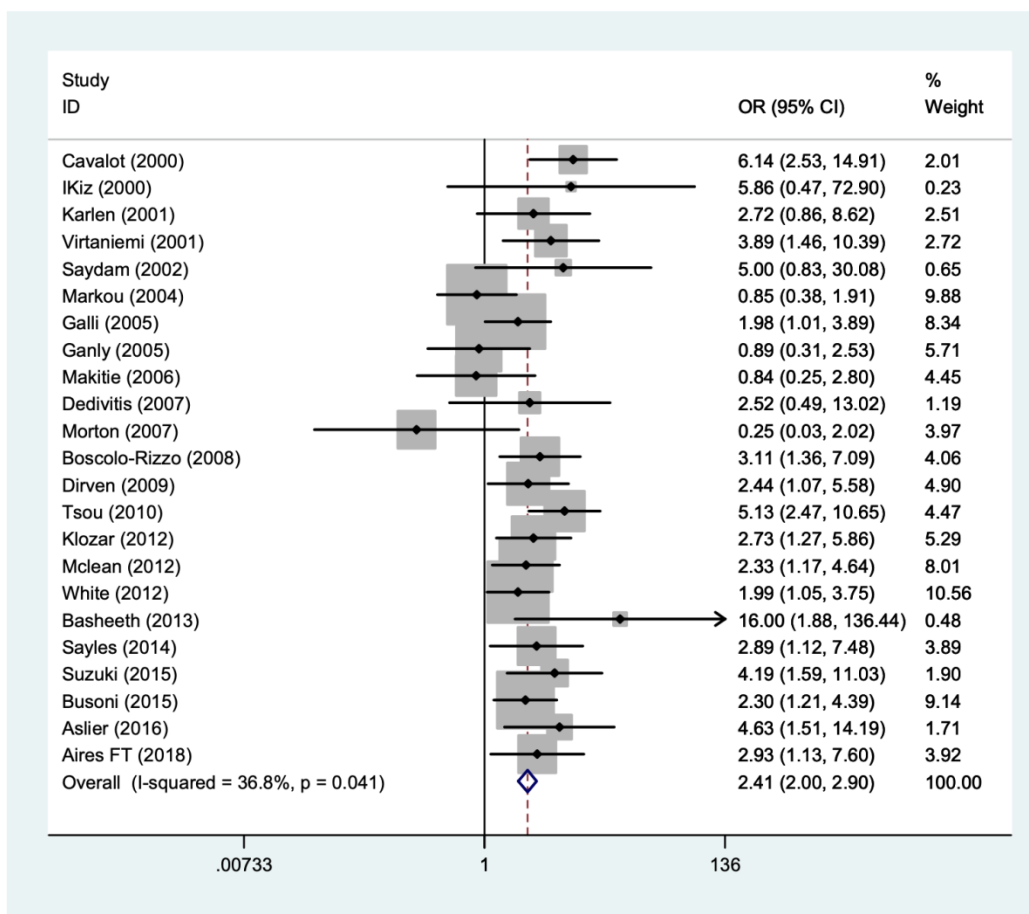
Diversos autores tampoco han encontrado diferencias significativas en el riesgo de FFC en función del tratamiento previo con radioterapia<sup>10,23,26,30,32,76,105,109,110</sup>. Sin embargo, la mayoría de los estudios encuentran una relación entre la aparición de la fístula y el antecedente de radioterapia o quimio-radioterapia<sup>7,8,12,13,16-22,25,107,111,112</sup>. En el metanálisis de Dedivitis y cols<sup>7</sup>, el antecedente de tratamiento con radioterapia incrementó el riesgo de fistulización en un 8% y el de quimio-radioterapia en un 11% en relación a los pacientes sin tratamiento previo. En otro metanálisis realizado por Liang y cols<sup>8</sup> se encontró igualmente un incremento en la incidencia de fistulización en pacientes irradiados, que fue de 21,2%, respecto al 11,6% para los no irradiados ( $p < 0,01$ ). También el metanálisis de Wang y col<sup>15</sup> mostró un aumento del riesgo de fístula de 2,4 veces en los pacientes que previamente recibieron radioterapia; la Figura 38 muestra el gráfico forest plot obtenido en ese trabajo. Según estos estudios, las diferencias radican en el porcentaje de fistulización en los pacientes irradiados se basan en la fibrosis y la alteración de la vascularización, incluyendo la endarteritis obliterativa y la alteración de la migración leucocitaria, que en conjunto pueden reducir la capacidad de cicatrización de los tejidos hasta provocar la necrosis de los mismos<sup>15,19,107</sup>. De hecho, la radioterapia no solamente se ha asociado al riesgo de FFC, sino

-Discusión-

también a la aparición de otras complicaciones de la herida quirúrgica posterior una cirugía oncológica de cabeza y cuello<sup>112</sup>. Se cree que también influyen la mucositis asociada a este tratamiento, la xerostomía y el mal estado de las piezas dentales<sup>111</sup>. Boscolo-Rizzo y col<sup>19</sup> sugirieron que la mejora en la administración de la dosis de radioterapia, limitando el campo de acción a la zona del tumor con la radiación de intensidad modulada (IMRT), y el uso de aceleradores lineales ha reducido el impacto de la radioterapia en la formación de FFC. En la misma línea, Goepfert y col<sup>113</sup> encontraron que la aparición de FFC se asociaba a la radioterapia de campo amplio, pero no cuando se delimitaban campos estrechos. En cuanto al efecto de la radioterapia versus la quimio-radioterapia, en un metanálisis de Hasan y cols<sup>9</sup> no se encontraron diferencias en cuanto a la aparición de FFC entre estos dos grupos.

**Figura 38.** Gráfico de forest plot que muestra el efecto del antecedente de radioterapia en la aparición de fístulas faringocutáneas en el postoperatorio de una laringectomía total.

Obtenido de: Wang M, Xun Y, Wang K, Lu L, Yu A, Guan B, Yu C. Risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Feb;277(2):585-599. doi: 10.1007/s00405-019-05718-9. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31712878<sup>15</sup>.



Finalmente, en un metanálisis llevado a cabo por Sayles y cols<sup>114</sup>, la incidencia acumulada de fístula para los pacientes tratados con una laringectomía como tratamiento inicial fue del 14,3% (IC 95%:11,7-17,0%), en tanto que para los pacientes irradiados previamente fue del 27,6% (IC 95%: 23,4-31,8%), existiendo diferencias significativas entre ambos grupos ( $p<0,05$ ). Además, la incidencia acumulada de FFC para los pacientes tratados previamente con quimio-radioterapia (34,1%, IC 95%: 22,6-45,6%) fue significativamente superior a la de los pacientes tratados exclusivamente con radioterapia (22,8%, IC 95%: 18,3-27,4%).

Si bien de acuerdo a nuestros resultados la incidencia de aparición de fístulas no fue superior para los pacientes irradiados, en caso de aparición de fístula su morbilidad sí fue significativamente más elevada para los pacientes con el antecedente de radioterapia. Este incremento en la morbilidad se reflejó en una mayor duración de la estancia hospitalaria. Entre los pacientes que presentaron FFC, los que habían recibido radioterapia previa estuvieron ingresados por un tiempo medio superior al de los que no habían recibido tratamiento previo (45 vs 33 días,  $p=0,017$ ). Igualmente, los pacientes sin FFC presentaron más días de ingreso si habían sido previamente irradiados (15 vs 12 días,  $p=0,0001$ ), si bien en este caso las diferencias en gran medida son consecuencia del protocolo de mantenimiento de nutrición enteral de los pacientes laringectomizados en función de que hubiesen recibido un tratamiento previo con radioterapia. Otros autores coinciden en señalar que el antecedente de tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia incrementa la gravedad de las FFC tras la LT, implicando un mayor porcentaje de reparaciones quirúrgicas y prolongación del ingreso hospitalario<sup>4,12,21,25,115</sup>.

### 5.1.3. Parámetros analíticos

#### Albúmina y Proteínas totales

La albúmina es una proteína que tiene una vida media relativamente larga, aproximadamente 21 días, y por lo tanto resulta ser un marcador fiable del estado nutricional crónico de pacientes enfermos<sup>111</sup>. También es un buen marcador del estado de hidratación e inflamación<sup>112</sup>. El nivel nutricional valorado a través de la concentración plasmática de proteínas totales y de albúmina se ha relacionado con el pronóstico de los pacientes con tumores de cabeza y cuello. Tanto la dificultad de alimentarse asociada a la localización y clínica del tumor como la respuesta inflamatoria que presentan los pacientes oncológicos son causas de hipoalbuminemia e hipoproteinemia en muchos de los pacientes.

En concreto, el grupo de León y col<sup>116</sup> describió que en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello con estadios avanzados, en relación a los pacientes con unos niveles de albúmina previa al

## -Discusión-

tratamiento con valores  $>46,1$  g/L, los pacientes que presentaban unos niveles de albúmina entre 37,5 y 46,1 g/L aumentaban su riesgo de morir como consecuencia del tumor 1,44 veces, y los pacientes con cifras de albúmina  $<37,5$  g/L presentaban un riesgo 3,19 veces superior. También se ha relacionado la hipoalbuminemia con el riesgo de presentar complicaciones postoperatorias de la herida, incluyendo dehiscencias y hematomas y también con complicaciones sistémicas como el derrame pleural<sup>111,112</sup>. En consonancia con los resultados de estos estudios, se ha relacionado la hipoalbuminemia preoperatoria con un aumento de riesgo de FFC en el postoperatorio de una LT<sup>15</sup>. De acuerdo con nuestros resultados, los pacientes con unos niveles reducidos de proteínas y albúminas preoperatorias presentaron mayor porcentaje de fístula ( $p=0,036$  y  $p=0,021$ ). No obstante, dado el limitado número de pacientes en los que se dispuso de datos del valor de albúmina o proteínas totales previas a la cirugía, no se pudieron incluir en el estudio multivariante estas variables. Otros grupos no han hallado diferencias tanto en las complicaciones postoperatorias como en el riesgo de FFC en particular al comparar los valores de albuminemia y proteinemia preoperatorios<sup>13,60</sup>.

### Hemoglobina preoperatoria y postoperatoria

El análisis multivariante de nuestros resultados mostró que pacientes con niveles de hemoglobina postoperatoria  $<99$  g/L presentaban un riesgo 2,6 veces mayor de desarrollar una FFC y 3,3 veces mayor de desarrollar una fístula mayor, comparado con los pacientes con niveles  $>115$  g/L. Varios grupos de trabajo han encontrado relación entre el riesgo de aparición de FFC y los niveles reducidos de hemoglobina en el preoperatorio<sup>19,24,117</sup> o en el postoperatorio<sup>10,22,24</sup>. En nuestra muestra, los niveles postoperatorios (no así los preoperatorios) de hemoglobina resultaron ser factores de riesgo de FFC, hecho que sugiere que la pérdida de sangre durante la cirugía es un factor relacionado con la aparición de FFC. Pensamos que la existencia de la relación entre la hemoglobina postoperatoria y el riesgo de formación de FFC podría justificarse por una parte por la alteración en los mecanismos de cicatrización a nivel local en los pacientes anémicos, y por otra, por el hecho de que los pacientes con cirugías más extensas, con unas mayores pérdidas hemáticas, son los que cuentan con un mayor riesgo de aparición de FFC.

La necesidad de transfusión intraoperatoria o postoperatoria también se ha relacionado con la formación de FFCs<sup>5,7,13,24,26</sup>. Desafortunadamente, dado que este estudio tiene un diseño retrospectivo, no se pudieron evaluar los requerimientos de transfusión. Los valores de hemoglobina preoperatoria no resultaron ser factor de riesgo de FFC. De forma similar, Leung y cols<sup>111</sup> tampoco encontraron correlaciones significativas entre los valores de hemoglobina



preoperatoria y las complicaciones postoperatorias en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello tratados quirúrgicamente.

#### 5.1.4. Comorbilidades

Varias comorbilidades del paciente se han relacionado con el riesgo de aparición de fístula tras una LT, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>8,19,31</sup> o la diabetes mellitus<sup>10,31</sup>. En nuestro trabajo valoramos la presencia de diabetes mellitus y usamos la clasificación ASA como medida de evaluación completa de las comorbilidades del paciente. Tanto el antecedente de diabetes como una clasificación elevada del criterio ASA no resultaron ser determinantes para la aparición de FFC, en consonancia con los hallazgos de otros grupos de trabajo<sup>5,7,8,10,12,14,25,106,107,109,113,118</sup>.

#### 5.1.5. Prótesis fonatoria

En el análisis univariante realizado observamos que la colocación de una prótesis fonatoria primaria era un factor protector frente la aparición de FFC. Este procedimiento no es rutinario, sino que se propone exclusivamente a los pacientes con estado físico conservado, pocas comorbilidades y que muestren predisposición y motivación para el cuidado, higiene y utilización del dispositivo. También se excluyen pacientes con tumores extensos, en los que se prevea la necesidad de utilizar un colgajo de PM para la reconstrucción. Así pues, los resultados del análisis univariante están sujetos a un importante sesgo de selección positivo y, por ende, en el análisis multivariante no se observaron diferencias significativas. Otros autores<sup>19,105,113,118-120</sup> tampoco encontraron incremento de la incidencia de FFC en los pacientes en los que se colocó una prótesis fonatoria primaria.

## 5.2. Factores de riesgo de fístula mayor

En base a los resultados preliminares de este trabajo, propusimos un nuevo sistema de clasificación de las FFC en fístulas mayor y minor según los criterios de gravedad. Se definió como fístula mayor aquella fístula que persistía durante un periodo superior a las 4 semanas, requería un tratamiento quirúrgico, o se asociaba con la mortalidad postoperatoria. Los criterios de clasificación previamente establecidos por Horgan y Dedo<sup>108</sup> en 1979, definían como fístula mayor aquella con una duración superior a las 8 semanas o que requiriese una reparación quirúrgica. No obstante, nuestra experiencia clínica sugiere que, a partir de la 4ª semana tras la aparición de la

## -Discusión-

fístula ya es adecuado decidir si se requiere una reparación quirúrgica del defecto<sup>121</sup>. En este tiempo, la infección concomitante a la FFC debe resolverse con antibioticoterapia y así dejar evolucionar la necrosis de los tejidos hasta la estabilización de la fístula. De acuerdo con esta nueva clasificación, un 74,7% de nuestros pacientes con fístula cumplieron los criterios de fístula mayor.

En el estudio multivariante para la aparición de fístulas mayor, las variables que resultaron ser factor de riesgo fueron nuevamente la extensión de la cirugía (LTFP sin colgajo PM y LTFP o LTFT con colgajo PM) y los valores de hemoglobina postoperatoria <99 g/L. Considerando la LT simple como categoría de referencia, la LTFP sin colgajo de PM aumentó 5,7 veces el riesgo de tener una fístula mayor (IC 95% 2,2-15,0), y 9,8 veces en los pacientes operados de LTFP o LTFT con colgajo de PM (IC 95% 3,0-32,1). El riesgo de presentar una fístula mayor en los pacientes con hemoglobina postoperatoria <99 g/L, fue 3,3 veces mayor (IC 95% 1,39-8,01) que en el grupo con hemoglobina >115 g/L.

A pesar de no alcanzar la significación estadística, en los pacientes que recibieron radioterapia previa a la cirugía se observó una tendencia al incremento del riesgo de fístula mayor (HR 1,77; IC 95% 0,92-3,42). Galli y col<sup>25</sup> sugirieron que las FFC más extensas, en la mayoría de casos debido al tratamiento previo con radioterapia, no cierran espontáneamente con manejo conservador; y en consecuencia, los autores propusieron esperar un mes antes de planear la reconstrucción, para que el tamaño de la FFC se redujera. Virtaniemi y cols<sup>21</sup> observaron que las fístulas aparecieron antes, fueron más extensas y cerraron más tarde en pacientes tratados previamente con radioterapia, aunque las diferencias no fueron significativas. El grupo de Venegas y col<sup>27</sup>, siguiendo los criterios descritos por Horgan y Dedo<sup>108</sup>, encontraron una tasa de fístula mayor superior en pacientes irradiados versus los no irradiados.

No obstante, en nuestra cohorte no observamos diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de reparación quirúrgica de pacientes con fístula en función del antecedente de radioterapia previa (p=0,220). Aun no siendo estadísticamente significativas, las diferencias sí que pudieron resultar clínicamente relevantes ya que los casos irradiados presentaron un 27% de FFC, frente a un 16% en los no irradiados. Además, tal y como se ha comentado en el apartado sobre los efectos de la radioterapia, haber recibido este tratamiento aumentó la estancia hospitalaria notablemente.

En los 21 casos en que fue necesaria la reparación quirúrgica de la FFC se llevó a cabo con un colgajo miocutáneo de PM, que consiguió solucionar la complicación en la totalidad de las ocasiones<sup>121</sup>.

### 5.3. Discusión sobre el tipo de sutura

Los dos tipos de sutura evaluados en este trabajo fueron la sutura manual y la sutura mecánica o automática según la técnica cerrada. Las ventajas de la sutura automática son la reducción del tiempo quirúrgico, el mínimo traumatismo de la mucosa y finalmente la ausencia de contaminación del campo quirúrgico dado que se evita comunicar el contenido faríngeo con el resto de tejidos. La reducción del traumatismo sobre la mucosa se consigue mediante las filas dobles de grapas espaciadas de forma regular y presionadas uniformemente, consiguiendo un cierre hermético que facilita la cicatrización. En cambio, las limitaciones de la técnica residen en que el tumor no se visualiza durante la resección y, por lo tanto, los márgenes no pueden ser delimitados, hecho que podría comprometer el resultado oncológico.

La sutura mecánica se debe usar únicamente en pacientes con tumores endolaríngeos sin extensión a los repliegues aritenopiglóticos, senos piriformes o al área retrocricoidea. La aplicación de este principio quedó plasmada en los resultados de nuestro trabajo, que mostraron que el uso de sutura mecánica fue significativamente mayor en pacientes con tumores glóticos ( $p=0,001$ ) y de extensión limitada ( $p=0,019$ ). También se utilizó más frecuentemente en los pacientes clasificados como ASA II ( $p=0,022$ ) y con menor consumo de tabaco y alcohol ( $p=0,020$ ). Muchos autores han comparado la presencia de FFC según el tipo de sutura realizada y los resultados publicados son contradictorios. En la mayoría de ellos, la sutura mecánica se asocia a menor tasa de FFC que la sutura manual<sup>25,40,45,49</sup>. En otros estudios, los resultados fueron comparables entre las dos técnicas<sup>47</sup> o bien la frecuencia de FFC fue incluso mayor en los pacientes tratados con sutura mecánica<sup>10</sup>, aunque en este último trabajo las diferencias no fueron significativas. Según un metanálisis realizado por Aires y col<sup>122</sup>, la incidencia global de FFC en pacientes suturados con una técnica automática fue de 8,7%, comparada con un 22,9% en los que se usó una técnica manual. La Tabla 29 muestra los porcentajes de FFC reflejados en la literatura usando la sutura mecánica con la técnica abierta y cerrada. La incidencia de FFC varía en un rango entre el 3,3%<sup>49</sup> y el 42,8%<sup>10</sup>.

En nuestros resultados no encontramos diferencias significativas en la incidencia de FFC en función del tipo de sutura faríngea utilizada. No obstante, se debe ser cauto al comparar ambas técnicas, ya que la sutura mecánica sólo está indicada en los tumores endolaríngeos. Hay un sesgo de selección de pacientes con tumores menos extensos y, por lo tanto, la resección faríngea en ellos suele ser menor. No existen estudios clínicos randomizados con pacientes con tumores candidatos a ser suturados mecánicamente.

**Tabla 29.** Revisión bibliográfica sobre la incidencia de fistula faringocutánea en pacientes tratados con una sutura mecánica de la faringe. (RT indica radioterapia)

Técnica de sutura	Autor	Año de publicación	Período de estudio	N	% Fístulas
Sutura mecánica - técnica cerrada	Sofferman <sup>37</sup>	2000	1995-1999	12	16,6%
	Agrawal <sup>38</sup>	2000	1998-1999	7	14,2%
	Santaolalla <sup>40</sup>	2002	1992-1996	38	5,3%
	Manola <sup>41</sup>	2003	1999-2002	15	6,6%
	Bedrin <sup>44</sup>	2005	1978-2002	1,415	11,9%
				No RT (n=20)	5,0%
				RT 40-45 Gy (n=1004)	9,2%
				RT 60-69 Gy (n=391)	19,4%
	Altissimi <sup>39</sup>	2007	1990-2005	70	4,2%
				No RT (n=55)	1,8%
				RT (n=15)	13,3%
	Ahsan <sup>42</sup>	2008	2002-2004	10	10,0%
				No RT (n=6)	0%
				RT (n=4)	25,0%
	Gonçalves <sup>45</sup>	2009	2001-2005	30	6,7%
	Calli <sup>46</sup>	2011	2002-2009	61	4,9%
	Zhang <sup>43</sup>	2013	2008-2012	21	4,7%
				No RT (n=15)	0%
				RT (n=6)	16,7%
Dedivitis <sup>47</sup>	2014	1996-2011	20	30,0%	
Benson <sup>10</sup>	2015	2001-2012	14	42,8%	
Beswick <sup>48</sup>	2016	2009-2015	7	14,2%	
Ismi <sup>49</sup>	2017	2014-2016	30	3,3%	
Estudio actual			55	10,9%	
			No RT (n=27)	3,7%	
			RT (n=28)	17,4%	
Sutura mecánica -técnica abierta	Santaolalla <sup>40</sup>	2002	1992-1996	12	25,0%
	Paddle <sup>50</sup>	2017	2008-2015	16	18,8%

Bendrin y col<sup>44</sup> estudiaron una extensa serie de pacientes (n=1.400) tratados con LT utilizando una sutura mecánica mediante la técnica cerrada. De ellos, un 98,6% había estado tratado previamente con radioterapia. Un 12% de los casos presentaron FFC y se halló una relación entre el riesgo de fístula y la dosis de radioterapia. Por contra, en nuestros resultados no encontramos diferencias en el porcentaje de FFC asociadas al tipo de sutura en los pacientes irradiados (17,9% en el grupo de sutura mecánica vs 16,3% en el grupo de sutura manual, p=1,000).

Otro aspecto relevante sobre el tipo de sutura es el tiempo quirúrgico. Los investigadores coinciden en afirmar que la sutura mecánica permite reducir el tiempo quirúrgico<sup>15,40,43,46,49</sup>. En el metanálisis referido anteriormente por Aires y col<sup>122</sup>, la media en la diferencia de tiempo entre ambas técnicas fue de 80 minutos (IC 95% 23-136 min, p<0,006). Dado que nuestro estudio fue retrospectivo, no dispusimos de la información sobre la reducción del tiempo quirúrgico. Sin

embargo, la impresión de nuestros cirujanos es que el tiempo quirúrgico se reduce al menos 30 minutos cuando se utiliza un dispositivo automático, respecto a la sutura manual.

Se encontraron diferencias en la duración de la estancia hospitalaria en función del tipo de sutura, siendo más prolongada en pacientes tratados con una sutura manual (mediana de 14 días en el grupo sutura manual vs 12 días en el grupo sutura mecánica,  $p=0,010$ ). Estas diferencias se mantuvieron cuando analizamos los pacientes que no habían presentado fístula (mediana de 13 días vs 11 días, respectivamente;  $p=0,004$ ). Las diferencias en la duración del postoperatorio pueden estar sujetas al sesgo de selección nuevamente, ya que pacientes con tumores menos extensos y menor clasificación ASA suelen tener menos complicaciones postoperatorias, aparte de la aparición de FFC. No obstante, al comparar la estancia hospitalaria en pacientes que habían presentado una FFC, no encontramos diferencias entre los pacientes suturados manualmente y los suturados mediante un dispositivo mecánico (30 días vs 55 días, respectivamente;  $p=0,205$ ). Teniendo en cuenta que la estancia hospitalaria es un dato indirecto de gravedad de una complicación como la FFC, estos datos reflejan que no hubo diferencias en la gravedad de la fístula formada después de realizar cada una de las técnicas.

Como consecuencia de la ausencia de control visual del tumor durante la sección mecánica de la faringe, esta técnica podría conllevar un aumento de recurrencias locales por la presencia de márgenes de resección positivos. En la literatura consultada hasta ahora no se dispone de información relativa a los resultados oncológicos en función del tipo de sutura. En nuestro estudio, ninguno de los pacientes suturados de forma mecánica tenía los márgenes anatomopatológicos positivos, y solamente en un caso se observaron márgenes próximos a menos de 5 mm. No hubo diferencias entre el estado del margen de resección en cuanto a los diferentes tipos de sutura.

La supervivencia libre de recidiva local y la supervivencia específica fue mayor en el grupo tratado mediante sutura mecánica ( $p=0,077$  y  $p=0,009$ , respectivamente). Consideramos que este incremento en el control local y de la supervivencia específica no es una consecuencia directa del tipo de sutura, sino que se debe a los criterios de selección de pacientes candidatos a realizar una sutura mecánica. Los pacientes con tumores glóticos y de tamaño reducido se asocian a mayor tasa de supervivencia y control local y por este motivo no se reflejan diferencias en el estudio multivariante. Así pues, podemos afirmar que la sutura mecánica de la faringe tras una LT es una técnica segura oncológicamente si se usa en los casos apropiados.

## 5.4. Discusión sobre la presencia de sarcopenia

### 5.4.1. Prevalencia de sarcopenia

La sarcopenia ha sido definida como la pérdida de función, cantidad y calidad de masa muscular esquelética<sup>58</sup>. En este trabajo la hemos evaluado a través del ASM obtenida en imágenes de TC, centrándonos exclusivamente en la cantidad de masa magra. La medición del volumen de masa muscular se considera mejor predictor de resultados en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en comparación con la valoración de peso o el IMC<sup>87</sup>.

De la cohorte de pacientes operados de LT en nuestro centro, se dispuso de una imagen de TC a nivel de C3 en 105 pacientes. Estas imágenes fueron adquiridas de forma rutinaria para conocer el estadio tumoral de cada paciente. Se analizaron imágenes obtenidas mediante TC y PET-TC indiferentemente, ya que no se demostraron diferencias entre las dos técnicas. El programa utilizado para analizarlas fue Image J, que es considerado un software fiable a la hora de medir el área de masa muscular o adiposa en una imagen de TC<sup>123</sup>. Las ventajas que ofrece Image J, además de ser gratuito, son que con dicho programa es relativamente sencillo definir las áreas de interés y que se pueden analizar uno o más cortes del mismo TC. Los inconvenientes que encontramos, en cambio, se relacionan con el conocimiento técnico requerido para descargarse y editar las imágenes de forma precisa, ya que el soporte técnico se limita a la información disponible en los foros de usuarios.

La musculatura evaluada en el corte seleccionado según la técnica descrita por Swartz<sup>80</sup> para cada paciente fue: la musculatura prevertebral, la musculatura nugal y ambos músculos esternocleidomastoideos. La evaluación de estos grupos musculares puede verse frecuentemente afectada por la presencia de adenopatías patológicas a su alrededor. Según Swartz<sup>80</sup>, esta dificultad se encontró en un 11% de los casos y la estrategia que se siguió en estos casos fue doblar el valor del área muscular del esternocleidomastoideo del lado no afecto. Como crítica a la metodología propuesta por Swartz, Bozkurt y col<sup>81</sup> apuntaron que no se podía ignorar que la musculatura fuera infiltrada por tumor y se calculara su área a partir del lado sano. Por contra, propusieron calcular el área muscular utilizando solamente la musculatura paravertebral. En nuestro trabajo decidimos descartar la parte de la musculatura infiltrada por tumor, delimitando un área de músculo sano y así no perder información.

Durante el intervalo de tiempo entre la realización del TC y la cirugía pueden modificarse las condiciones físicas y nutricionales del paciente con una neoplasia de cabeza y cuello<sup>81</sup>, por lo que solamente se incluyeron en el estudio las imágenes obtenidas durante los 3 meses previos a la

cirugía. El tiempo medio fue de 38 días, con una desviación estándar de 22 días, así que la mayoría de pacientes se encuentra en un intervalo menor a 2 meses.

Se comprobó la reproducibilidad intra-observador repitiendo las mediciones en 10 imágenes TC en las 3 localizaciones estudiadas (C3, T12 y L3), mostrando muy buena correlación.

El porcentaje de pacientes considerados sarcopénicos mediante la medición directa del ASM a nivel de C3 fue de 48,6%, con un punto de corte de 38,2 cm<sup>2</sup> obtenido por partición recursiva. En la literatura existen pocos datos sobre la incidencia de sarcopenia medida directamente a nivel de C3, ya que se ha tomado como procedimiento estándar la estimación de los valores del ASM a nivel de L3 a partir de los valores obtenidos en C3, utilizando la fórmula propuesta por Swartz<sup>80</sup>. No obstante, Jung y cols<sup>82</sup> demostraron que la medición directa del área en C3 era un buen factor de estimación de la supervivencia global en pacientes con tumores de cabeza y cuello. A pesar de que las fórmulas de conversión de C3 a L3 resultan tediosas de utilizar en la práctica diaria, consideramos necesario aplicar el mismo método para poder comparar nuestros resultados con los de la literatura. Así pues, tras transformar el ASM a nivel de C3 en una estimación del área a nivel de L3, calculamos el IMME en L3 dividiendo los valores entre el cuadrado de la altura de cada paciente. Mediante otro análisis de partición recursiva obtuvimos un nuevo punto de corte, 47,67 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, que definió como sarcopénicos a un 53,3% de los pacientes de la cohorte. Si tenemos en cuenta los puntos de corte más utilizados en la literatura (Tabla 15), encontramos que, según el umbral propuesto por Prado<sup>73</sup> (específico para cada sexo), un 78,1% de nuestra cohorte se consideraría sarcopénica. En cambio, según el punto de corte obtenido por Wendrich<sup>84</sup>, un 30,5% de nuestros pacientes serían considerados sarcopénicos. Los valores son muy dispares ya que estos puntos de corte se obtuvieron en base a distintas variables. En el caso de Prado<sup>73</sup>, el objetivo era obtener un umbral específico para cada sexo que definiera una asociación significativa entre la disminución de la masa muscular y la mortalidad. Además, la muestra que analizó este grupo era de pacientes con obesidad. En cambio, en el trabajo de Wendrich<sup>84</sup> se buscó un umbral óptimo para predecir la aparición de toxicidad que limitara la dosis de quimioterapia. Así pues, el punto de corte de Prado<sup>73</sup> es menos restrictivo y el de Wendrich<sup>84</sup> lo es mucho más. Estos hallazgos nos hacen plantear a qué indicador de salud (mortalidad, complicaciones...) se debe vincular el criterio diagnóstico.

**Tabla 30.** Recopilación de los estudios publicados que evalúan el grado de sarcopenia en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello mediante el estudio de imágenes TC

Autor	Año publicación	N	Neoplasia	Tratamiento	Método de medición	% de sarcopenia previa al tratamiento	% de fístulas	Punto de corte
Chamchod <sup>74</sup>	2016	215	Carcinoma de cabeza y cuello	RT +/-QT	L3	No específica	No procede	No especifica
Swartz <sup>80</sup>	2016	51 trauma vs 52 cáncer	Carcinoma de cabeza y cuello	No específica, pero todos recibieron RT	L3 y C3	No específica	No evaluado	No establece
Grossberg <sup>87</sup>	2016	190	Carcinoma de cabeza y cuello	RT	L3	35,3%	No procede	Hombres <52,4cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> Mujeres <38,5cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> †
Wendrich <sup>84</sup>	2017	112	Carcinoma avanzado de cabeza y cuello	QT+RT	C3, estimación de L3	54,5%	No procede	<43,2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Zwart <sup>99</sup>	2019	112	Carcinoma avanzado de cabeza y cuello	No específica	C3, estimación de L3	48%	No evaluado	<43,2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> *
Nishikawa <sup>85</sup>	2018	85	Carcinoma de cabeza y cuello	RT, QT+RT, BT+RT, cirugía	L3	46%	No evaluado	Hombres <46,7 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> Mujeres <30,3 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Fattouh <sup>86</sup>	2019	441	Carcinoma de cabeza y cuello	No específica	L3	No específica	No evaluado	Hombres <52,4cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> Mujeres <38,5cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> †
Chargi <sup>69</sup>	2019	85	Carcinoma de cabeza y cuello	No específica	C3, estimación de L3 y fuerza muscular	48,2%	No evaluado	<43,2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> *
Huiskamp <sup>91</sup>	2019	91	Carcinoma de cabeza y cuello	Cetuximab + RT	C3, estimación de L3	74,7%	No procede	<45,2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Jung <sup>82</sup>	2019	305	Carcinoma avanzado de cabeza y cuello	Grupo cirugía (69%) y grupo RT+/-QT (31%)	C3 y L3	No específica	No evaluado	<56,3cm <sup>2</sup> para C3 <174,5cm <sup>2</sup> para L3
Cho <sup>90</sup>	2018	221	Carcinoma de cabeza y cuello	RT +/-QT	L3	48%	No procede	Hombres <49 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> Mujeres <31cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>



Ganju <sup>89</sup>	2019	246	Carcinoma avanzado de cabeza y cuello	RT +/- QT o BT	C3, estimación de L3	58%	No procede	Mujeres: <41cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> Hombres <43cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> si IMC<25 <53cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> si IMC >25
Van Rijn-Dekker <sup>88</sup>	2020	750	Carcinoma de cabeza y cuello	RT +/- QT	C3, estimación de L3	25,4%	No procede	Hombres <42,2cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> Mujeres <30,6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Stone <sup>124</sup>	2019	260	Carcinoma de cabeza y cuello	Cirugía mayor	L3	55,4%	No evaluado	Hombres <52,4cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> Mujeres <38,5cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> †
Achim <sup>76</sup>	2017	70	Carcinoma de laringe e hipofaringe	Laringectomía total	L3	77%	Sarcopenia: 24% No sarcopenia: 0%	Hombres <52,4cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> Mujeres <38,5cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> †
Bril <sup>100</sup>	2018	235	Carcinoma de laringe e hipofaringe	Laringectomía total	C3, estimación de L3	46,4%	Sarcopenia: 39,4% No sarcopenia: 20,6%	<43,2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> *
Bozkurt <sup>81</sup>	2018	60	Carcinoma avanzado de laringe	Laringectomía total	C3	No específica	8 pacientes, no específica si sarcopenia	<815mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Hua <sup>125</sup> (meta-análisis)	2020	2483	Carcinoma de cabeza y cuello	Múltiples combinaciones de QT, RT, BT, Cirugía	Según artículos	39,4%	No evaluado	Según artículos
Nuestros resultados	2020	105	Carcinoma de laringe e hipofaringe	Laringectomía total	C3 y estimación de L3	53,3%	Sarcopenia: 33,9% No sarcopenia: 14,3%	<47,67 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>

\*Punto de corte establecido por Wendrich<sup>84</sup>

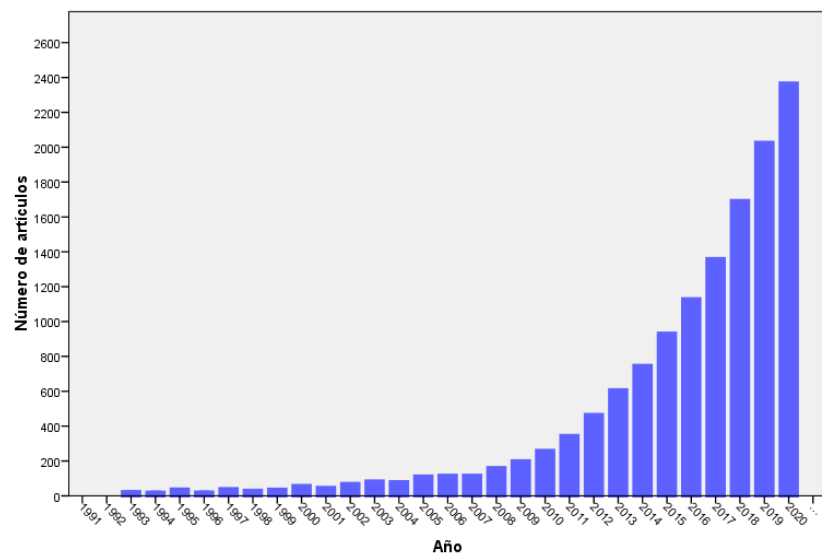
† Puntos de corte establecidos por Prado<sup>73</sup>

RT indica radioterapia; QT, quimioterapia; BT, bioterapia o inmunoterapia; IMC, índice de masa corporal

-Discusión-

La Tabla 30 muestra una revisión de los estudios publicados en la literatura que evalúan el grado de sarcopenia en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello mediante el estudio de imágenes de TC. La mayoría de ellos incluye pacientes con tumores de distintas localizaciones que fueron tratados con estrategias basadas en la radioterapia. También cabe destacar que la mayoría de artículos son muy recientes, siendo una muestra de la creciente preocupación ante el estado nutricional de los pacientes oncológicos. La Figura 39 muestra los estudios publicados en Pubmed con la búsqueda del término “Sarcopenia”. En ella se refleja el aumento notable de artículos a partir de 2010.

**Figura 39.** Diagrama de barras que muestra el número de artículos publicados en la biblioteca Pubmed tras realizar la búsqueda del término “sarcopenia” en diciembre de 2020.



Cuando comparamos el ASM a nivel torácico y lumbar vimos que existía una correlación muy buena tanto al relacionarlas con el área a nivel cervical como al hacerlo entre sí. Es por ello que consideramos que se pueden emplear técnicas de medición a nivel cervical para estimar posteriormente el valor del área lumbar, lo que permite estudiar la sarcopenia en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello, en los que habitualmente se obtiene un TC de cuello.

#### 5.4.2. Sarcopenia como factor de riesgo de fístulas faringocutáneas

Del total de pacientes evaluados en este apartado del trabajo (n=105), 26 pacientes presentaron fístula (24,8%). En el análisis univariante observamos que la sarcopenia, tanto medida de forma directa como de forma estándar resultaba ser factor de riesgo para la aparición de FFC ( $p=0,006$  y  $p=0,024$ , respectivamente). En concordancia con los resultados obtenidos en el estudio general de este trabajo, la localización del tumor y el tipo de cirugía también resultaron ser determinantes para la aparición de FFC, siendo los tumores de hipofaringe y las cirugías ampliadas con faringectomía con o sin reconstrucción los que conllevaron mayor riesgo ( $p=0,008$  y  $p=0,004$ , respectivamente). Igualmente, el uso de la sutura automática se asoció significativamente a menor tasa de FFC pero, tal y como se ha expuesto en la discusión del estudio principal, se debe a un sesgo de selección de pacientes con tumores y cirugías menos extensos.

El IMC no resultó ser determinante para la aparición de FFC, en concordancia con los resultados de Kim y cols<sup>13</sup>, que no encontraron diferencias al comparar los pacientes con IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> respecto a los que lo presentaban inferior a 25 kg/m<sup>2</sup>. Otros autores tampoco encontraron diferencias en la tasa de FFC en función del IMC<sup>10,21,76,111,118</sup>. No obstante, en el estudio multicéntrico dirigido por Lansaat y colaboradores<sup>14</sup>, los pacientes con un IMC <18 presentaron una tasa de FFC 2,7 veces mayor que los pacientes con IMC normal. De forma similar, Lebo y col<sup>5</sup> observaron que los pacientes con un IMC <18,5 presentaban una tasa mayor de FFC ( $p=0,009$ ). Coincidimos con Prado<sup>73</sup>, cuando afirma que el IMC ignora la composición de cada unidad de peso, de modo que la información que aporta es incompleta.

En el estudio multivariante se demostró que solamente la variable sarcopenia, medida de forma directa o de forma estándar, era factor de riesgo para la aparición de FFCs. Teniendo en cuenta la medida de sarcopenia directa, los pacientes con valores de ASM  $\leq 38,2$  cm<sup>2</sup> tuvieron 14,7 veces más riesgo de presentar FFC que los pacientes con valores superiores ( $p=0,002$ ). Considerando la medida de sarcopenia estándar, los pacientes con IMME  $\leq 47,7$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> presentaron 5,9 veces más riesgo de presentar FFC que los pacientes con valores superiores, teniendo en cuenta que este resultado estaba al límite de la significación estadística ( $p=0,050$ ). En el momento de analizar estos resultados, debe tenerse en cuenta que el punto de corte utilizado en el análisis de partición recursiva se obtuvo específicamente considerando la aparición del FFC como variable dependiente. Deberían llevarse a cabo otros estudios para

## -Discusión-

poder conseguir una validación externa de esta relación entre sarcopenia y FFC y el punto de corte con mayor capacidad pronóstica.

En consonancia con nuestros resultados, Bozkurt y cols<sup>81</sup> observaron que pacientes con menor IMME presentaban mayor tasa de complicaciones de la herida tras una LT ( $p=0,043$ ). De forma similar, según el trabajo de Achim y cols<sup>76</sup> en el que estudiaron el ASM en L3 de pacientes tratados con LT, el grupo de pacientes con sarcopenia desarrolló 7,5 veces más complicaciones que el grupo sin sarcopenia (IC 95% 1,56-36,4). En concreto, la incidencia de fístula fue un 32% mayor en los pacientes con sarcopenia (IC 95% 1,13-1,53)<sup>76</sup>. El grupo de Brill<sup>100</sup> incluyó 235 pacientes en una revisión y observó la disminución de la masa muscular esquelética en un 46,4% de los pacientes usando los puntos de corte de Wendrich<sup>84</sup>. Estos pacientes presentaron más FFCs que los pacientes con masa muscular normal (34,9% vs 20,6%,  $p=0,02$ ) y requirieron una reparación quirúrgica en más ocasiones ( $p=0,05$ ).

Cabe destacar que, al incluir el estudio de la sarcopenia como variable independiente en el análisis multivariante, el efecto que ejercían la extensión del tumor y de la cirugía como factores de riesgo observado en la primera parte del trabajo se anuló. Este dato muestra que la sarcopenia es el predictor estudiado con más efecto sobre la aparición de FFC.

Otra muestra del impacto de la sarcopenia quedó reflejada en el análisis de partición recursiva en función del riesgo de FFC incluyendo todas las variables estudiadas. En él, la primera partición que se obtuvo fue en función del tipo de cirugía. En los pacientes que recibieron una LT simple, la segunda partición se realizó en función del ASM.

### 5.4.3. Características de los pacientes con sarcopenia

Dado que la variable crucial en el estudio multivariante de los factores de riesgo de FFC fue la sarcopenia, quisimos definir al grupo de pacientes con esta característica según el resto de variables.

La primera característica relevante fue que las mujeres del estudio presentaron valores de ASM menores que los hombres ( $p=0,0001$ ). De hecho, todas las mujeres incluidas en esta parte del estudio fueron catalogadas como sarcopénicas tanto midiéndola de forma directa como estándar. Este resultado concuerda con el de Willemssen y col<sup>67</sup>, que objetivaron una mayor proporción de pacientes con pérdida de masa muscular pre-tratamiento en el grupo de mujeres respecto al de hombres. La literatura actual revisada no proporciona una explicación para esta observación. Sin embargo, estos hallazgos inciden en que probablemente sea necesario delimitar un punto de corte para las mujeres y otro para los hombres debido a las diferencias en la composición corporal. Nuestra cohorte estaba formada por solamente 13 mujeres y por lo tanto no fue posible obtener un punto de corte específico para cada género.

A modo de exploración, realizamos un análisis de partición recursiva en base a la aparición de FFC, incluyendo solamente los hombres de la cohorte ( $n=92$ ). El punto de corte obtenido para definir la sarcopenia directa fue de  $35,5 \text{ cm}^2$ . Según este umbral los pacientes englobados en el grupo de sarcopenia ( $n=20$ ) presentaron una FFC en un 55% de los casos ( $n=11$ ). Los pacientes sin sarcopenia ( $n=72$ ) presentaron una FFC en el 16,7% de los casos. Este punto de corte es probablemente más adecuado para seleccionar los pacientes que potencialmente pueden presentar dicha complicación postoperatoria, ya que es más restrictivo. Es decir, este umbral define un grupo de riesgo que representa el 22% de los pacientes, mientras que utilizando el punto de corte inicial ( $38,2 \text{ cm}^2$ ), el grupo de riesgo definido es del 49% de la cohorte. De cara a una posible actuación preventiva, que probablemente será costosa e individualizada, es más eficaz seleccionar pocos pacientes que presenten un claro aumento del riesgo. Un efecto parecido, pero a menor escala, se observó al realizar el análisis de partición recursiva del IMME en función de la formación de FFC incluyendo los hombres. Esta vez, el punto de corte generado fue de  $46,93 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , comparado con el  $47,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  obtenido inicialmente con toda la cohorte. El grupo clasificado como sarcopenia estándar englobaba un 42% de la muestra y de éstos, un 38,5% presentaron fístula. En cambio, el grupo sin sarcopenia agrupaba un 57,6% de la cohorte y en él, un 15% de los pacientes presentaron FFC.

## -Discusión-

Al aumentar la edad se vio que empeoraba el IMME en L3. En concreto, los pacientes mayores de 65 años sufrieron sarcopenia medida de forma estándar en un 67% de los casos mientras que los menores de 65 años la presentaron en un 40% de los casos ( $p=0,006$ ). Wang y col<sup>15</sup> demostraron en su metanálisis que los pacientes mayores de 60 años presentaban más riesgo de FFC y lo atribuyeron a la degradación funcional fisiológica agravada por el estrés metabólico asociado a la edad. Cho y col<sup>90</sup> también observaron que los individuos con sarcopenia de su cohorte de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello tratados con radioterapia eran ancianos, mayormente hombres, con peor estatus físico y con tumores más avanzados que los que no presentaron sarcopenia. Además de estas características, van Rijn-Dekker y col<sup>88</sup> observaron que los pacientes con sarcopenia padecían con menor probabilidad tumores localizados en la laringe (30,7% vs 49,2%,  $p<0,001$ ).

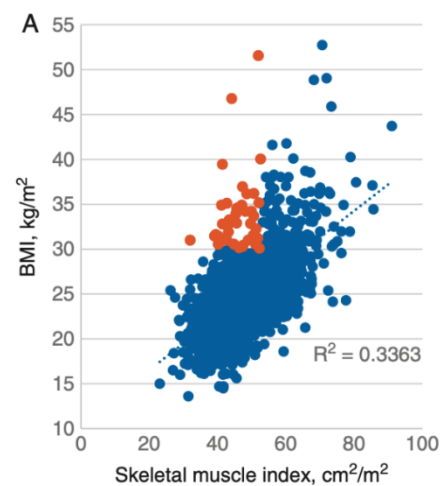
La diabetes resultó ser un factor asociado a mayor ASM a nivel de C3, es decir, a menor tasa de sarcopenia medida de forma directa. También se observó relación entre el IMC y la sarcopenia tanto medida de forma directa como estándar. Al analizar los porcentajes de sarcopenia según la clasificación del IMC propuesta por la OMS<sup>66</sup>, observamos que los pacientes con bajo peso ( $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) eran los que presentaban mayor tasa de sarcopenia (90% medida de forma directa y 100% medida de forma estándar). Los pacientes obesos ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), en cambio, presentaron las tasas de sarcopenia más reducidas (22,2% tanto medida de forma directa como estándar). En consonancia con nuestros resultados, en el estudio de Cho<sup>90</sup> encontraron que la proporción de pacientes con bajo peso era mayor en el grupo con sarcopenia que en el grupo sin sarcopenia (17% vs 4%,  $p<0,001$ ). Si tenemos en cuenta que la diabetes mellitus tipo II es una enfermedad que se relaciona con la obesidad, es comprensible que, como encontramos una tasa reducida de sarcopenia en pacientes obesos, también la encontráramos en pacientes diabéticos.

En la revisión de Baracos y Arribas<sup>71</sup> se muestra un gráfico de puntos que relaciona el IMME en L3 con el IMC correspondiente a una cohorte de 2.760 pacientes con tumores sólidos de pulmón o tracto gastrointestinal, que según sus resultados, no mostraba correlación significativa (Figura 40). Los pacientes con obesidad sarcopénica están representados con puntos naranjas. En nuestra población, en cambio, el volumen de pacientes con obesidad sarcopénica no fue tan elevado. De los 18 pacientes con obesidad de nuestra muestra, 4 (22,2%) presentaron sarcopenia. En el total de nuestra cohorte un 3,8% de los pacientes presentaron obesidad sarcopénica. Este porcentaje dista del observado en la revisión de Baracos y Arribas<sup>71</sup>, que alcanza un 9,3% de media (rango entre 2,3% y 14,6%) en pacientes

con neoplasias de diferentes localizaciones. En el trabajo de Prado<sup>73</sup> basado en pacientes con tumores de pulmón y tracto gastrointestinal observaron que un 15% de los pacientes obesos que contaban con un TC disponible, presentaban sarcopenia. En el trabajo dirigido por Fattouh<sup>86</sup> se analizaron pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello y evidenciaron que el déficit de masa muscular (sarcopenia) se relacionaba inversamente con el IMC, es decir, la sarcopenia era más frecuente en pacientes con bajo o normo-peso.

**Figura 40.** Variación del índice de masa muscular esquelética en pacientes con tumores sólidos de pulmón o tracto gastrointestinal (n=2.760). El índice de masa corporal (BMI por sus siglas en inglés) y el índice muscular esquelético a nivel lumbar están pobremente correlacionados. Los puntos naranjas representan los pacientes con obesidad sarcopénica.

Obtenido de: Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol.* 2018 Feb 1;29(suppl\_2):ii1-ii9<sup>71</sup>.



En nuestro trabajo también observamos un aumento de la frecuencia de sarcopenia medida de forma estándar en pacientes operados de LT ampliadas con o sin reconstrucción. De hecho, un 76% de estos pacientes presentó sarcopenia, mientras que los operados de LT simple la presentaron en el 46% de los casos (p=0,011). Este resultado pone de manifiesto que los pacientes con tumores más extensos, que requirieron cirugías más amplias, presentaban una mayor degradación del estado nutricional y muscular previo a la cirugía.

El resto de las variables relacionadas con el tumor, la cirugía y los valores analíticos pre y postoperatorios no presentaron diferencias en función de la presencia de sarcopenia. Estos resultados concuerdan con los propuestos por Jung y cols<sup>75</sup>, que sustentaban que la incidencia de sarcopenia no era diferente según el estadio tumoral, la dosis de radioterapia, de quimioterapia o el uso de nutrición por SNG.

Por lo tanto, podemos concluir que, en nuestra cohorte, la sarcopenia medida de forma estándar fue más prevalente en mujeres, en pacientes de edad avanzada, con menor IMC y en pacientes sometidos a cirugías ampliadas.

## -Discusión-

Como apuntan algunos autores<sup>100</sup>, dado que los pacientes con sarcopenia presentan más riesgo de FFC y son más frágiles, se podría plantear si las estancias hospitalarias en estos casos se prolonga durante más tiempo. No obstante, no se vio esta tendencia en nuestros resultados, tanto midiendo la sarcopenia de forma directa como estándar ( $p=0,561$  y  $p=0,818$ ).

### 5.4.4. Supervivencia

Un total de 41 pacientes (39%) fallecieron durante el seguimiento. La supervivencia específica tras 5 años de seguimiento fue de 63,2% (IC 95%: 49,87-76,53) mientras que la supervivencia global a 5 años fue del 34,5% (IC 95%: 18,82-50,18). Esta diferencia entre la supervivencia global y la específica indica que los pacientes con tumores de laringe o hipofaringe suelen tener comorbilidades que aumentan la mortalidad. La incidencia de segundas neoplasias también es un factor relevante que condiciona la supervivencia de estos pacientes. De hecho, en una revisión retrospectiva de casi 4.500 pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello realizada por León y cols<sup>126</sup>, un 27% de los pacientes presentaron una segunda neoplasia. El índice de aparición de segundos tumores fue de 3,5% por año, manteniéndose constante durante el periodo de seguimiento. Además, observaron que el 78% de las segundas neoplasias aparecieron en localizaciones relacionadas epidemiológicamente con consumo de tabaco y alcohol.

En nuestra cohorte, no se hallaron diferencias en la supervivencia específica entre los pacientes con sarcopenia y los que no la presentaban, tanto al medirla de forma directa como estándar. Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia global a 5 años en función de la presencia de sarcopenia medida de ambas formas. Estos resultados contrastan con los que se encuentran en la literatura, que apuntan de manera general a una disminución de la supervivencia en pacientes sarcopénicos<sup>67,84-89,100,124,125</sup>. En el estudio de Fattouh y cols<sup>86</sup> previamente mencionado, observaron que los pacientes obesos o con sobrepeso (un 55% de la muestra) contaban con mejor supervivencia global comparado con los pacientes con normopeso (HR=0,44, IC 95%: 0,3-0,6). Concluyeron que la sarcopenia resultaba ser un factor significativo de reducción de la supervivencia global independiente del IMC, sugiriendo que la sarcopenia es mejor indicador pronóstico que el IMC.



En el estudio de supervivencia que realizaron Brill y cols<sup>100</sup> en pacientes postoperados de LT, tanto la disminución de la masa muscular (OR, 2,096; IC 95%, 1,49-2,92;  $p < 0,001$ ) como la afectación ganglionar extensa [para N2: Odds Ratio 1,494 (IC 95%, 1,02-2,18;  $p = 0,04$ ); para N3 Odds Ratio 16,040 (IC 95%, 3,69-69,71;  $p < 0,001$ )] resultaron ser factores pronósticos de disminución de supervivencia global.

Hua y cols<sup>125</sup> realizaron un metanálisis a partir de 11 estudios que incluían 2.483 pacientes con tumores de cabeza y cuello que siguieron distintas estrategias de tratamiento (combinaciones de quimioterapia, radioterapia, bioterapia y cirugía). El grupo de pacientes con sarcopenia presentaba peor supervivencia global (HR=2,15, IC 95%: 1,66-2,79,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,04$ ) y peor supervivencia libre de enfermedad (HR=1,68, IC 95%: 1,27-2,23,  $I^2 = 14\%$ ,  $p = 0,03$ ) respecto al grupo de pacientes sin sarcopenia<sup>125</sup>.

De hecho, esta tendencia también se refleja en las revisiones de múltiples tipos de tumores<sup>73,75</sup>. Por ejemplo, en el trabajo ya mencionado de Prado<sup>73</sup> estudiaron pacientes oncológicos de pulmón y tracto gastrointestinal y observaron una supervivencia media de 21,6 meses (rango 16,9-26,3 meses) en los pacientes obesos sin sarcopenia respecto a 11,3 meses (rango 7,4-15,2 meses) en los pacientes obesos con sarcopenia.

No obstante, Cho y cols<sup>90</sup> no demostraron diferencias significativas entre los dos grupos (sarcopenia vs no sarcopenia) en cuanto a la supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores de cabeza y cuello tratados con radioterapia ( $p = 0,187$ ). Sí que hallaron, en cambio, diferencias francas en la supervivencia libre de progresión ( $p < 0,001$ ) y supervivencia global ( $p < 0,001$ ) al seleccionar los pacientes con sarcopenia y elevación de la ratio neutrófilo/linfocito, que es un marcador sistémico de inflamación. Este parámetro, de forma aislada ya se ha relacionado con un peor pronóstico en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello<sup>127</sup>.

Nuestros resultados referentes a la supervivencia pueden verse influenciados, principalmente, por la selección de pacientes definida por los criterios de inclusión. El estudio se ha llevado a cabo en pacientes con tumores de laringe e hipofaringe en los que se ha realizado una LT. Los tumores ubicados en estas localizaciones tienen mejor pronóstico que otros del área de cabeza y cuello y, además, este procedimiento tiene una tasa de control local más elevada que otras estrategias de tratamiento. En cambio, la mayoría de los estudios previamente mencionados (Tabla 30) se basan en la radioterapia como tratamiento principal y según han observado otros autores<sup>84,88-90</sup>, uno de los mecanismos de mal control de la enfermedad en estos pacientes podría ser la intolerancia a pautas óptimas de radioterapia (+/- quimioterapia o bioterapia). Así

## -Discusión-

pues, la limitación de nuestros criterios de inclusión en comparación con los otros trabajos (a excepción del trabajo de Brill<sup>100</sup>, Achim<sup>76</sup> y Bozkum<sup>81</sup>, que también seleccionaron pacientes postoperados de LT) implica que, de haber diferencias entre los pacientes según el grado de sarcopenia, el número de pacientes a tratar debería ser mucho mayor para poder alcanzar la significación estadística. De nuevo, debe tenerse en cuenta que el punto de corte utilizado estaba destinado a discriminar en función del riesgo de aparición de una FCC, no del control de la enfermedad.

Un ejemplo de la influencia del tipo de tumor en los resultados de supervivencia lo encontró el grupo de van Rijn-Dekker<sup>88</sup>, que observó que en los pacientes con tumores de orofaringe la supervivencia estaba más condicionada por el status de p16 que por el grado de sarcopenia. Otros factores que han podido condicionar nuestros resultados son el pequeño tamaño de la muestra y el reducido número de pacientes con obesidad sarcopénica, ya que estos han demostrado tener peor supervivencia<sup>73</sup>.

## 5.5. Propuestas de futuro: la Prehabilitación

El tiempo que transcurre entre el diagnóstico y la fecha de la cirugía representa una excelente oportunidad para preparar a los pacientes física y emocionalmente para el tratamiento del tumor. En este contexto se han ideado una serie de medidas que se engloban en el término prehabilitación. Estos tratamientos están dirigidos a los pacientes con cáncer que tengan una cirugía prevista y se basan en el soporte psicológico, la nutrición y rehabilitación física. En un trabajo de Li y colaboradores<sup>128</sup> de 2013 ya observaron que los pacientes que siguieron un programa de prehabilitación previo a una cirugía contra el cáncer de colon se recuperaron funcionalmente mejor que los pacientes que no lo siguieron.

Así pues, estas terapias pueden incluir tratamientos para mejorar el estado nutricional, físico y emocional del paciente. En un metanálisis más reciente<sup>129</sup> se incluyeron 18 estudios con pacientes afectados de cáncer de próstata, pulmón, mama y vejiga y se contemplaron los siguientes componentes durante el periodo de prehabilitación: soporte psicológico, educación y ejercicio. Como resultados observaron que el ejercicio moderado previo a la cirugía reducía la estancia hospitalaria y la probabilidad de presentar complicaciones post-quirúrgicas en los pacientes operados de cáncer de pulmón. También observaron que el soporte psicológico mejoraba el humor y el bienestar percibido en pacientes con cáncer de próstata, y la fatiga en los que padecían un cáncer de mama.

En la práctica clínica actual, muchos de los pacientes con tumores de cabeza y cuello que han perdido peso a causa de su enfermedad reciben asesoramiento dietético valorando el uso de suplementos nutricionales, la colocación de una SNG o una gastrostomía percutánea para la alimentación. Dado que estas técnicas forman parte de la práctica diaria estándar, realizar estudios con un brazo control es éticamente controvertido. Además, al realizar la búsqueda bibliográfica sobre este tema, nos sorprendió comprobar que la mayoría de trabajos evalúan pacientes afectados de carcinoma de cabeza y cuello tratados con radioterapia y no tanto con cirugía.

El uso de nutrición por SNG parece ser una buena solución para la desnutrición en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello ya que, aparte de la alteración metabólica asociada al cáncer, la localización del tumor impide en muchos casos una dieta oral completa. Así pues, en un metanálisis dirigido por Garg y cols<sup>130</sup> se recogieron los estudios randomizados y controlados que evaluaban las intervenciones dirigidas a optimizar el estado nutricional de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello que hubieran recibido radioterapia. Solamente incluyeron un artículo que comparaba el uso de nutrición enteral por SNG con la nutrición

## -Discusión-

oral<sup>131</sup>. Los resultados obtenidos mostraron que la pérdida de peso total fue más reducida en los pacientes con SNG (0,6%) comparado con los que se nutrieron de forma oral (6,1%;  $p < 0,04$ ). No obstante, no encontraron diferencias en la respuesta del tumor al tratamiento o la supervivencia global.

En cambio, Grossberg y cols<sup>87</sup> observaron que los pacientes con disminución de masa muscular que se habían nutrido mediante una SNG durante el tratamiento con radioterapia presentaban peor supervivencia que los que no la requirieron (Hazard Ratio, 2,23; IC 95%, 1,37–4,69;  $p = 0,01$ ). Este grupo concluyó que la suplementación nutricional reactiva no era adecuada para resolver el riesgo de complicaciones asociadas al déficit de masa muscular. En la misma línea, un grupo holandés<sup>132</sup> analizó de forma prospectiva y randomizada el efecto de la nutrición por SNG durante los 9 días previos a una cirugía mayor por un tumor de cabeza y cuello en pacientes severamente desnutridos (pérdida de peso  $> 10\%$  de su peso habitual). A pesar de que el número de pacientes incluidos era reducido ( $n = 49$ ), no se apreciaron diferencias en el estado nutricional (niveles de albúmina, peso, recuentos linfocitarios) o la presencia de complicaciones postoperatorias. Tras obtener estos resultados, los autores apuntaron que si la desnutrición ocurre como resultado de una alteración del metabolismo y no exclusivamente por la disminución de la ingesta, posiblemente los pacientes responderán en menor medida a terapias nutricionales.

Willemsen y cols<sup>67</sup> observaron que el uso de alimentación por SNG no evitaba la pérdida de peso asociada a quimio-radioterapia en pacientes con carcinoma avanzado de cabeza y cuello. No obstante, sí que detectaron una tendencia en la disminución de la pérdida de peso en los que, de forma profiláctica, se inició la nutrición por SNG en vez de los que se inició cuando empezaron a presentar odinodisfagia.

En pacientes en los que se prevé un requerimiento prolongado de la nutrición enteral, se puede plantear la colocación de una gastrostomía percutánea. En nuestro centro, las indicaciones se basan en la presencia de disfagia o aspiraciones frecuentes asociadas a la aparición de neumonías. Este dispositivo evita el discomfort generado por la SNG pero implica la realización de una cirugía que, aunque sea mínimamente invasiva, puede comportar complicaciones<sup>133</sup>. Esta forma de nutrición se utiliza habitualmente durante el tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia; y especialmente de forma precoz en pacientes con más sintomatología y menor IMME<sup>134</sup>. No obstante, no es muy frecuente en pacientes que hayan recibido o estén pendientes de recibir una LT, ya que con la cirugía se consigue habitualmente retomar la nutrición oral<sup>135</sup>.

Otra intervención realizada habitualmente en pacientes desnutridos previo al tratamiento del carcinoma de cabeza y cuello es la suplementación nutricional oral. Esta actuación se acompaña normalmente de una evaluación y consejo dietético. En 4 de los 5 ensayos incluidos en el metanálisis de Garg<sup>130</sup>, la pérdida de peso se redujo en el grupo de pacientes que recibieron consejo y/o suplementación nutricional con compuestos ricos en proteínas, comparado con el grupo control. En otro ensayo más reciente basado en pacientes con carcinomas nasofaríngeos localmente avanzados en tratamiento con quimio-radioterapia<sup>136</sup>, constataron que la suplementación nutricional oral podía mejorar la tolerancia al tratamiento pero no ofrecía ventajas en cuanto a la pérdida de peso a corto plazo o al estado nutricional y calidad de vida medidos a través de escalas y cuestionarios (Nutritional Risk Sreening 2002 Scale, Patient-Generated Subjective Global Assessment, Cancer Quality of Life Questionnaire).

Así pues, se debe seguir investigando si las consecuencias de la pérdida de masa muscular esquelética son solamente un factor pronóstico o bien si se pueden corregir sus efectos. En un futuro podremos detectar los pacientes con tumores de cabeza y cuello que presenten baja masa muscular o sarcopenia y adecuar los tratamientos a esa condición. Se pueden considerar varias intervenciones, como por ejemplo la disminución de la dosis de quimioterapia<sup>84</sup>, un programa de prehabilitación con soporte nutricional, rehabilitación psicológica y preparación física, o promover la recuperación post-quirúrgica. Independientemente del éxito de cada una de estas intervenciones, la información sobre el pronóstico puede ser usada para aconsejar a los pacientes con sarcopenia durante la toma de decisiones sobre el tratamiento a realizar<sup>69</sup>.

## 5.6. Limitaciones de nuestro trabajo y futuras líneas de investigación

La principal limitación de nuestro estudio es que, dado su carácter retrospectivo, no fue posible evaluar el impacto de ciertas variables con posible capacidad de influir en la aparición de FFC como el antecedente de traqueotomía previa<sup>10</sup> o el uso de transfusiones perioperatorias<sup>5,7,13,24</sup>.

La definición de sarcopenia propuesta por el European Working Group on Sarcopenia in Older People<sup>58</sup> otorga mayor importancia a la evaluación de la fuerza muscular y deja en segundo plano la alteración de la cantidad o calidad del tejido muscular. Con los medios con los que contamos hoy en día en el servicio y la carga asistencial que asumimos, supone una importante dificultad habilitar el espacio, el tiempo y el personal para realizar pruebas de fuerza muscular de forma rutinaria. No obstante, debemos intentar dotarnos de estos recursos para poder garantizar una atención más personalizada a nuestros pacientes.

Aunque hemos demostrado que la metodología empleada para valorar la sarcopenia tiene muy buena reproducibilidad intra-observador, queda por demostrar, para darle validez universal a esta metodología de trabajo, que la reproducibilidad inter-observador es igual de adecuada. Igualmente prevemos que la extrapolación de nuestra metodología a imágenes de Resonancia Magnética, con una mayor resolución de contraste entre tejidos, y capacidad de valorar la calidad/composición muscular, pudiese ayudar a caracterizar mejor a los pacientes sarcopénicos.

En este trabajo nos hemos centrado en los valores de sarcopenia previos a la cirugía ya que nuestro objetivo era medir el riesgo de FFC tras la LT, pero sería interesante medir los mismos valores en el postoperatorio. Esta evaluación nos permitiría ver cómo influye la cirugía en el estado nutricional y físico del paciente. En tal caso se debería excluir a los pacientes con vaciamientos radicales ya que el haber extirpado la musculatura esternocleidomastoidea o seccionado el nervio accesorio, condiciona una atrofia o disminución de la masa muscular. Chamchod y col<sup>74</sup> por ejemplo, objetivaron una reducción del IMME posterior al tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia del 12,6% en hombres ( $p < 0,001$ ) y del 4,2% en mujeres ( $p = 0,300$ ).





*"To succeed, jump as quickly at opportunities  
as you do at conclusions"*

Benjamin Franklin

## 6. Conclusiones



1. Un 22,8% de los pacientes operados de una laringectomía total presentó una fístula faringocutánea (FFC). Los factores de riesgo que se asociaron de forma significativa a la aparición de una FFC en un estudio multivariante fueron la extensión de la cirugía y el valor de hemoglobina postoperatoria. En relación a los pacientes con una laringectomía total simple, los pacientes tratados con una laringectomía total con faringectomía parcial que no requirieron una reconstrucción con colgajo tuvieron un riesgo 4,0 veces superior de presentar una FFC, y los pacientes con una laringofaringectomía que requirieron del uso de colgajos, un riesgo 5,2 veces superior. Los pacientes con unos niveles de hemoglobina postoperatoria <99 g/L presentaron un aumento significativo en el riesgo de aparición de FFC. Cabe destacar que la radioterapia previa no se relacionó de forma significativa con la frecuencia de aparición de FFC.
2. De acuerdo con la severidad clínica, propusimos considerar fístula mayor aquella que persista 4 semanas o más, requiriera tratamiento quirúrgico, o se asocie a la muerte perioperatoria del paciente. Según esta definición, un 74,7% de los pacientes con FFC cumplieron los criterios de fístula mayor. De nuevo, los factores que se relacionaron de forma significativa con el riesgo de aparición de una fístula mayor fueron la extensión de la cirugía y la hemoglobina postoperatoria.
3. El tipo de sutura manual o mecánica no se relacionó con el riesgo de aparición de FFC. En los casos en los que está indicado su uso -tumores endolaríngeos sin extensión a los repliegues aritenoepiglóticos, senos piriformes o al área retrocricoidea- la sutura mecánica apareció como una técnica oncológicamente segura.
4. De acuerdo con una definición de sarcopenia en que se consideró la aparición de FFC como variable dependiente, un 48,6% de nuestra cohorte presentó sarcopenia preoperatoria medida según el área de sección muscular (ASM) a nivel de la vértebra C3 -sarcopenia directa-. Un 53,3% de la muestra presentó sarcopenia preoperatoria medida según el índice de masa muscular esquelética (IMME) -sarcopenia estándar-.
5. Al incluir la medición de la sarcopenia en el estudio multivariante de los factores de riesgo de FFC, esta variable se erigió como único factor de riesgo independiente. Los pacientes con sarcopenia medida de forma directa presentaron un riesgo 4,0 veces mayor de presentar una FFC y los pacientes con sarcopenia medida de forma estándar presentaron un riesgo 3,0 veces mayor.



*"It always seems impossible until it's done"*

Nelson Mandela

## 7. Bibliografía

1. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, Laramore GE, Endicott JW, McClatchey K HW. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;June 13(324(24)):1685–90.
2. León X, López M, García J, Rovira C, Casasayas M, Quer M. Patients with locally advanced hypopharyngeal carcinoma. Results over a 30-year period. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018;
3. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Internet]. 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
4. de Souza DLB, Bernal Pérez MM, Curado MP. Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer in Spain and implications for cancer control. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(6):510–4.
5. Lebo NL, Caulley L, Alsaffar H, Corsten MJ, Johnson-Obaseki S. Peri-operative factors predisposing to pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: analysis of a large multi-institutional patient cohort. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;23:46–54.
6. Relic A, Scheich M, Stapf J, Voelter C, Hoppe F, Hagen R, et al. Salvage surgery after induction chemotherapy with paclitaxel/cisplatin and primary radiotherapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2009;266(11):1799–805.
7. Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR, Brandão LG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: Systematic review of risk factors. *Head Neck.* 2015;37(11):1691–7.
8. Liang JW, Li ZD, Li SC, Fang FQ, Zhao YJ, Li YG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis of risk factors. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2015;42(5):353–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2015.04.002>
9. 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* [Internet]. 2017;43(1):42–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.05.017>
10. 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 - Head Neck Med Surg.* 2015;36(1):24–31.
11. de Zinis LO, Ferrari L, Tomenzoli D, Premoli G, Parrinello G, Nicolai P. Postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: incidence, predisposing factors, and therapy. *Head Neck.* 1999 Mar;21(2):131–8.

## -Bibliográfia-

12. Yuksel Aslier NG, Dogan E, Aslier M, Ikiz AO. Pharyngocutaneous Fistula after Total Laryngectomy: Risk Factors with Emphasis on Previous Radiotherapy and Heavy Smoking. *Turk Otolarengoloji Arsivi/Turkish Arch Otolaryngol.* 2016;54(3):91–8.
13. Kim DY, Roh JL, Choi JW, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Risk factors and survival outcomes for patients with anastomotic leakage after surgery for head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2014;7(1):36–41.
14. Lansaat L, van der Noort V, Bernard SE, Eerenstein SEJ, Plaat BEC, Langeveld TAPM, et al. Predictive factors for pharyngocutaneous fistulization after total laryngectomy: a Dutch Head and Neck Society audit. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology [Internet].* 2018;275(3):783–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-017-4861-8>
15. 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 Oto-Rhino-Laryngology [Internet].* 2020;277(2):585–99. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05718-9>
16. Busoni M, Deganello A, Gallo O. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy: analysis of risk factors, prognosis and treatment modalities. *Acta Otorhinolaryngol Ital organo Uff della Soc Ital di Otorinolaringol e Chir Cerv-facc [Internet].* 2015;35(6):400–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26900245>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4755046>
17. Klozar J, Cada Z, Koslabova E. Complications of total laryngectomy in the era of chemoradiation. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2012;269(1):289–93.
18. Dirven R, Swinson BD, Gao K, Clark JR. The assessment of pharyngocutaneous fistula rate in patients treated primarily with definitive radiotherapy followed by salvage surgery of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope.* 2009;119(9):1691–5.
19. 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.
20. 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. *Head Neck.* 2003;25(9):711–6.
21. Virtaniemi JA, Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Johansson RT, Kosma V-M. The incidence and etiology of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistulae. *Head Neck.* 2001;23(1):29–33.
22. Paydarfar JA, Birkmeyer NJ. Complications in head and neck surgery: A meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2006;132(1):67–72.

23. Ganly I, Patel S, Matsuo J, Singh B, Kraus D, Boyle J, et al. Postoperative complications of salvage total laryngectomy. *Cancer*. 2005;103(10):2073–81.
24. 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(1):173–9.
25. 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(5):689–94.
26. Morton RP, Mehanna H, Hall FT, Mclvor NP. Prediction of pharyngocutaneous fistulas after laryngectomy. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2007;136(4 SUPPL.).
27. Venegas MP, León X, Quer M, Matíño E, Montoro V, Burgués J. [Complications of total laryngectomy in relation to the previous radiotherapy]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 48(8):639–46.
28. Herranz J, Sarandeses A, Fernandez MF, Barro CV, Vidal JM, Gavilán J. Complications after total laryngectomy in nonradiated laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2000;122(6):892–8.
29. Martín Villares C, Pomar P, Iglesias MC, San Román J, Fernández Pello M, Aldama P, et al. [Predictive biochemical indicators of a postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: a clinical study]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006;Mar;57(3):140-4.
30. Esteban F, Delgado-Rodríguez M, Mochón A, Solano J, Soldado L, Solanellas J. Estudio de la estancia tras laringuectomía total: Análisis retrospectivo multivariable de 442 laringuectomías totales. *Acta Otorrinolaringol Esp* [Internet]. 2006;57(4):176–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519\(06\)78687-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519(06)78687-3)
31. Iglesias-Moreno MC, Gimeno-Hernández J, Gómez-Serrano M, Carricondo F, Gil-Lozaga P, Poch-Broto J. Pharyngo-cutaneous fistula: An old problem revisited. *Acta Otolaryngol*. 2011;131(12):1311–8.
32. Fernández-Prada M, Palomeque-Vera JM, Gómez-Hervás J, Guillén Solvas J, Sainz Quevedo M, Revelles Suárez H. Incidencia, estancia hospitalaria y factores de riesgo asociados a la aparición de fístula faringocutánea poslaringuectomía. *Acta Otorrinolaringol Esp* [Internet]. 2014;65(1):22–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2013.08.003>
33. Rodrigo JP, López F, Llorente JL, Álvarez-Marcos C, Suárez C. [Results of total laryngectomy as treatment for locally advanced laryngeal cancer in the organ-preservation era]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015;May-Jun;66(3):132–8.
34. Chiesa Estomba CM, González García JA, Sistiaga Suarez JA, Thomas Arrizabalaga I, Larruscain

-Bibliografía-

- Sarasola E, Altuna Mariezcurrena X. Efficacy of the myofascial pectoralis major flap in the reduction of salivary fistulas after salvage total laryngectomy. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018;69(2):99–104.
35. Paches AI, Ogol'tsova ES, Petrova NP, Tsybyrné GA. Mechanical suturing in laryngectomy. *Vestn Akad Med Nauk SSSR.* 1972;27(5):43–6.
36. Luk'ianchenko AG. [Suturing of a laryngeal defect in laryngectomy]. *Vestn Otorinolaringol.* 1971;Nov-Dec;33:29–31.
37. Sofferman RA, Voronetsky I. Head and Neck and Plastic Surgery A Targeted Problem and Its Solution Use of the Linear Stapler for Pharyngoesophageal Closure After Total Laryngectomy. *Laryngoscope.* 2000;110(8):1406–9.
38. Agrawal A, Schuller DE. Closed Laryngectomy Using the Automatic Linear Stapling Device. *Laryngoscope.* 2000;Aug;110(8):1402-5.
39. Altissimi G, Frenguelli A. Linear stapler closure of the pharynx during total laryngectomy: a 15-year experience (from closed technique to semi-closed technique). *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007;27(3):118–22.
40. Santaolalla Montoya F, Ruiz De Galarreta JC, Sánchez Del Rey A, Martínez Ibarguén A, Zabala López De Maturana A. Comparative study between the use of manual versus mechanical sutures in the closing of the mucous defect following a total laryngectomy. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002;53(5):343–50.
41. Manola M, D'Angelo L, Longo F, De Vivo S, Villano S, De Maria G, et al. [The stapler in total laryngectomy with closed technique]. *Tumori.* 2003;Jul-Aug 89((4 Suppl)):260–2.
42. Ahsan F, Ah-See KW, Hussain A. Stapled closed technique for laryngectomy and pharyngeal repair. *J Laryngol Otol.* 2008;122(11):1245–8.
43. Zhang X, Liu Z, Li Q, Liu X, Li H, Liu W, et al. Using a linear stapler for pharyngeal closure in total laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(4):1467–71.
44. Bedrin L, Ginsburg G, Horowitz Z, Talmi YP. 25-Year experience of using a linear stapler in laryngectomy. *Head Neck.* 2005;27(12):1073–9.
45. Gonçalves AJ, De Souza JAL, Menezes MB, Kavabata NK, Suehara AB, Lehn CN. Pharyngocutaneous fistulae following total laryngectomy comparison between manual and mechanical sutures. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2009;266(11):1793–8.
46. Calli C, Pinar E, Oncel S. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: Less common with mechanical stapler closure. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120(5):339–44.

47. Dedivitis RA, Aires FT, Pfuetzenreiter EG, Castro MAF, Guimarães A V. Stapler suture of the pharynx after total laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* [Internet]. 2014;34(2):94–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24843218><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4025176>
48. Beswick DM, Damrose EJ. Primary tracheoesophageal puncture and cricopharyngeal myotomy in stapler-assisted total laryngectomy. *J Laryngol Otol*. 2016;130(7):686–90.
49. Ismi O, Unal M, Vayisoglu Y, Yesilova M, Helvacı I, Gorur K, et al. Stapler esophageal closure during total laryngectomy. *J Craniofac Surg*. 2017;28(1):e35–40.
50. Paddle P, Husain I, McHugh L, Franco R. Outcomes of mechanical stapling for postlaryngectomy open pharyngotomy closure. *Laryngoscope*. 2017;127(3):605–10.
51. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: Evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(4):355–66.
52. Silva AM, Shen W, Heo M, Gallagher D, Wang Z, Sardinha LB, et al. Ethnicity-related skeletal muscle differences across the lifespan. *Am J Hum Biol*. 2010;22(1):76–82.
53. Rosenberg I. Sarcopenia : Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia : Origins and Clinical Relevance. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):337–9.
54. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):889–96.
55. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: Facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(2):129–33.
56. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
57. Goodpaster BH, Study for the HABC, Park SW, Study for the HABC, Harris TB, Study for the HABC, et al. The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(10):1059–64.
58. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
59. Reinders I, Murphy RA, Brouwer IA, Visser M, Launer L, Siggeirsdottir K, et al. Muscle Quality and Myosteatosis: Novel Associations with Mortality Risk. *Am J Epidemiol*. 2016;183(1):53–60.

## -Bibliografía-

60. Caburet C, Farigon N, Mulliez A, Mom T, Boirie Y, Gilain L, et al. Impact of nutritional status at the outset of assessment on postoperative complications in head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* [Internet]. 2020;137(5):393–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2019.12.005>
61. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2013;14(8):531–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.018>
62. Infante JR, Reyes C, Ramos M, Rayo JI, Lorente R, Serrano J, et al. Utilidad de la densitometría como método de valoración del estado nutricional del deportista. Comparación con el índice de masa corporal. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32(5):281–5.
63. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes*. 1983;7(5):437–45.
64. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997–1006.
65. Rodríguez-Mañas L, Bayer AJ, Kelly M, Zeyfang A, Izquierdo M, Laosa O, et al. An evaluation of the effectiveness of a multi-modal intervention in frail and pre-frail older people with type 2 diabetes - the MID-Frail study: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014;15(1):1–9.
66. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000.
67. Willemsen ACH, Hoeben A, Lalisang RI, Van Helvoort A, Wesseling FWR, Hoebbers F, et al. Disease-induced and treatment-induced alterations in body composition in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(1):145–59.
68. Orell-kotikangas H, Österlund P, Mäkitie O, Saarilahti K, Ravasco P, Schwab U, et al. Cachexia at diagnosis is associated with poor survival in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2017;0(0):000. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00016489.2016.1277263>
69. Chargin N, Brill SI, Emmelot-Vonk MH, de Bree R. Sarcopenia is a prognostic factor for overall survival in elderly patients with head-and-neck cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2019;276(5):1475–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-019-05361-4>
70. Soeters PB, Reijven PLM, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Schols JMGA, Halfens RJG, Meijers JMM, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr* [Internet]. 2008;27(5):706–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2008.07.009>



71. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: Hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol*. 2018;29(March):ii1–9.
72. Kob R, Bollheimer LC, Bertsch T, Fellner C, Djukic M, Sieber CC, et al. Sarcopenic obesity: molecular clues to a better understanding of its pathogenesis? *Biogerontology*. 2014;16(1):15–29.
73. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629–35.
74. Chamchod S, Fuller CD, Mohamed ASR, Sc M, Grossberg A, Messer JA, et al. Quantitative body mass characterization before and after head and neck cancer radiotherapy : A challenge of height-weight formulae using computed tomography measurement. *Oral Oncol* [Internet]. 2016;61:62–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.08.012>
75. Jung AR, Roh JL, Kim JS, Kim SB, Choi SH, Nam SY, et al. Prognostic value of body composition on recurrence and survival of advanced-stage head and neck cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2019;116:98–106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.05.006>
76. Achim V, Bash J, Mowery A, Guimaraes AR, Li R, Schindler J, et al. Prognostic Indication of Sarcopenia for Wound Complication. 2017;1–7.
77. Heymsfield SB. Anthropometric measurements: application in hospitalized patients. *Infusionstherapie*. 1990;Apr;17(Suppl 3):48–51.
78. Shen W, Punyanitya M, Wang ZM, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: Estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol*. 2004;97(6):2333–8.
79. Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D, Romero L, Heymsfield S, Ross R, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;Apr 15;147(8):755–63.
80. Swartz JE, Pothen AJ, Wegner I, Smid EJ, Swart KMA, Bree R De, et al. Feasibility of using head and neck CT imaging to assess skeletal muscle mass in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* [Internet]. 2016;62:28–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.09.006>
81. Bozkurt G, Elhassan HA, Mahmutoğlu AS, Çelebi İ, Mcleod RWJ, Soytaş P, et al. Neck Muscle Mass Index as a Predictor of Post-Laryngectomy Wound Complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2018;127(11):841–7.
82. Jung AR, Roh JL, Kim JS, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Efficacy of head and neck computed tomography for skeletal muscle mass estimation in patients with head and neck cancer. *Oral*

-Bibliografía-

- Oncol [Internet]. 2019;95(April):95–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.06.009>
83. Bril SI, Wendrich AW, Swartz JE, Wegner I, Pameijer F, Smid EJ, et al. Interobserver agreement of skeletal muscle mass measurement on head and neck CT imaging at the level of the third cervical vertebra. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2019;276(4):1175–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-019-05307-w>
84. Wendrich AW, Swartz JE, Bril SI, Wegner I, Graeff A De, Smid EJ, et al. Low skeletal muscle mass is a predictive factor for chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* [Internet]. 2017;71:26–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.05.012>
85. Nishikawa D, Hanai N, Suzuki H, Koide Y, Beppu S, Hasegawa Y. The Impact of Skeletal Muscle Depletion on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Orl*. 2018;80(1):1–9.
86. Michael Fattouh, M.D., Gina Y. Chang, M.P.H., Thomas J. Ow, M.D., M.S., Keivan Shifteh, M.D., Gregory Rosenblatt, Ph.D., Viraj M. Patel, M.D., Richard V. Smith, M.D., Michael B. Prystowsky, M.D., Ph.D., Nicolas F. Schlecht PD. Sarcopenia and Survival in Head and Neck Cancer. 2020;41(3):707–14.
87. Grossberg A, Chamchod S, Fuller C, Mohamed A, Heukelom J, Eichelberger H, et al. Association of Body Composition With Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;Jun 1;2(6):782–9.
88. van Rijn-Dekker MI, van den Bosch L, van den Hoek JGM, Bijl HP, van Aken ESM, van der Hoorn A, et al. Impact of sarcopenia on survival and late toxicity in head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* [Internet]. 2020;147:103–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.014>
89. Ganju RG, Morse R, Hoover A, Tennapel M, Lominska CE. The impact of sarcopenia on tolerance of radiation and outcome in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Radiother Oncol* [Internet]. 2019;137:117–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.023>
90. Cho Y, Kim JW, Keum KC, Lee CG, Jeung HC. Prognostic Significance of Sarcopenia With Inflammation in Patients With Head and Neck Cancer Who Underwent Definitive Chemoradiotherapy. 2018;8(October).
91. Huiskamp LFJ, Chargi N, Devriese LA, de Jong PA, de Bree R. The predictive and prognostic value of low skeletal muscle mass for dose-limiting toxicity and survival in head and neck cancer patients receiving concomitant cetuximab and radiotherapy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020;277(10):2847–58. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05972-2>

92. Fabian RL. Pectoralis major myocutaneous flap reconstruction of the laryngopharynx and cervic esophagus. *Laryngoscope*. 1988;Nov:1227–31.
93. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, accessed [date]). (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>). 2011.
94. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods*. 2012;9(7):671–5.
95. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods*. 2012;9:676–682.
96. Nemeč U, Heidinger B, Sokas C, Chu L, Eisenberg RL. Diagnosing Sarcopenia on Thoracic Computed Tomography: Quantitative Assessment of Skeletal Muscle Mass in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Acad Radiol* [Internet]. 2017;24(9):1154–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2017.02.008>
97. Panthofer AM, Olson SL, Harris DG, Matsumura JS. Derivation and validation of thoracic sarcopenia assessment in patients undergoing thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg* [Internet]. 2019;69(5):1379–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.08.180>
98. Baracos V, Sawyer M, Beaumont C, Esfandiari N, Gallivan A, Lieffers J, et al. Body Composition Analysis Using Computed Tomography (CT) Imaging.
99. Zwart AT, van der Hoorn A, van Ooijen PMA, Steenbakkens RJHM, de Bock GH, Halmos GB. CT-measured skeletal muscle mass used to assess frailty in patients with head and neck cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(5):1060–9.
100. Bril SI, Pezier TF, Tijink BM, Janssen LM, Braunius WW, de Bree R. Preoperative low skeletal muscle mass as a risk factor for pharyngocutaneous fistula and decreased overall survival in patients undergoing total laryngectomy. *Head Neck*. 2019;41(6):1745–55.
101. C Martín Villares, P Pomar, M C Iglesias, J San Román, M Fernández Pello, P Aldama, M J González Gimeno MT. [Predictive biochemical indicators of a postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: a clinical study]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006;Mar;57(3):140-4.
102. Anschütz L, Nisa L, Elicin O, Bojaxhiu B, Caversaccio M, Giger R. Pectoralis major myofascial interposition flap prevents postoperative pharyngocutaneous fistula in salvage total laryngectomy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(11):3943–9.
103. Sayles M, Grant DG. Preventing pharyngo-cutaneous fistula in total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2014;124(5):1150–63.

-Bibliografía-

104. 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. *Head and Neck*. 2016. p. E2317–21.
105. Markou KD, Vlachtsis KC, Nikolaou AC, Petridis DG, Kouloulas AI, Daniilidis IC. Incidence and predisposing factors of pharyngocutaneous fistula formation after total laryngectomy. Is there a relationship with tumor recurrence? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2004;261(2):61–7.
106. 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(11):1156–62.
107. White HN, Golden B, Sweeny L, Carroll WR, Magnuson JS, Rosenthal EL. Assessment and incidence of salivary leak following laryngectomy. *Laryngoscope*. 2012;122(8):1796–9.
108. Horgan EC, Dedo HH. Prevention of major and minor fistulae after laryngectomy. *Laryngoscope*. 1979;89:250–60.
109. Cecatto SB, Monteiro-Soares M, Henriques T, Monteiro E, Moura CIFP. Derivation of a clinical decision rule for predictive factors for the development of pharyngocutaneous fistula postlaryngectomy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(4):394–401.
110. Víctor Palomar-Asenjo, Esteban Sarroca Capell, Susanna Tobías Gómez, Isabel Pérez Hernández VP-G. [Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy. A case-control study of risk factors implicated in its onset]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;Dec;59(10):480–4.
111. Leung JSL, Seto A, Li GKH. Association Between Preoperative Nutritional Status and Postoperative Outcome in Head and Neck Cancer Patients. *Nutr Cancer [Internet]*. 2017;69(3):464–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2017.1285406>
112. Son HJ, Roh JL, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Nutritional and hematologic markers as predictors of risk of surgical site infection in patients with head and neck cancer undergoing major oncologic surgery. *Head Neck*. 2018;40(3):596–604.
113. Goepfert RP, Hutcheson KA, Lewin JS, Desai NG, Zafereo ME, Hessel AC, et al. Complications, hospital length of stay, and readmission after total laryngectomy. *Cancer*. 2017;123(10):1760–7.
114. Sayles M, Koonce SL, Harrison L, Beasley N, McRae AR, Grant DG. Pharyngo-cutaneous fistula complicating laryngectomy in the chemo-radiotherapy organ-preservation epoch. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(6):1765–9.
115. Furuta Y, Homma A, Oridate N, Suzuki F, Hatakeyama H, Suzuki K, et al. Surgical complications of salvage total laryngectomy following concurrent chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(6):521–7.

116. León X, Pardo L, Sansa A, Puig R, Serrano C, López M, et al. Prognostic significance of albumin levels prior to treatment in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2020;Jul-Aug 71(4):204–11.
117. Cavalot AL, Gervasio CF, Nazionale G, Albera R, Bussi M, Staffieri A, et al. Pharyngocutaneous fistula as a complication of total laryngectomy: Review of the literature and analysis of case records. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2000;123(5):587–92.
118. Scotton WJ, Nixon IJ, Pezier TF, Cobb R, Joshi A, Urbano TG, et al. Time interval between primary radiotherapy and Salvage laryngectomy: A predictor of pharyngocutaneous fistula formation. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(8):2277–83.
119. Basheeth N, O’Leary G, Sheahan P. Pharyngocutaneous fistula after salvage laryngectomy: IMPACT of interval between radiotherapy and surgery, and performance of bilateral neck dissection. *Head Neck*. 2014;36(4):580–4.
120. Mäkitie AA, Niemensivu R, Hero M, Keski-Säntti H, Bäck L, Kajanti M, et al. Pharyngocutaneous Wstula following total laryngectomy: a single institution’s 10-year experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263:1127–30.
121. Sumarroca A, Rodríguez-Bauzá E, Lop-Gros J, García J, López M, Quer M, et al. Repair of post-laryngectomy pharyngocutaneous fistulas using a pectoralis major flap. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2019;85(3):351–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.03.002>
122. Felipe T. Aires, Rogerio A. Dedivitis, Mario Augusto F. Castro, Wanderley Marques Bernardo, Claudio Roberto Cernea LGB. Efficacy of stapler pharyngeal closure after total laryngectomy: A systematic review. *Head Neck*. 36(5):739–42.
123. Irving BA, Weltman JY, Brock DW, Davis CK, Gaesser GA, Weltman A. NIH ImageJ and Slice-O-Matic computed tomography imaging software to quantify soft tissue. *Obesity*. 2007;15(2):370–6.
124. Stone L, Olson B, Mowery A, Krasnow S, Jiang A, Li R, et al. Association between Sarcopenia and Mortality in Patients Undergoing Surgical Excision of Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2019;145(7):647–54.
125. Xin Hua, Shan Liu, Jun-Fang Liao, Wen Wen, Zhi-Qing Long, Zi-Jian Lu, Ling Guo H-XL. When the Loss Costs Too Much: A Systematic Review and Meta-Analysis of Sarcopenia in Head and Neck Cancer. *Front Oncol*. 2020;Feb 5(9):1561.
126. León X, García J, López M, Rodriguez C, Gutierrez A, Quer M. Risk of onset of second neoplasms and successive neoplasms in patients with a head and neck index tumour. *Acta Otorrinolaringol Esp* [Internet]. 2020;71(1):9–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2018.11.003>

-Bibliografía-

127. Valero C, Pardo L, López M, García J, Camacho M, Quer M, et al. Pretreatment count of peripheral neutrophils, monocytes, and lymphocytes as independent prognostic factor in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2017;Feb; 39(2):219–26.
128. Li C, Carli F, Lee L, Charlebois P, Stein B, Liberman AS, et al. Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: A pilot study. *Surg Endosc*. 2013;27(4):1072–82.
129. Treanor C, Kyaw T, Donnelly M. An international review and meta-analysis of prehabilitation compared to usual care for cancer patients. *J Cancer Surviv*. 2018;12(1):64–73.
130. Garg S, Yoo J, Winkvist E. Nutritional support for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: A systematic review. *Support Care Cancer*. 2010;18(6):667–77.
131. Daly JM, Hearne B, Dunaj J, LePorte B, Vikram B, Strong E, et al. Nutritional rehabilitation in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy. *Am J Surg*. 1984;Oct;148(4):514-20.
132. Van Bokhorst-de Van der Schuer M, Langendoen S, Vondeling H, Kuik D, Quak J, Van Leeuwen P. Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2000;Dec;19(6):437–44.
133. Riera L, Sandiumenge A, Calvoa C, Bordasb JM, Alobida I, Llachb J, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in head and neck cancer patients. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2002;Jan-Feb;64(1):32–4.
134. Lang K, Elshafie RA, Akbaba S, Koschny R, Bougatf N, Bernhardt D, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *Cancer Manag Res*. 2020;12:127–36.
135. Kimura H, Hamauchi S, Kawai S, Onozawa Y, Yasui H, Yamashita A, et al. Pretreatment predictive factors for feasibility of oral intake in adjuvant concurrent chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2020;25(2):258–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01560-5>
136. Huang S, Piao Y, Cao C, Chen J, Sheng W, Shu Z, et al. A prospective randomized controlled trial on the value of prophylactic oral nutritional supplementation in locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients receiving chemo-radiotherapy. *Oral Oncol*. 2020;Dec;111:105025.

# Certificado de dirección

**Tutor / Director 1: XAVIER LEÓN VINTRÓ,**

**Director 2: BEATRIZ GÓMEZ ANSÓN,**

**Director 3: JACINTO GARCÍA LORENZO,**

Certifican,

Que la tesis titulada: “Factores de riesgo de la aparición de fístulas faringocutáneas tras una laringectomía total”, de la que es autora Maria Casasayas ha sido realizada bajo nuestra dirección y está en condiciones de ser presentada para lectura y defensa delante del Tribunal correspondiente para la obtención del grado de Doctora.

Barcelona, 18 de febrero de 2021

Xavier León Vintó

Beatriz Gómez Ansón

Jacinto García Lorenzo

**UAB**

**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia