

Mónica Lafont Rufat

Prevención del Síndrome de Frey en
las parotidectomías mediante la
realización de colgajo del Sistema
Musculoaponeurótico Superficial:
estudio retrospectivo

Departamento
Anatomía e Histología Humanas

Director/es
Whyte Orozco, Jaime
Whyte Orozco, Ana
Tejedor Hernández, Teresa

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE FREY EN LAS
PAROTIDECTOMÍAS MEDIANTE LA REALIZACIÓN DE
COLGAJO DEL SISTEMA MUSCULOAPONEURÓTICO
SUPERFICIAL: ESTUDIO RETROSPECTIVO

Autor

Mónica Lafont Rufat

Director/es

Whyte Orozco, Jaime
Whyte Orozco, Ana
Tejedor Hernández, Teresa

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Anatomía e Histología Humanas

2013

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E

HISTOLOGÍA HUMANAS



TESIS DOCTORAL

**“Prevención del Síndrome de Frey en las
parotidectomías mediante la realización de colgajo
del Sistema Musculoaponeurótico Superficial:
Estudio retrospectivo”**

Mónica Lafont Rufat

Zaragoza, 2013



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

DPTO. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA HUMANAS
Facultad de Medicina
C/ Domingo Miral, s/n
Tfnos.: 976 761667 / 976 761684
Fax: 976 76 17 54
50009 - ZARAGOZA

Zaragoza, Junio de 2013

Los profesores Dr. D. JAIME WHYTE OROZCO, Prof. Titular del Departamento de Anatomía e Histología Humanas; Dra. Dña. ANA WHYTE OROZCO, Prof^a. Titular del Departamento de Patología Animal y la Dra. Dña. TERESA TEJEDOR HERNANDEZ, Prof^a Titular del Departamento de Anatomía, Embriología y Genética Animal.

Hacen constar:

Que **Dña. MÓNICA LAFONT RUFAT** viene trabajando bajo nuestra dirección desde el año 2010 en el tema:

“Prevención del Síndrome de Frey en las parotidectomías mediante la realización de colgajo del Sistema Musculoaponeurótico Superficial: Estudio retrospectivo”.

El trabajo plantea unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés clínico.

Por todo ello consideramos que merece optar con la presente Memoria al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Dr. D. Jaime Whyte

Dra. Dña. Ana Whyte

Dra. Dña. Teresa Tejedor

*A mis padres, Josep M^a y Neus
A mi hermana Anna,
y a Domingo,
porque sin ellos, nada
hubiera sido posible*

En primer lugar quisiera mencionar a los pacientes y sus familiares, porque son ellos el motivo de nuestro trabajo y se merecen todo nuestro respeto, esfuerzo, cariño y profesionalidad.

Al Profesor Dr. D. Jaime Whyte Orozco, Director de esta Tesis Doctoral, por su gran apoyo y motivación, por transmitir su dedicación e inculcar sus valores.

A la Profesora Dra. Dña. Ana Whyte Orozco, Directora de esta Tesis Doctoral, por su disposición y enorme colaboración, por su gran amabilidad y por estar siempre dispuesta a ayudar. Excelente cirujana y mejor persona.

A la Profesora Dra. Dña. Teresa Tejedor Hernández, directora de esta Tesis Doctoral, por su inestimable ayuda y generosidad compartiendo sus conocimientos para la obtención de los resultados estadísticos de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. D. Domingo Ruiz de la Cuesta Martín, por todo y más, durante el tiempo que hemos pasado y el que nos queda por vivir.

A la Dra. Dña. Esther Saura Fillat, por acogerme en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Miguel Servet, por darme su apoyo incondicional para formarme, por permitir desarrollarme tanto en el aspecto quirúrgico como en el académico y por ser un ejemplo a seguir.

A la Dra. Dña. Pilar Bandrés Moliner, al Dr. D. Jose Ramiro Castro, al Dr. D. Ignacio Moral Saez, al Dr. D. Tomás Usón Bouthelier, al Dr. D. Bartolomé Nadal Cristobal, al Dr. D. Ivan Iso Rivera, a la Dra. Dña. María Victoria Simón Sanz, a la Dra. Dña. Tania Rodríguez-Cachero Peláez, a la Dra. Dña. Aranzazu Fernández Larrañaga, médicos adjuntos del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, del Hospital Universitario Miguel Servet, por transmitirme sus conocimientos día a día.

A la Dra. Dña. Elena Delso Gil, a la Dra. Dña. Andrea Mur Til, a la Dra. Dña. Marina Cámara Vallejo, a la Dra. Dña. Úrsula Jariod Ferrer, a la Dra. Dña. Marina Gavín Clavero, médicas compañeras Residentes del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, del Hospital Universitario Miguel Servet, por su compañerismo y amistad, y por los momentos que hemos compartido juntas.

Al personal de Quirófano, Consultas Externas y planta hospitalaria del Hospital Universitario Miguel Servet, por acogerme y apoyarme, tanto en los buenos como los malos momentos, en especial a Dña. Carmen Soto Rivas.

A mis compañeras y amigas de Residencia, la Dra. Dña. Ana Cebollero De Miguel, la Dra. Dña. Isabel Calvo Morillas, la Dra. Dña. Isabel Melchor Lacleta, y la Dra. Dña. Laura Jarauta Lahoz, por todos esos buenos momentos dentro y fuera del Hospital. Sois grandes profesionales y grandísimas personas.

Al Dr. D. Gabriel Inaraja Pérez, compañero residente y amigo, por su gran ayuda y buenos consejos.

A todos aquellos que de una manera u otra han hecho posible el desarrollo de esta Tesis Doctoral.

A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

ÍNDICE

CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN

I.1	Anatomía de la Glándula Parótida	3
I.2	Nervio Auriculotemporal	6
I.3	Anatomía microscópica de la glándula parótida	8
I.4	Secreción salival y funciones de la saliva	9
I.5	Regulación de la secreción salival	9
	<i>I.5.1 Inervación parasimpática</i>	10
	<i>I.5.2 Inervación simpática</i>	11
I.6	Tumoraciones parotídeas	12
	<i>I.6.1 Tumores benignos</i>	15
	<i>I.6.2 Tumores malignos</i>	17
I.7	Parotidectomía	19
	<i>I.7.1 Incisiones de la parotidectomía</i>	22
I.8	Complicaciones de las parotidectomías	25
I.9	Lucja Frey	27
I.10	Síndrome de Frey	29
	<i>I.10.1 Historia</i>	29
	<i>I.10.2 Fisiopatología</i>	31
	<i>I.10.3 Clínica</i>	35
	<i>I.10.4 Incidencia</i>	40
	<i>I.10.5 Etiología</i>	42
	<i>I.10.6 Diagnóstico</i>	45
	<i>I.10.7 Tratamiento</i>	49
	<i>I.10.8 Prevención</i>	54
	<i>I.10.9 Colgajo de Sistema Musculoaponeurótico Superficial (SMAS)</i>	66

CAPÍTULO II.- OBJETIVOS

77

CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS

III.1	Material	83
III.2	Métodos	84
III.3	Técnicas de parotidectomía	88
III.4	Metodología estadística	93
	<i>III.4.1 Análisis de supervivencia</i>	93
	<i>III.4.2 Análisis bivariante de las variables cualitativas</i>	96
	<i>III.4.3 Análisis bivariante de las variables cuantitativas</i>	97
	<i>III.4.4 Ajuste de un modelo de regresión de Cox</i>	98

CAPÍTULO IV.- RESULTADOS

IV.1	Caracterización del Síndrome de Frey	103
	<i>IV.1.1 Diagnóstico y sintomatología</i>	103
	<i>IV.1.2 Afectación de la vida normal</i>	104
	<i>IV.1.3 Descripción de la situación de los individuos en el último control</i>	106
	<i>IV.1.4 Remisión del Síndrome de Frey</i>	106
	<i>IV.1.5 Tratamiento del Síndrome de Frey</i>	106
IV.2	Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey	107
	<i>IV.2.1 Descriptiva</i>	107
	<i>IV.2.2 Análisis de supervivencia</i>	110
IV.3	Efectos de las características individuales de los pacientes sobre la aparición del Síndrome de Frey	112
	<i>IV.3.1 Características clínicas de los pacientes</i>	112
	<i>IV.3.1.a Edad</i>	112

ÍNDICE

<i>IV.3.1.a.1</i>	<i>Edad en el momento de la intervención</i>	112
<i>IV.3.1.a.2</i>	<i>Edad en el momento de la primera intervención conocida</i>	115
<i>IV.3.1.a.3</i>	<i>Edad al inicio del Síndrome de Frey</i>	118
<i>IV.3.1.b</i>	<i>Sexo</i>	118
<i>IV.3.1.c</i>	<i>Procedencia geográfica</i>	120
<i>IV.3.1.d</i>	<i>Hábitos tóxicos</i>	122
<i>IV.3.1.d.1</i>	<i>Tabaquismo activo</i>	122
<i>IV.3.1.d.2</i>	<i>Condición de exfumador</i>	124
<i>IV.3.1.d.3</i>	<i>Hábito enólico (Enolismo)</i>	126
<i>IV.3.1.e</i>	<i>Antecedentes personales</i>	128
<i>IV.3.1.e.1</i>	<i>Hipertensión arterial (HTA)</i>	128
<i>IV.3.1.e.2</i>	<i>Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID)</i>	129
<i>IV.3.1.e.3</i>	<i>Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID)</i>	131
<i>IV.3.1.e.4</i>	<i>Obesidad</i>	133
<i>IV.3.1.e.5</i>	<i>Dislipemia</i>	135
<i>IV.3.1.e.6</i>	<i>Patología respiratoria</i>	137
<i>IV.3.1.e.7</i>	<i>Patología cardíaca</i>	138
<i>IV.3.1.e.8</i>	<i>Otros antecedentes personales</i>	140
<i>IV.3.1.f</i>	<i>Tipo de tumor parotídeo</i>	142
<i>IV.3.1.f.1</i>	<i>Agrupación de tumores en tres categorías</i>	144
<i>IV.3.1.f.2</i>	<i>Tipo de tumor parotídeo en función de su benignidad o malignidad</i>	148
<i>IV.3.1.f.3</i>	<i>Tipo de tumor parotídeo según su frecuencia (Infrecuente/Frecuente)</i>	151
<i>IV.3.g</i>	<i>Tamaño del tumor parotídeo</i>	152

IV.3.h	<i>Tratamiento complementario de los tumores malignos de parótida</i>	155
IV.3.1.h.1	<i>Radioterapia postquirúrgica</i>	156
IV.3.1.h.2	<i>Quimioterapia postquirúrgica</i>	158
IV.3.1.h.3	<i>Existencia de tratamiento postquirúrgico con quimioterapia y/o radioterapia</i>	161
IV.3.2	<i>Características quirúrgicas de los pacientes</i>	163
IV.3.2.a	<i>Tipo de parotidectomía</i>	163
IV.3.2.a.1	<i>Descriptiva</i>	163
IV.3.2.a.2	<i>Agrupación del tipo de parotidectomía en tres grupos: Tumorectomía, Parotidectomía superficial y Parotidectomía total y radical</i>	167
IV.3.2.a.3	<i>Relación entre Adenoma pleomorfo, tipo de parotidectomía y Reintervención por recidiva</i>	171
IV.3.2.a.4	<i>Relación entre Adenoma pleomorfo, tipo de parotidectomía e intervención por recidiva</i>	174
IV.3.2.b	<i>Cirujano</i>	176
IV.3.2.c	<i>Tiempo desde la fecha de intervención quirúrgica hasta la fecha de alta</i>	179
IV.3.2.d	<i>Reintervenciones</i>	181
IV.3.2.d.1	<i>Reintervenciones de tratamiento por recidiva tumoral</i>	182
IV.3.2.d.1.1	<i>Intervención por recidiva</i>	182
IV.3.2.d.1.2	<i>Reintervención por recidiva</i>	183
IV.3.2.d.1.3	<i>Relación entre intervención por recidiva y reintervención por recidiva</i>	186
IV.3.2.d.2	<i>Reintervenciones por tratamiento de complicaciones postquirúrgicas</i>	187
IV.3.2.e	<i>Complicaciones postquirúrgicas</i>	190

ÍNDICE

	<i>IV.3.2.e.1</i>	<i>Descriptiva</i>	190
	<i>IV.3.2.e.2</i>	<i>Distribución de las complicaciones</i>	192
	<i>IV.3.2.e.3</i>	<i>Paresia facial</i>	194
	<i>IV.3.2.e.4</i>	<i>Fístula salival</i>	196
	<i>IV.3.2.e.5</i>	<i>Hematoma</i>	198
	<i>IV.3.2.e.6</i>	<i>Infección</i>	201
	<i>IV.3.2.e.7</i>	<i>Inflamación</i>	203
	<i>IV.3.2.e.8</i>	<i>Otras complicaciones</i>	205
IV.4	Efectos de las acciones supuestamente preventivas del Síndrome de Frey		207
	<i>IV.4.1</i>	<i>Técnica del colgajo de SMAS</i>	207
	<i>IV.4.2</i>	<i>Uso de "Tissucol®"</i>	210
	<i>IV.4.3</i>	<i>Relación del "Tissucol®" con la fístula salival</i>	212
	<i>IV.4.4</i>	<i>Relación del "Tissucol®" con hematoma</i>	213
IV.5	Factores de riesgo y posibilidad de predicción de la aparición del Síndrome de Frey		214

CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN

V.1	Caracterización del Síndrome de Frey		231
V.2	Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey		234
V.3	Efectos de las características individuales de los pacientes sobre la aparición del Síndrome de Frey		238
	<i>V.3.1</i>	<i>Características clínicas de los pacientes</i>	238
	<i>V.3.1.a</i>	<i>Edad</i>	238
	<i>V.3.1.b</i>	<i>Sexo</i>	239
	<i>V.3.1.c</i>	<i>Procedencia geográfica</i>	239
	<i>V.3.1.d</i>	<i>Hábitos tóxicos</i>	240

V.3.1.e	<i>Antecedentes personales</i>	241
V.3.1.f	<i>Tipo de tumor parotídeo</i>	242
V.3.1.g	<i>Tamaño del tumor parotídeo</i>	244
V.3.1.h	<i>Tratamientos complementarios de los tumores malignos de Parótida</i>	244
V.3.1.h.1	<i>Radioterapia postquirúrgica</i>	245
V.3.1.h.2	<i>Quimioterapia postquirúrgica</i>	246
V.3.1.h.3	<i>Existencia de tratamiento postquirúrgico con quimioterapia y/o radioterapia</i>	246
V.3.1.i	<i>Características quirúrgicas de los pacientes</i>	247
V.3.1.i.1	<i>Tipo de parotidectomía</i>	247
V.3.1.i.2	<i>Cirujano</i>	251
V.3.1.i.3	<i>Tiempo desde la fecha de la intervención quirúrgica hasta la fecha de alta</i>	251
V.3.1.i.4	<i>Reintervenciones</i>	252
V.3.1.i.4.1	<i>Reintervenciones por tratamiento de recidiva tumoral</i>	252
V.3.1.i.4.1.1	<i>Intervención por recidiva</i>	252
V.3.1.i.4.1.2	<i>Reintervención por recidiva</i>	253
V.3.1.i.4.1.3	<i>Relación entre intervención por recidiva y reintervención por recidiva</i>	253
V.3.1.i.4.2	<i>Reintervenciones por tratamiento de complicaciones postquirúrgicas</i>	254
V.3.1.j.5	<i>Complicaciones postquirúrgicas</i>	254
V.4	<i>Efectos de las acciones supuestamente preventivas del Síndrome de Frey</i>	257
V.5	<i>Factores de riesgo y posibilidad de predicción de la aparición del Síndrome de Frey</i>	262

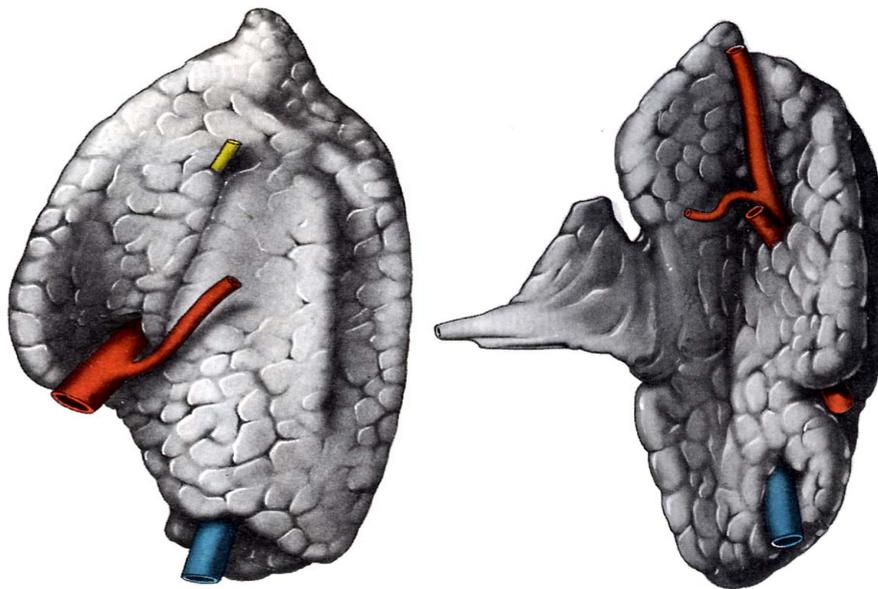
CAPÍTULO VI.- RESUMEN	267
CAPÍTULO VII.- CONCLUSIONES	273
CAPÍTULO VIII.- BIBLIOGRAFÍA	277

INTRODUCCIÓN

I.1 ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA PARÓTIDA

La parótida es la glándula salivar de mayor tamaño. Pesa entre 25 y 30 gramos, tiene morfología prismática y se ubica en la celda parotídea. Produce el 45% del total de la saliva, siendo de características principalmente serosas (**Figura 1**).

El conducto de Stenon es el conducto excretor parotídeo. Tiene una longitud aproximada de 6 centímetros y presenta un trayecto descendente desde el borde anterior de la glándula hasta la mucosa de la cavidad oral a nivel del segundo molar superior, desplazándose sobre la cara externa del músculo masetero y atravesando el músculo buccinador (**Figura 2**).



**VISIÓN POSTEROINTERNA
DE LA GLÁNDULA PARÓTIDA**

**VISIÓN ANTEROINTERNA
DE LA GLÁNDULA PARÓTIDA**

Figura 1: Glándula parótida.

Fuente: Williams & Warwick. Gray Anatomía, 1985.

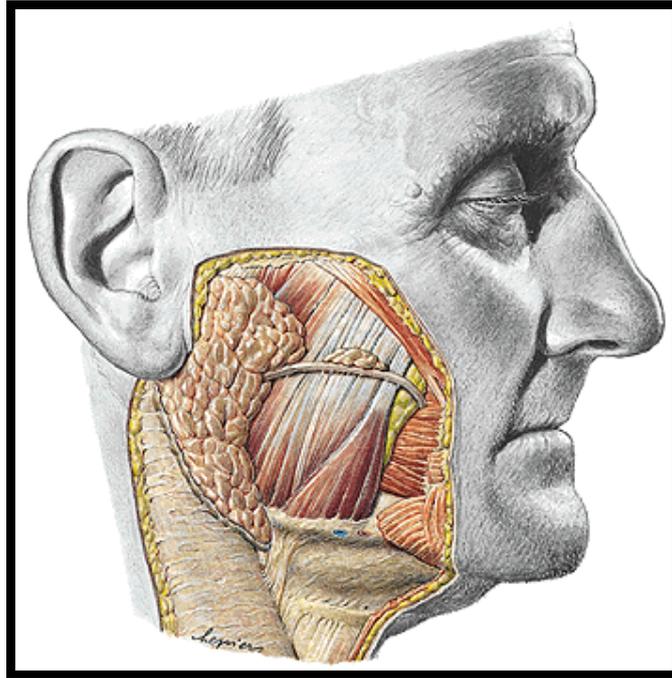


Figura 2: Conducto de Stenon.

Fuente: Sobotta. Atlas de Anatomía Humana, 2012.

Las relaciones anatómicas más importantes de la parótida son:

- **Cara anterior:** Piel, tejido subcutáneo y aponeurosis superficial.
- **Cara posterior:** Apófisis mastoides, estiloides, músculos estíleos.
- **Cara interna:** Abraza el borde posterior del maxilar inferior. Por dentro contacta con pterigoideo interno.
- **Borde posterior:** Mastoides y esternocleidomastoideo.
- **Borde anterior:** Cara externa del masetero.

INTRODUCCIÓN

- **Borde interno:** Estiloides y paquete vasculonervioso del cuello.
- **Ángulo superior:** Arteria temporomandibular y conducto auditivo externo.
- **Ángulo inferior:** Glándula submaxilar (separadas por un tabique fibroso).

Las relaciones interiores más importantes son:

- **Nervio facial:** penetra entre el músculo estilohioideo y el digástrico. Forma un plexo discontinuo extenso de mallas anchas que divide a la glándula parótida en lóbulos superficial y profundo. Entre ambos lóbulos, el nervio da sus ramas terminales en el espesor glandular.

- **Nervio auriculotemporal** (tercera rama del Trigémino): atraviesa la parte superior de la glándula y se dirige a región temporal.

- **Arteria carótida externa:** en el espesor de la cara anterior de la glándula hasta el cuello del cóndilo, donde se divide en terminales. En este espesor emite la rama auricular posterior.

- **Vena yugular externa:** Desde la parte superior de la glándula hasta la mandíbula. En este trayecto recibe a las venas transversa y auricular posterior. En el espesor de la parótida da lugar su anastomosis con la vena facial.

La **irrigación** arterial de la glándula viene proporcionada por las ramas de la arteria carótida externa.

El **drenaje venoso** se realiza a través de las venas yugulares externa e interna.

El **drenaje linfático** de la glándula parótida es vía submandibular a ganglios cervicales superiores profundos. Existen ganglios linfáticos intra y extraparotídeos, que en situaciones de aumento de volumen pueden confundirse con una tumoración parotídea o un engrosamiento de la propia glándula.

La **inervación sensitiva** de la región parotídea se realiza por las ramas anteriores parotídeas de la rama auricular del plexo cervical superficial. Accesoriamente, en la parte alta de esta región, pueden contribuir pequeñas ramas del nervio auriculotemporal.

I.2 NERVIO AURICULOTEMPORAL:

Es una de las ramas cutáneas del nervio maxilar inferior o mandibular. Se desprende de la parte posterior del nervio maxilar inferior, a veces desde el interior del agujero oval. Se origina por dos raíces de aspecto plexiforme, que se reúnen después de un trayecto de algunos milímetros, constituyendo un ojal por el que pasa la arteria meníngea media. Pasa a continuación por detrás del cóndilo del maxilar inferior y ligamento esfenomandibular, y por debajo de la vena retromandibular y arteria carótida externa, para llegar a la cara profunda de la parótida, donde da varias ramas:

- Ramas auriculares inferiores destinados al conducto auditivo externo.
- Ramas auriculares anteriores que van a la piel del trago.
- Ramas auriculares para la articulación temporomandibular.

INTRODUCCIÓN

- Rama anastomótica para el nervio dentario inferior.
- Rama anastomótica para el nervio facial.
- Ramas sensitivas parotídeas que se distribuyen por la glándula parótida.

Este nervio tiene una estrecha relación anatómica con la glándula parótida (**Figura 3**), y presenta tres tipos de fibras nerviosas, unas fibras aferentes sensitivas que recogen la sensibilidad de la piel de dicha zona, y dos tipos de fibras eferentes, unas simpáticas y otras parasimpáticas.

Las fibras simpáticas son las encargadas de inervar los vasos sanguíneos y glándulas sudoríparas de la zona y son las encargadas de la vasodilatación y la sudoración. Por otro lado las fibras nerviosas parasimpáticas son las encargadas de inervar la glándula parótida (Monkhouse, 1996).

Existen anastomosis entre el nervio auriculotemporal y el nervio facial, encontrándose la mayoría de ellas dentro de la glándula parótida, según Linder (1997).

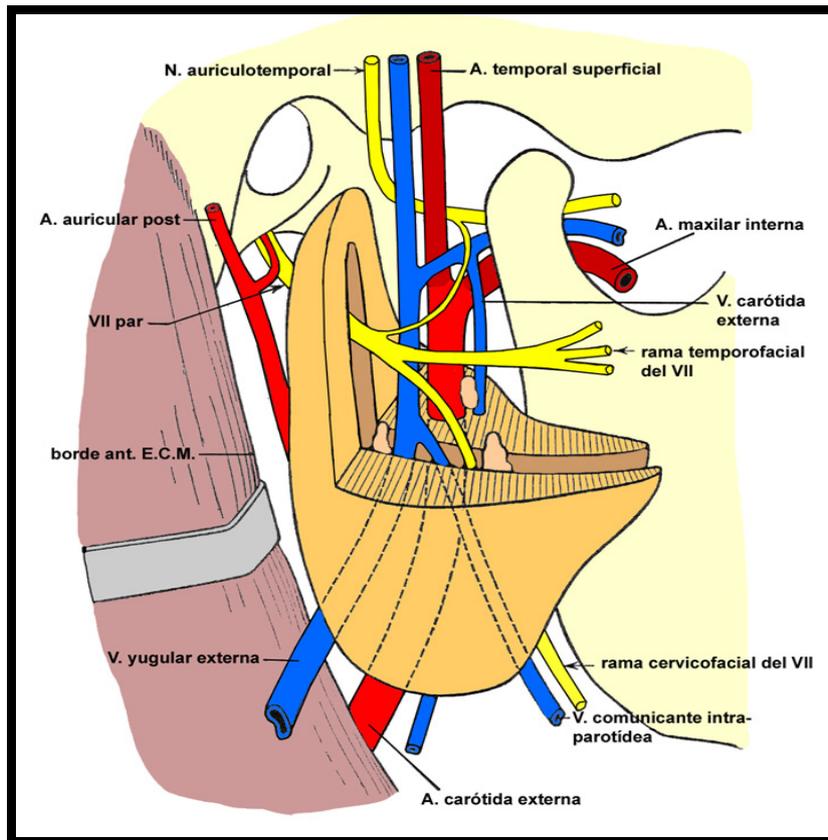


Figura 3: Relación anatómica del nervio auriculotemporal con la glándula parótida. Fuente: Departamento de Anatomía e Histología Humanas de la Universidad de Zaragoza.

I.3 ANATOMÍA MICROSCÓPICA DE LA GLÁNDULA PARÓTIDA

La glándula parótida es una glándula de secreción serosa que presenta dos partes, una glandular y otra ductal. La parte glandular está formada por los ácinos, las estructuras tubuloalveolares y las células mioepiteliales contráctiles rodeadas de una membrana basal. La parte ductal está formada por tres clases de conductos que transportan secreciones desde el ácino hasta la boca. Los conductos intercalados drenan fluido acinar a los conductos estriados, que a su vez, vacían al

INTRODUCCIÓN

conducto de Stenon, que drena la saliva a la boca. Las células ductales que recubren los conductos estriados modifican la composición iónica y la osmolaridad de la saliva.

I.4 SECRECIÓN SALIVAL Y FUNCIONES DE LA SALIVA

Durante las fases cefálica y oral de la ingesta, se lleva a cabo una considerable estimulación de la secreción salival.

Las funciones principales de la saliva en la digestión incluyen la lubricación y la hidratación de la comida para ser tragada, solubilización del material para permitir el gusto, inicio de la digestión en los hidratos de carbono y el aclaramiento y neutralización de las secreciones gástricas que refluyen al esófago. La saliva también tiene una acción antibacteriana importante para la salud global de la cavidad oral y los dientes.

I.5 REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN SALIVAL

El control de la secreción hormonal es exclusivamente neural, en contraste con la mayoría del resto de las secreciones gastrointestinales, que es sobre todo hormonal.

La secreción salival está estimulada tanto por las subdivisiones simpáticas como parasimpáticas del Sistema Nervioso Autónomo.

La excitación de los nervios simpáticos o parasimpáticos de la glándula parótida regula la secreción de saliva.

I.5.1 INERVACIÓN PARASIMPÁTICA

La inervación secretora de la parótida procede del núcleo parasimpático salival inferior, situado en el bulbo por debajo del IV ventrículo, cuyos axones tienen un recorrido bastante complejo. Una vez que parten de este núcleo, acompañan al tronco del nervio glossofaríngeo, lo abandonan atravesando los ganglios petrosos de Anderch y Ehrenritter y se van con una rama del IX par o nervio de Jacobson, el nervio petroso profundo menor, el cual se anastomosa al nervio petroso superficial menor y termina en el ganglio ótico de Arnold, satélite del nervio mandibular. Allí las fibras parasimpáticas hacen sinapsis con la neurona postganglionar, cuyo axón se incorpora al nervio auriculotemporal, alcanzando la parótida.

A causa de la proximidad con la cuerda timpánica, se cree que hay una intersección de fibras entre el noveno y séptimo par craneal, por lo que la cuerda timpánica suple parcialmente la inervación parasimpática de la glándula parótida. Esta relación anatómica explica la respuesta parcial vista con neurectomías timpánicas en el tratamiento del Síndrome de Frey (Govindaraj, 2001; Linder, 1997).

La estimulación parasimpática, que se inicia mediante estimulación de los receptores de la mucosa bucal, olfatoria, esofágica, gástrica o en la musculatura masticatoria, aumenta la síntesis y la secreción de amilasa y mucina salivales, las actividades de transporte del epitelio ductal y el flujo sanguíneo a la glándula. También estimula el metabolismo y el crecimiento glandular.

I.5.2 INERVACIÓN SIMPÁTICA

Las fibras simpáticas postganglionares de las glándulas salivales nacen en el ganglio cervical superior, de donde sale el nervio petroso externo. A este nervio se incorporan las fibras del nervio carótido-timpánico, formando las fibras simpáticas del plexo carotídeo. Estas fibras simpáticas acompañan a las arterias parotídeas y sus ramas formando un rico ramillete perilobular.

La estimulación simpática produce una disminución en la secreción salival, debido a una reducción en el flujo sanguíneo por vasoconstricción. No obstante, su efecto sobre las glándulas salivares es de estimulación, aumentando la secreción de proteínas.

Aunque la mayoría de fibras nerviosas simpáticas postganglionares liberan (nor)epinefrina, las que inervan las glándulas salivares son fibras secretomotoras colinérgicas (Linder, 1997). Hauser-Kronberger (1992) encuentra polipéptido vasoactivo intestinal en numerosas fibras nerviosas de las glándulas salivares, además de péptido histidina metionina en la proximidad de ácinos, ductos y vasos sanguíneos de las glándulas salivares.

I.6 TUMORACIONES PAROTÍDEAS

El diagnóstico de un tumor parotídeo se realiza mediante una detallada historia clínica y una minuciosa exploración física, prestando especial atención a los elementos destacados por Rankow (**Tabla. 1**). La mayor parte de los tumores de parótida son asintomáticos, si bien hay ciertas características que ayudan a diferenciar entre tumores malignos y benignos.

	TUMORES BENIGNOS	TUMORES MALIGNOS
DURACIÓN	Años	Meses
SEXO	Mujer	Mujer
DOLOR	Raro	Frecuente
PARÁLISIS FACIAL	Rara	Frecuente
MOVILIDAD	Si	No
CONSISTENCIA	Firme	Pétrea
CÁLCULOS	Ocasionales	Raros

Tabla. 1: Tabla de Criterios de Rankow.

Las glándulas salivares constituyen uno de los órganos con mayor variedad de expresión histopatológica, por lo que es preferible disponer de una muestra de tejido previa al tratamiento quirúrgico, ya que el tratamiento a realizar varía según la variedad histológica. La toma de la biopsia se realiza en primera instancia mediante una Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF), que suele ser suficiente para orientar el tratamiento. El estudio histopatológico puede completarse con

INTRODUCCIÓN

biopsias intraoperatorias. En cualquier caso, el estudio anatomopatológico postquirúrgico confirmará el diagnóstico.

Asimismo, para acabar el estudio prequirúrgico, deben realizarse algunas pruebas complementarias de imagen: Ecografía, Gammagrafía, Sialografías, Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o Tomografía Computerizada (TC).

Por regla general, la probabilidad de que exista malignidad es inversamente proporcional al tamaño de la glándula. Por tanto, tenemos que alrededor del 70-80% de los tumores que asientan en la glándula parótida son de naturaleza benigna y el 20-30% restante de naturaleza maligna.

Las dos variedades benignas más frecuentes son el adenoma pleomorfo o tumor mixto y el Cistoadenolinfoma o tumor de Warthin.

TUMORES BENIGNOS	TUMORES MALIGNOS
ADENOMA PLEOMORFO	CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE
TUMOR DE WARTHIN	CARCINOMA ESCAMOSO
ONCOCITOMA	ADENOCARCINOMA
LIPOMA	CARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES
MIOEPITELIOMA	CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTICO
QUISTE LINFOEPITELIAL	CARCINOMA LINFOEPITELIAL
QUISTE EPIDERMÓIDE	LINFOMA
QUISTE BRONQUIAL	
ADENOMA DE CÉLULAS BASALES	
CISTOADENOMA PAPILAR	
LINFANGIOMA QUÍSTICO	
ADENOMA PAPILAR LINFOMATÓIDE	
PROLIFERACIÓN LINFOIDE NODULAR	
MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA	
SIALOADENITIS CRÓNICA	

Tabla 2: Tabla de variedades histológicas.

I.6.1 TUMORES BENIGNOS

El **Adenoma Pleomorfo** o **Tumor mixto**, descrito por primera vez por Minsén en 1874, es un tumor benigno de glándulas salivares. Es el tumor más frecuente y afecta principalmente a mujeres en la cuarta a sexta décadas de la vida. Los pacientes normalmente presentan una masa única de crecimiento lento no dolorosa, con un tamaño medio de 2 a 5 cm de diámetro.

Histológicamente se caracteriza por una gran variedad de tejidos consistentes en células epiteliales organizadas de forma similar a un cordón de células madre juntas con áreas de diferenciación escamosa, que son las responsables de la producción de abundante matriz extracelular con estroma condroide, colagenoso, mucoide y óseo.

Es un tumor salival benigno, aunque puede malignizar e incluso dar metástasis con el tiempo si no se extirpa. Generalmente se localiza superficialmente al nervio facial.

Una característica peculiar de este subtipo histológico es la satelitosis, que consiste en que la mayor parte de los focos aparentemente independientes del tumor son pseudópodos del mismo, lo cual puede conducir a la aparición de múltiples tumoraciones. En caso de recidivar puede deberse a diversas causas, como por ejemplo la exéresis inadecuada de los pseudópodos, la ruptura del tumor o su manipulación excesiva.

Si el tratamiento de los Adenomas pleomorfos es la simple tumorectomía, tienen riesgo de recidiva (Paris, 2004).

Los **Adenomas Monomorfos** son un conjunto de tumores que derivan de las células de los conductos intercalares (las primeras porciones de los conductos excretores). Se caracterizan por la presencia de células de un sólo tipo, con ausencia de tejido conectivo, y patrón expansivo bien encapsulado.

Existen diversos subtipos:

- Adenoma de células basales
- Adenoma ductal
- Oncocitoma
- Cistoadenolinfoma o Tumor de Warthin

El **tumor de Warthin**, descrito por primera vez por Alfred Scott Warthin en 1929, es la segunda neoplasia benigna más frecuente de las glándulas salivares, con una incidencia del 2-6% de todos los tumores de parótida y supone el 70% de los Adenomas monomorfos. Es común en la raza caucásica y asiática. Es más frecuente en varones blancos y fumadores en la 5ª o 6ª décadas de la vida. Pueden ser bilaterales en un 5-14% (Barnes, 2005).

Éste tumor es exclusivo de la glándula parótida, asentando preferentemente en la parte de la cola. Su presencia en otras glándulas salivares es rara (Everson, 1986; Javer, 2006; Párraga-Linares, 2009).

La teoría más aceptada sobre el desarrollo del tumor de Warthin es el aprisionamiento de los conductos salivares por los ganglios linfáticos intraparotídeos durante la embriogénesis o por glándulas salivares heterotópicas (Thomson, 1950; Chapnic, 1983). Otra teoría de su formación es la presencia de infiltración linfocítica en un adenoma preexistente (Barnes, 2005).

INTRODUCCIÓN

Recientes evidencias moleculares han demostrado la presencia de componente epidérmico policlonal y la ausencia de pérdida de alelos en los clones celulares, sugiriendo una entidad que no es realmente una neoplasia (Chedid, 2011).

La multicentricidad se observa más frecuentemente en el tumor de Warthin que en otras neoplasias. El argumento a favor de la multicentricidad, según Aguirre (1998), es el desarrollo de más de un tumor en los nódulos linfáticos.

Su presentación clínica suele ser por una masa de crecimiento lento, elástica e indolora, que puede fluctuar al comer, con un tamaño variable desde unos milímetros a varios centímetros y aparece en la edad adulta.

La localización más frecuente (en el 90% de los casos) es en polo inferior y superficial de la glándula parótida.

El tratamiento de estos tumores es la tumorectomía con márgenes libres, para prevenir la potencial recidiva, a causa de la alta incidencia de multicentricidad (Heller, 1988; Yu, 1998).

1.6.2 TUMORES MALIGNOS

La patología tumoral maligna de las glándulas salivares representa el grupo más heterogéneo y complejo de los procesos tumorales de cabeza y cuello.

La edad media de aparición se sitúa entre la 5ª y 6ª década de la vida. Es necesario insistir en el tiempo, en ocasiones prolongado, que transcurre desde el comienzo de los signos clínicos hasta la primera consulta, que puede conllevar una

extensión y diseminación de la enfermedad, un peor pronóstico y una peor respuesta terapéutica.

Aunque la proporción por sexos es similar, la incidencia relativa varía considerablemente en función del tipo histológico.

El sexo masculino, al igual que una edad superior a los 60 años, son los indicadores de peor pronóstico en la evolución de la enfermedad.

Los elementos de clasificación histológica son muy discutidos, pero se consideran de buen pronóstico la adecuada limitación macroscópica, la encapsulación, la buena diferenciación mucoide o epidermoide y la pobreza del contingente de células intermediarias o transicionales.

Los exámenes complementarios de imagen, particularmente la Resonancia Magnética, son útiles para el diagnóstico, sobretodo en los tumores del lóbulo profundo o con desarrollo parafaríngeo. No permiten actualmente un diagnóstico de la naturaleza pero en cambio determinan la extensión local y regional del tumor. El diagnóstico anatomopatológico es el que nos dará un diagnóstico de certeza.

Respecto a la citopunción con aguja fina (PAAF), su uso es muy discutido en patología parotídea tumoral maligna. Es un procedimiento fácil y seguro, cuyo principal objetivo es hacer un diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas.

El tipo histológico maligno más frecuente de la glándula parótida es el **carcinoma mucoepidermoide**, siendo su pronóstico habitualmente bueno.

INTRODUCCIÓN

La clínica de tumor de rápido crecimiento, dureza y fijación a los elementos adyacentes y la piel, adenopatías regionales, dolor o parálisis facial están íntimamente relacionados con el grado de malignidad. La parálisis facial se da entre el 12 al 25% de los pacientes afectados. La presencia de dolor en la zona parotídea, disminuye la supervivencia del 65% a los cinco años a un 33%. Y en cuanto a las adenopatías regionales, su incidencia varía entre el 12% y el 24%.

El tratamiento de elección de los tumores malignos es la parotidectomía radical, pudiendo ser necesario completar el tratamiento con otras armas terapéuticas, como quimioterapia y radioterapia, según el tipo histológico y el estadio de la enfermedad. El vaciamiento linfático cervical durante la cirugía está indicado si existen metástasis cervicales, pero no está claramente definido en los cuellos que no presentan metástasis.

La supervivencia global de los pacientes con tumores malignos de parótida es del 56% a los 5 años, con un 68% para los tumores en estadio I y II y un 43% para los de estadio III y IV.

I.7 PAROTIDECTOMÍA

La parotidectomía es un procedimiento quirúrgico que tiene como indicación principal el tratamiento de las neoplasias primarias de la glándula parótida, benignas o malignas. También se utiliza en metástasis parotídeas de la piel o en la patología inflamatoria parotídea (Wasson, 2010; Sanabria, 2011).

Fue publicada como técnica quirúrgica por primera vez en 1823 por Bernard, según Bianchi en 2011.

Históricamente, las cirugías de los tumores benignos de parótida han evolucionado desde una simple enucleación del nódulo parotídeo hasta la parotidectomía total, con o sin preservación del nervio facial, dependiendo del tamaño tumoral, de la localización, de las cirugías anteriores y de la histopatología (Sood, 1998; Santos, 2006). Antes de 1950, el manejo de los tumores de parótida consistía predominantemente en la escisión local, un procedimiento que producía una alta incidencia de parálisis facial y un porcentaje de recurrencias del 20-45% (Hegazy, 2011).

Actualmente, ante los tumores de parótida benignos no se opta por una conducta expectante, ya que pueden llegar a crecer hasta desfigurar o pueden degenerar hacia malignidad (Hegazy, 2011).

La parotidectomía superficial es un procedimiento quirúrgico común para neoplasias de glándula parótida. La parotidectomía es una de las más desafiantes de todas las cirugías faciales y sus objetivos son extirpar el tumor primario, prevenir pérdidas funcionales severas y evitar defectos cosméticos.

La parotidectomía superficial y la parotidectomía total han sido hasta el momento los procedimientos más utilizados (Laccourreye, 1994; Zernial, 2007). Estas intervenciones estándar están asociadas a complicaciones y efectos secundarios considerablemente frecuentes.

El método convencional de parotidectomía superficial o total está descrito por Laskawi (1996): La glándula parótida se incide en su borde posterior, que es el borde anterior del esternocleidomastoideo. En esta zona se tiene que tener mucho cuidado en preservar las ramas posteriores del nervio auricular mayor (la rama anterior se extirpa por necesidad) para preservar la sensibilidad del lóbulo de la oreja y de la piel retroauricular. Se busca el tronco del nervio facial o séptimo par y

INTRODUCCIÓN

se realiza la parotidectomía con disección de las ramas del nervio facial. La disección se continúa y se extiende hacia el borde superior, anterior e inferior de la parótida, separando totalmente la parótida superficial de la profunda con el nervio facial disecado encima de la parte profunda de la glándula. En una **parotidectomía superficial**, tras la extirpación del lóbulo superficial, finaliza la exéresis. En la **parotidectomía total** se realizará la exéresis del lóbulo profundo de la misma disecando y respetando el tronco del nervio facial y todas sus ramas. Finalmente, un drenaje aspirativo se posiciona en el área occipital por detrás de la línea del pelo y se sutura por planos el tejido celular subcutáneo y la piel.

La parotidectomía total y la superficial producen una severa depresión en el área retromandibular y preauricular, limitando los resultados estéticos. Además, la necesidad de una disección completa del nervio facial, da lugar a altas tasas de lesiones del nervio facial, que juntamente con la alta tasa de Síndrome de Frey, dan como resultado peores resultados funcionales. No obstante, éstas han sido defendidas por la posibilidad de extensión extracapsular de tumores benignos de parótida (Bianchi, 2011).

Para un mejor resultado, una disminución de la tasa de complicaciones y la preservación de la función de la glándula, se ha preferido en muchos centros en los últimos años, la parotidectomía parcial superficial con disección extracapsular como el procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo estándar. Muchos autores pretenden demostrar que después de una parotidectomía superficial parcial la frecuencia de complicaciones como el Síndrome de Frey y la parálisis facial se reduce comparando con procedimientos estándar sin comprometer las tasas de recurrencias (Witt, 1999, Hussain, 2005). Estos datos sugieren que la cantidad de tejido glandular resecado parece ser uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones (Koch, 2010).

No obstante, no existen datos publicados sobre recurrencias en el seguimiento a largo plazo tras la parotidectomía total o parcial (O'Brien, 2003; McGurk, 1996).

La parotidectomía total es elegida por algunos autores por su bajo riesgo de recurrencia tumoral y la parotidectomía superficial por otros a causa de sus más bajas tasas de complicaciones y porcentajes comparables de recurrencias (Koch, 2010).

I.7.1 INCISIONES DE LA PAROTIDECTOMÍA

La técnica de incisión de la parotidectomía introducida por Blair en 1928 fue la más popular en ese momento. Ésta consiste en una incisión en forma de "S" preauricular y submandibular. La desventaja de este abordaje es la obvia cicatriz en el cuello (Guang-Yan, 2002). Esta incisión fue modificada en 1941 por Bailey.

La incisión de bayoneta, con la "S" más alargada, fue la incisión para las parotidectomías más usada en las siguientes décadas, pero los cirujanos seguían recibiendo quejas por la cicatriz cervical superior y por la depresión retromandibular y superior cervical. Por esto posteriormente se han propuesto otros tipos de incisiones, para obtener unos resultados más estéticos (Hönig, 2005; Boynton, 2006).

La incisión de lifting o ritidectomía como abordaje parotídeo fue propuesta por Appiani en 1967 y posteriormente por Cohen en 1988 como alternativa para prevenir cicatrices no deseadas. Ésta consiste en una incisión que se inicia en la zona preauricular, hacia el lóbulo de la oreja y finalmente termina en la raíz capilar occipital (Murphy, 1997).

INTRODUCCIÓN

La incisión de ritidectomía es mucho más estética, evitando cicatrices en el cuello, y sin limitación de la exposición del campo y de la disección el nervio facial (Meningaud, 2006; Curry, 2008; Bianchi, 2011; Kyrgidis, 2011). Pero la incisión de lifting aislada no previene la depresión ni el Síndrome de Frey, según Foustanos (2007).

La incisión de ritidectomía se inicia con el paciente en decúbito supino y la cabeza girada con máxima hiperextensión del cuello hacia el lado contralateral. La línea de incisión se dibuja con roturador, marcando algunos puntos para la correcta reposición del colgajo. La incisión se inicia con una incisión a lo largo del borde del trago con precaución de no incidir dentro del trago y con extensión hacia el borde craneal del mismo. La incisión preauricular se puede localizar delante del trago cuando existan arrugas entre éste y la mejilla que puedan ser usadas para esconder la cicatriz en pacientes de edad avanzada. Inferiormente la incisión se curva en el lóbulo de la oreja con preservación del surco natural entre la oreja y la mejilla, extendiéndose posteriormente directamente en la ranura auriculomastoidea hacia el pelo occipital y finalmente se gira posteriormente y paralelamente a la línea del pelo sobre unos 10 cm. El colgajo de piel mastoidea se levanta anterior e inferiormente desde la superficie del músculo esternocleidomastoideo (Cohen, 1988).

Shemen (2006) propuso una modificación de la incisión de ritidectomía que incluye sólo una incisión preauricular y postauricular sin extensión al cuello ni a la línea del pelo occipital. Hegazy (2011) realizó un estudio con esta incisión, que la llamó técnica de parotidectomía superficial conservadora modificada. Ésta consiste en una incisión curvilínea que se inicia en el trago hasta el borde inferior del trago y ésta continúa hasta el surco auriculomastoideo. No se realiza incisión horizontal en la línea del pelo occipital ni extensión hacia la zona cervical. El colgajo de piel es ampliamente levantado para permitir la exposición total de la glándula.

De Ru en 2007 sugirió que la incisión preauricular no debería ser demasiado larga cranealmente para preservar la rama cutánea del nervio auriculotemporal.

La exposición del campo quirúrgico puede ser mejorada extendiendo la incisión preauricular en la dirección más caudal y continuando la incisión retroauricular en la dirección más occipital (Yoo, 2011).

Nouraei (2006) realizó un estudio anatómico para comparar el nivel de acceso quirúrgico de la glándula parótida con la incisión estándar de Blair y la incisión de ritidectomía y concluyó que la incisión de ritidectomía proporcionaba un generoso acceso a todas las regiones de la parótida, al menos tan bueno como la incisión de Blair.

Según Wasson (2010), la técnica de lifting modificada se recomienda sólo en tumores sospechosamente benignos de la glándula parótida.

Existen similares porcentajes de complicaciones entre la incisión con descarga cervical y la de ritidectomía (Marchal, 2000; Wasson, 2010).

El tamaño y la localización del tumor pueden ser una contraindicación relativa de la incisión de lifting (Terris, 1994; Murphy, 1997). En casos de tumores grandes e inmóviles, puede ser difícil identificar el tronco del nervio facial (Lohuis, 2009; Yoo, 2011). La incisión de bayoneta también es preferible en pacientes obesos con parótida voluminosa o en tumores malignos en que se tiene que hacer disección cervical (Meningaud, 2006).

I.8 COMPLICACIONES DE LAS PAROTIDECTOMÍAS

Las complicaciones de las parotidectomías son frecuentes (Hegazy, 2011), y la mayoría de los pacientes padecen una o más secuelas de esta cirugía (Beutner, 2006).

Las complicaciones más frecuentes en las parotidectomías son la parálisis facial, el Síndrome de Frey, la fístula salival, la cicatriz hipertrófica, la recurrencia tumoral, la pérdida de sensibilidad del lóbulo de la oreja, dolor y el cambio en la apariencia cosmética (Powell, 1983; Wax, 1991; Bron, 1997)

Las complicaciones precoces incluyen parálisis facial, hematoma, seroma, necrosis del colgajo y fístula salivar. Las complicaciones tardías incluyen recurrencias tumorales, entumecimiento facial, alteraciones estéticas y Síndrome de Frey (Taylor, 2003; Guntinas-Lichius, 2006).

Estas complicaciones pueden reducir la calidad de vida del paciente (Hegazy, 2011).

Las lesiones del nervio facial transitorias y permanentes tras la parotidectomía han sido bien documentadas en la literatura (Nichols, 1979; Woods, 1975; Mehle, 1993; Taylor, 2003).

Los porcentajes de parálisis facial transitoria han sido muy variables según la extensión de la cirugía, desde un 10% en cirugías pequeñas a un 70% en cirugías de gran extensión (Mra, 1993; Yamashita, 1993; Giannone, 2008), mientras que la parálisis facial permanente tiene unos porcentajes mucho menores, normalmente por debajo del 5%, según Rodríguez-Bigas (1991).

Los factores de riesgo de parálisis facial, transitoria o permanente, son la edad avanzada, una larga duración de la intervención quirúrgica, un gran volumen de la tumoración extirpada y las reintervenciones quirúrgicas (Guntinas-Lichius, 2006).

La disestesia alrededor del lóbulo de la oreja se desarrolla en dos tercios de los pacientes después de la parotidectomía convencional, pero este déficit sensorial mejora espontáneamente con el tiempo (Linder, 1997).

Debido a que los tumores de las glándulas salivares más frecuentes son las neoplasias benignas, y por lo tanto presentan una larga supervivencia postintervención, tienen una alta frecuencia de complicaciones tardías. Una de estas complicaciones tardías más frecuentes es el Síndrome de Frey (Sanabria, 2011).

El Síndrome de Frey es una de las complicaciones tardías más frecuentes de las parotidectomías, y es la secuela más significativa a los 5 años de la cirugía (Sanabria, 2011).

Las razones por las que las estimaciones de los factores de riesgo para las complicaciones de las parotidectomías son variables y a veces contradictorias, es porque no existe una evaluación homogénea de la función del nervio facial, muchas escalas de clasificación del nervio facial son subjetivas y el pequeño tamaño de muchos estudios no permiten análisis estadísticos poderosos (Dulguerov, 1999).

Según Allison (1993), las complicaciones pueden ser minimizadas o evitadas con un manejo meticuloso y modificaciones específicas de la técnica de parotidectomía convencional.

INTRODUCCIÓN

Para Powell (1983), las complicaciones de las parotidectomías pueden ser desde pequeñas y transitorias a parálisis facial permanente y recurrencia tumoral. El cirujano debería explicar todas las posibles complicaciones al paciente antes de la intervención y tratar estas complicaciones si es necesario cuando ocurren.

I.9 LUCJA FREY



Lucja Frey

Figura 4: Foto de Lucja Frey. Fuente: Grzybowski A 2012.

Lucja Frey nació el 3 de Noviembre de 1889, en Lwow, en la parte del imperio Austro-Húngaro, ahora parte de Rusia. Ella inició su carrera académica estudiando matemáticas en Lwow, en la universidad fundada en 1661. Al parecer se cambió al departamento de filosofía, donde estudió desde 1907 hasta 1913. Cursó el instituto examinándose en matemáticas y ciencias en 1913. Cuatro años

después, en 1917, estudió Medicina en la Universidad de Lwow. Durante la guerra entre Ucrania y Polonia de Noviembre de 1918 a Julio de 1919, Lucja suspendió sus estudios, se hizo ciudadana Polaca y tuvo un hijo, Jakub. Conoció a Kazimierz Orzechowski, un eminente neurólogo polaco, y trabajó en su departamento desde 1921 a 1928 (Moltrecht, 2004). Eso fue facilitado por su cambio a la Universidad de Varsovia donde se tituló en junio de 1923.

Su bibliografía contiene 43 artículos escritos entre 1923 y 1928 sobre múltiples temas neurológicos. Sus trabajos más importantes incluyen documentos como cambios anatómicos en la articulación de Charcot, un caso de aneurisma en el plexo de la médula y los primeros pasos en el aprendizaje de la topografía del cerebro. Ella dedujo de sus estudios patológicos e investigaciones que la Esclerosis Múltiple era más que una simple enfermedad de la mielina, involucrando una degeneración axonal.

En su histórico artículo publicado en 1925, en polaco y en francés, presentó una investigación sistemática de los síntomas y un camino neurológico completo de la sudoración gustatoria, poniendo en perspectiva el relevante rol del nervio auriculotemporal. Ella atribuyó al nervio auriculotemporal la participación en la invasión e irritación de la cicatrización de los tejidos.

Lucja era por entonces una de las primeras mujeres neurólogas académicas en Europa. Volvió a Lwow en 1929 y se casó con un abogado llamado Marek Mordekhai-Meir Gottesman. Tuvieron una hija, Danuta en 1930.

Lucja trabajó en el prestigioso hospital de la Comunidad Religiosa Judía en la calle Rappaporta como neuróloga asesora.

Su vida estaba destinada a la tragedia cuando la persecución nazi a religiosos y académicos se intensificó. Se sabe que Lucja Frey fue asesinada con

INTRODUCCIÓN

todo el personal y pacientes del Hospital (400 personas) en Agosto de 1943 (Moltrecht, 2004). Los datos no evidencian que nadie de su familia sobreviviera a la guerra (O'Neill, 2008).

I.10 SÍNDROME DE FREY O AURÍCULO-TEMPORAL

El Síndrome de Frey, también conocido como Síndrome Auriculotemporal o sudoración gustatoria, es una entidad caracterizada por la brusca aparición de sudoración en las regiones preauricular y/o temporal, acompañado o no de enrojecimiento facial, sensación de calor y dolor minutos después de la masticación e ingestión de alimentos, que producen un fuerte estímulo de la secreción salival (Hunt, 1966).

I.10.1 HISTORIA

La sudoración gustatoria fue descrita por primera vez por el cirujano francés Duphenix en 1757 a raíz de la laceración de una parótida por un accidente de caza. Él creyó lógica pero erróneamente, que el fluido que se desarrollaba en la mejilla era saliva.

Posteriormente fue descrita por Dupuy en 1816, y Baillager en 1853. Éste último atribuyó el síndrome a una obstrucción del conducto de Stenon tras describir 5 casos: dos fístulas salivares, dos abscesos de parótida y una herida de bala, como relata Clayman en 2006.

Rouyer (1859), Botkin (1875), Weber (1897) y New (1922) describieron pacientes con sudoración gustatoria tras drenar abscesos parotídeos, heridas de bala y otras lesiones traumáticas de la región parotídea.

Pero fue la neuróloga polaca Lucja Frey quien en 1923, después de observar una herida de bala infectada en la glándula parótida de un soldado, describió correctamente los síntomas y también reveló la importancia de la inervación autónoma en la piel y en la glándula parótida, y la participación del nervio auriculotemporal en la sudoración gustatoria (Scouteris, 1981; Sedhom, 1997).

Higier (1926) fue el primero en añadir el nombre de “Frey”. Bassoe publicó en 1932 el primer caso de Síndrome de Frey tras parotidectomía y lo llamó Síndrome Auriculotemporal, siendo reconocido por primera vez como secuela de la parotidectomía.

Aunque Lucja Frey no describió el primer caso de hiperemia facial gustatoria y sudoración, mereció darle el nombre al síndrome, no solo por describir el síndrome sino por relacionar la sudoración facial con la estimulación gustatoria alimentaria.

Poco después, en 1927, André Thomas postuló la teoría de la “regeneración aberrante o errónea” como mecanismo fisiopatológico.

Esta teoría fue avanzada por primera vez por Ford y Woodhall en 1938, y posteriormente fue apoyada por Glaister (1958) en un estudio experimental y por Laage-Hellman (1958) en el primer estudio clínico realizado de la incidencia de este síndrome. Glaister (1958) describió el “fenómeno revertido” de la producción

patológica de saliva tras la parotidectomía causado por la mala dirección de las fibras simpáticas en la región del remanente parotídeo.

I.10.2 FISIOPATOLOGÍA

Actualmente la fisiopatología del Síndrome de Frey es desconocida, como sugiere Sultan en 1995.

El nervio auriculotemporal, rama del maxilar inferior, está compuesto de fibras parasimpáticas (que inervan las glándulas salivares), de fibras simpáticas (que inervan los vasos subcutáneos y las glándulas sudoríparas ecrinas de la región temporal y preauricular), y fibras sensitivas (que dan la sensibilidad del trago y la porción ascendente del hélix). Las fibras simpáticas tienen la peculiaridad de ser colinérgicas (como una excepción de la fisiología del sistema simpático).

Por lo tanto, dos tipos de fibras utilizan el mismo neuromediador, permitiendo la regeneración parasimpática indirecta (Laskawi, 1999).

La teoría más ampliamente aceptada, “la regeneración aberrante o errónea”, consiste en que tras la lesión del nervio auriculotemporal, quedan denervadas las vías parasimpáticas destinadas a la glándula parótida y también las simpáticas para los vasos y las glándulas sudoríparas de la piel (Celoria, 1995).

Tras la lesión de las fibras, existe la posibilidad de producirse una regeneración aberrante o errónea, formándose un crecimiento aberrante de las fibras secretomotoras postgangliónicas parasimpáticas de la glándula parótida, que terminan inervando las glándulas sudoríparas de la piel, las cuales están

normalmente inervadas por fibras colinérgicas simpáticas. Ello hace que los estímulos parasimpáticos de salivación den lugar a la secreción de las glándulas sudoríparas y vasodilatación, produciendo sudoración y eritema en las regiones temporal y preauricular. La regeneración errónea entre los nervios simpáticos y parasimpáticos solo es posible si los dos usan acetilcolina como neurotransmisor en esta área, y en este caso se da esta peculiaridad (Boyer, 1949; Morfit, 1961).

André Thomas en 1927, y más adelante Ford y Woodhall en 1938 postularon la teoría de la “regeneración aberrante” de algunas fibras parasimpáticas del nervio auriculotemporal tras la lesión del mismo. Estos autores demostraron un crecimiento anormal de las fibras del nervio auriculotemporal (“regeneración aberrante”) después de cirugías, traumatismos e infecciones, dando una inervación parasimpática a las glándulas ecrinas preauriculares (Wille-Bischofberger, 2007).

La explicación de la patogenia fue apoyada por el trabajo clínico de Laage-Hellman, publicado entre 1957 y 1958. En ese estudio, la estimulación gustatoria se conseguía con múltiples métodos, incluida la succión de trozos de limón, inyecciones intradérmicas locales de acetilcolina, inyección intravenosa de acetil- β -metilcolina y estimulación térmica indirecta. En este ensayo se fotografiaba el número y la distribución de las glándulas sudoríparas activas de la piel facial en el Síndrome de Frey. Sus investigaciones revelaron que el área de piel facial afectada de sudoración gustatoria era gradualmente más grande, indicando la naturaleza progresiva del proceso con el tiempo. Esta progresión es compatible con el diferente tiempo requerido para que la regeneración de las fibras nerviosas llegue a los órganos efectores desde las variables distancias de las terminaciones nerviosas proximales.

INTRODUCCIÓN

Seckel (1983) cree que los brotes axonales en el extremo final de las fibras parasimpáticas cortadas (en el parénquima del tejido parotídeo lesionado) puede estar influenciado por los factores neurotróficos, que son emitidos por los botones distales simpáticos en las glándulas sudoríparas de la piel.

Para Laskawi (1999), es la falta de estructuras guía en el crecimiento de los axones parasimpáticos la que puede producir que las fibras regeneradas lleguen a áreas de la piel, fuera del campo normal inervado por el nervio auriculotemporal.

El proceso de regeneración tarda cierto tiempo, sugiriendo un periodo de latencia de unos 6 a 18 meses, entre la lesión intraoperatoria del nervio auriculotemporal y el inicio del Síndrome de Frey (Rustemeyer, 2008).

Bushara y Park (1994) corroboraron la hipótesis exitosamente, usando toxina botulínica intradérmica para bloquear la neurotransmisión de acetilcolina. Con la inyección de toxina botulínica cedía la hiperhidrosis.

No todas las regiones afectadas por sudoración coinciden con la distribución regional del nervio auriculotemporal. Éste recibe fibras parasimpáticas de las ramas conectadas con el nervio facial e inervan la piel de la región temporal anterior y superior a la oreja a través de las ramas temporales superficiales. Las otras regiones reciben su soporte sensorial a través de las ramas anterior y posterior del nervio auricular mayor y parcialmente a través del nervio occipital menor. En principio, estos nervios pueden servir de guía a través de los cuales las fibras parasimpáticas regeneradas encuentran su camino hacia la piel. Este fenómeno fue descrito por Laage-Hellman en 1957 para los nervios auriculotemporal y auricular mayor. Según Laskawi (1999), también está implicado el nervio occipital menor.

Existen pocos casos descritos en la literatura de Síndrome de Frey después de un traumatismo o cirugía de los troncos simpáticos. En estos casos ocurre a causa de un mecanismo ligeramente diferente, y frecuentemente se afecta todo un lado de la cara y cuello o partes de la extremidad superior (Tankel, 1951).

Un punto frecuentemente discutido en la literatura es la posible existencia de un arco reflejo preformado sugerida por Schiffter en 1968. La conjetura se apoya por el hecho de la existencia de sudoración gustatoria en personas normales, y el grado se supone que depende del nivel de excitación del arco reflejo. Esta teoría excluye la relación del sistema parasimpático tras la parotidectomía y sugiere como causa de Síndrome de Frey una eferencia exclusivamente simpática del arco reflejo preformado. El modelo deja abierto unas cuantas preguntas anatómicas sobre el control gustatorio. Se supone que la acetilcolina es secretada en grandes cantidades en el remanente parotídeo tras la cirugía (List, 1938; Langerskiöld, 1946) y consecuentemente estimula las glándulas sudoríparas denervadas y supersensibles.

Según Laskawi (1999), la explicación del Síndrome de Frey según el “arco reflejo preformado” no es válida, porque deja el contacto del neurotransmisor con el efector al azar, por lo que implica difusión simple.

Como modelo puede ayudar a explicar por qué el Síndrome de Frey se desarrolla después de lesiones del Sistema Nervioso Central y la naturaleza de los cambios involucrados, por ejemplo, en encefalitis (Haxton, 1948). En este contexto, un desplazamiento del umbral del “arco reflejo” puede jugar un papel.

Otros hipotéticos mecanismos del sistema nervioso central pueden ser la formación de nuevas conexiones entre los dos sistemas funcionales, el

INTRODUCCIÓN

termorregulador y el gustatorio, durante la regeneración, con la inducción de los procesos de plasticidad en los centros cerebrales tras lesiones periféricas, por ejemplo, tras parotidectomías.

Los hallazgos encontrados en el estudio del sistema motor de Toldi (1996) y Laskawi (1996 y 1997) demuestran cambios corticales, por ejemplo, tras el daño del nervio facial.

I.10.3 CLÍNICA

Los síntomas más frecuentes en porcentaje son: sudoración gustatoria en el 80%, eritema de la piel en el 40% y aumento objetivo de la temperatura de la piel en el 20% (Haddock, 1994; Rustemeyer, 2008).

El 40% de los pacientes sintomáticos tienen dos o más síntomas (Linder, 1997).

La mayoría de los pacientes indican la independencia de la sudoración respecto al sabor de la comida. Las declaraciones más frecuentes en relación a la consistencia de los alimentos, es que la comida dura provoca sudoración. Esto confirma que el componente masticación parece jugar el mayor rol como activador. Los helados o bebidas difícilmente activan el síndrome en los pacientes (Uprus, 1934; Freedberg, 1948).

Algunos pacientes sufren situaciones sociales embarazosas e incluso incapacidades sociales por la sudoración cuando comen, especialmente los pacientes que usan maquillaje. Éstos evitan comer en restaurantes, orientan

cuidadosamente la mejilla afecta fuera de la visión del resto de personas, y siempre tienen la servilleta en la mano (Hartl, 2008).

La angustia de los pacientes se correlaciona con la severidad objetiva de la sudoración (O'Neill, 2008).

La intensidad de la hiperhidrosis no es directamente proporcional a la extensión de la superficie afectada, por lo que hay pacientes con intensa sintomatología secundaria al síndrome que afecta a un área pequeña o moderada en extensión. Es probable que la causa sea porque existe una gran cantidad de terminaciones nerviosas aberrantes en zonas pequeñas, lo que produce una alta sudoración durante la masticación (Luna-Ortiz, 2004).

Laskawi (1999) converge en esta idea, declarando que el tamaño del área de afectación varía ampliamente, pero incluso en áreas relativamente pequeñas y circunscritas causan discomfort. Según él, ni el tamaño del área afectada ni la cantidad de sudoración producida parecen determinar el grado de sufrimiento y el componente subjetivo es un factor determinante.

La región afectada es frecuentemente la correspondiente a la región preauricular, pero en el estudio realizado por Guntinas-Lichinus en 2006, se muestra que puede producirse en cualquiera de las otras 5 regiones en las que el autor divide el área. Así, las seis regiones que propone el autor para el estudio corresponderían a las siguientes: la región I y VI corresponden al área inervada por el nervio auriculotemporal, regiones II, III y IV corresponden al nervio auricular mayor y la región V correspondería a ramas nerviosas occipitales (**Figura 5**).

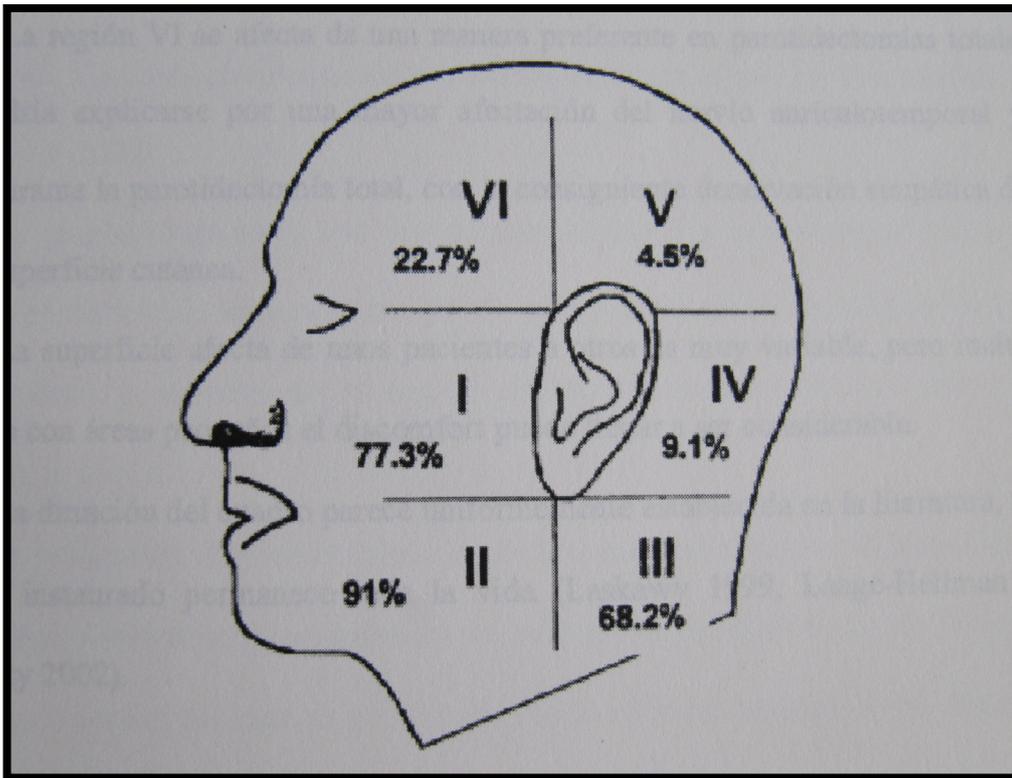


Figura 5: Esquema de regiones cutáneas afectadas por el Síndrome de Frey.

Fuente: Laskawy et al 1999.

No todas las regiones afectadas por el sudor coinciden con el territorio inervado por el nervio auriculotemporal. Este nervio recibe sus fibras parasimpáticas, como ya hemos descrito, por anastomosis con ramas del nervio facial, e inerva la piel por delante y por encima del pabellón auditivo (áreas I y VI). El resto de áreas (II a V) reciben su inervación sensitiva a través de las ramas anteriores y posteriores del nervio auricular mayor y parcialmente a través del nervio occipital para la zona dorsal del área V. En principio estos nervios podrían servir como estructuras guía a lo largo de las cuales las fibras parasimpáticas en regeneración encontrarían su camino hacia la piel. Este fenómeno fue descrito por Laage-Hellman (1957).

El mecanismo por el cual se produce la denervación de la zona de piel inervada por el nervio occipital es desconocido, porque este nervio no se ve dañado en la parotidectomía.

La región VI se afecta de una manera preferente en parotidectomías totales, lo cual podría explicarse por una mayor afectación del nervio auriculotemporal y sus ramas durante la parotidectomía total, con la consiguiente denervación simpática de una mayor superficie cutánea.

Desafortunadamente, no existe un cuestionario estandarizado disponible para objetivar la calidad de vida de los pacientes que sufren Síndrome de Frey.

Nitzan en 2004 llevó a cabo un estudio de calidad de vida en pacientes sometidos a parotidectomía para definir la morbilidad y su impacto en la calidad de vida. En su cuestionario, la puntuación media por efectos locales era de 77 (escala 0-100). La importancia de la calidad de vida total fue del 2,7 en una escala del 1 al 5.

Hays en 1978, determinó la severidad del Síndrome de Frey por la frecuencia de secarse la cara: más o menos de 3 veces por comida.

Ahmed y Kohle en 1999, incluyeron también la incidencia de la sudoración (ocasional-cada comida) y la incomodidad social en las comidas.

Beerens y Snow en 2002 introdujeron la tarjeta de cuestionario de Frey para que el paciente respondiese a la pregunta: "Ha sufrido sudoración molesta o transpiración de la mejilla durante las comidas en las últimas dos semanas?".

INTRODUCCIÓN

Luna-Ortiz en 2004 propuso un sistema de gradación para determinar la severidad del Síndrome de Frey. Las variables utilizadas fueron la percepción clínica de la sintomatología por el paciente, la extensión del área afectada, la intensidad y el olor del sudor. De acuerdo con este sistema, el 43% de los pacientes son clasificados como leves y el 57% como severos.

May y McGuirt publicaron en 1989 que el 48% de sus 61 pacientes tenían síntomas subjetivos del Síndrome de Frey y que, de éstos, el 23% tenían síntomas que les producían importante preocupación y molestia.

La aparición del síndrome puede ser desde unos días después de la afectación del nervio hasta años después (O'Neill, 2008), con un promedio de un período comprendido entre los 3 y 12 meses, hallándose entre los 6 y 9 meses el tiempo de aparición más común (Scouteris, 1981).

En un estudio de Bremerich en 2001, el Síndrome de Frey fue diagnosticado tras parotidectomía en 372 pacientes, el 52% dentro de los 12 primeros meses y dentro de los 24 meses posteriores en el 83%. El 17% restante se diagnosticó después de los 24 meses.

Se han visto periodos de latencia de más de 8 años, Malatskey (2002) con una paciente parotidectomizada hacía 8 años, y Young (1956) tras una excisión submandibular hacía 8 años, incluso hasta 14 años según Wenzel (2004) y 17 años después de la cirugía según Ronald (1967).

Una vez instaurado, permanece toda la vida, según Laage-Hellman (1957) y Laskawi (1999). Aunque según Pansino (1971), aproximadamente el 5% de los

pacientes pueden presentar una regresión espontánea con desaparición de los síntomas.

I.10.4 INCIDENCIA

La incidencia del Síndrome de Frey es muy variable, del 2 al 98%, dependiendo de la minuciosidad con la que se busquen los síntomas, de los criterios diagnósticos y el tiempo de intervalo desde la cirugía (Tugnoli, 2002; Bachmann, 2005).

Rustemeyer (2008) puntualizó que la variabilidad en la incidencia de Síndrome de Frey después de las parotidectomías puede estar relacionada con los diferentes tipos de diseño de los estudios (prospectivos y retrospectivos), con la longitud del seguimiento postintervención o con diferentes criterios diagnósticos (quejas subjetivas o test de Minor positivo, o test unilateral vs bilateral).

Por lo tanto la comparación de resultados es muy difícil (Owen, 1989; Tiago, 2003).

Los resultados de Kaplan (1993), con una incidencia del 50% de síntomas clínicos en un estudio retrospectivo de hasta los 12 meses de seguimiento, difieren en comparación con el estudio retrospectivo de Ross (1970). Éste último obtuvo una incidencia del 2,6% a los 12 meses de seguimiento.

En un estudio retrospectivo, Farrel (1991) obtuvo una incidencia del 42,8% usando el test de Minor y solo del 14,3% considerando los síntomas clínicos a los 18 meses de la parotidectomía.

INTRODUCCIÓN

Existe una alta incidencia subclínica de sudoración gustatoria, dada la aparente diferencia entre la mayoría de pacientes que tienen un test positivo (90-96%), los que admiten los síntomas si se les pregunta (30-50%) y los que se quejan de los síntomas sin preguntarles (10%) (Ertc, 1989).

Los estudios de Laage-Hellman en 1957 representan los primeros análisis de la incidencia de este síndrome. En su estudio de 123 pacientes usó el test de Minor para determinar la incidencia objetiva, siendo ésta cerca del 100%. Este porcentaje ha sido difícil de reproducir en estudios posteriores. No obstante, el promedio general es del 86% cuando se utiliza el test de Minor objetivamente y del 38% para la presencia subjetiva de Síndrome de Frey (síntomas clínicos).

El 10% de los pacientes informan que tienen síntomas incapacitantes. (Nesathurai, 1996).

Usando el test de Minor, Linder (1997) tuvo una incidencia del 38% a los 3 meses y del 96% a los 12 meses de su estudio prospectivo. En el mismo estudio, no se vieron síntomas clínicos antes de los 3 meses, y, después de los 12 meses los síntomas clínicos aumentaron al 43%.

El más alto porcentaje de pacientes sintomáticos en los grupos prospectivos es debido obviamente a su conocimiento del posible desarrollo del Síndrome de Frey y su observación cuidadosa de su piel facial. Las evaluaciones retrospectivas revelan una más baja incidencia del 22%, según Linder (1997).

Un largo seguimiento permite darse cuenta que el síndrome aflige a la mayoría de pacientes tras parotidectomía (Kim, 2010).

I.10.5 ETIOLOGÍA

Este síndrome puede aparecer a consecuencia de heridas accidentales (traumatismos sobre la glándula parótida), y quirúrgicas (parotidectomías, submaxilectomías, disecciones radicales de cuello, endarterectomías carotídeas, abordajes quirúrgicos de la mandíbula como intervenciones en la articulación temporomandibular o cirugía ortognática), por parotiditis supuradas, tras fracturas severas de la articulación temporomandibular, por infecciones por Herpes Zoster, traumatismos obstétricos con fórceps (por presión directa al nervio auriculotemporal, pudiendo lesionarlo y originar un Síndrome de Frey uni o bilateral), en asociación con enfermedades del Sistema Nervioso Central como la siringomielia, encefalitis, epilepsia, en cirugía de meningiomas del ángulo cerebelopontino o en neuropatía autonómica por Diabetes Mellitus (Mienlke, 1984; Johns, 1986; Goodman, 1986; Mealey, 1994; Mellor, 1996; Santa Cruz Ruiz, 2005).

La causa más frecuente y ampliamente estudiada han sido las parotidectomías (Langdon, 1984; Gordon, 1976; Gavrić, 1991), pudiendo presentarse entre un 50 a un 60% de los paciente sometidos a parotidectomías, según O'Neill en 2008.

También se ha descrito sin historia de antecedentes de lesión (Forbes, 1963; Clayman, 2006).

Como caso aislado se ha descrito la aparición de Síndrome de Frey tras quimioterapia con Cisplatino por un teratoma testicular (Beale, 1998).

INTRODUCCIÓN

Luna-Ortiz (2004) observa que otra forma de aparición del Síndrome de Frey es en el tratamiento con radioterapia en la zona de la parótida por tumoraciones malignas. Aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron radioterapia en su estudio desarrollaron Síndrome de Frey, a pesar de que la radioterapia fue una forma de tratamiento del síndrome unas décadas atrás. Por lo tanto, este síndrome no puede ser excluido en pacientes que han recibido radioterapia externa. No obstante, hay autores que defienden que reduce significativamente la sudoración gustatoria, como Shemen en 1995 y Linder en 1997. Efectiva o no, la prevención del Síndrome de Frey no justifica la indicación de radioterapia por los efectos secundarios (de Bree, 2007).

El Síndrome de Frey puede ocurrir en la extirpación de nódulos linfáticos cervicales (Langenskiöld, 1946) y en la disección cervical en un 10% (Spiro, 1967; Myers, 1970). Esto puede ser explicado por las fibras parasimpáticas pregangliónicas que se dirigen a la glándula submaxilar o fibras parasimpáticas postgangliónicas, que son dañadas y mal dirigidas por la inervación de las glándulas sudoríparas del cuello. Se supone que la lesión ocurre en el ganglio submandibular, que es manipulado durante la disección del nervio lingual (Laskawi, 1999).

Para Clayman en 2006, el síndrome ocurre más frecuentemente después de parotidectomías superficiales y después de la incisión y drenaje de los abscesos de parótida.

Los estudios de Hüttenbrink (1986) y Laccourreye (1993) señalan que la severidad del Síndrome de Frey se relaciona con el área de la cara afectada y con la extensión de la parotidectomía, superficial o total.

De Ru (2007) cree que el Síndrome de Frey es más frecuente en las parotidectomías totales y en reintervenciones de parótida. Y para Casler (1991) y Küttner (2001), existe una correlación entre la frecuencia del Síndrome de Frey y lobectomías laterales muy extensas y colgajos de piel finos.

La técnica quirúrgica empleada puede estar asociada con un número de complicaciones como hematoma, fístula salivar, hipoestesia del nervio facial y los secundarios al nervio auriculotemporal, una rama del nervio glossofaríngeo y responsable de la inervación de la parótida y la inervación simpática de las glándulas sudoríparas faciales. La relación del Síndrome de Frey con los diferentes tipos de cirugía puede ser por las complicaciones que pueden tener (Santos, 2006).

Cuando se realiza enucleación en los tumores de parótida, al ser una cirugía mínimamente invasiva, se reduciría el riesgo de padecer Síndrome de Frey (Sood, 1998).

No obstante, cualquier abordaje de la glándula parótida donde exista una lesión del tejido glandular y, consecuentemente una lesión de la inervación, puede causar Síndrome de Frey cuando se produzca la regeneración de los nervios dañados (Taylor, 2000).

Luna-Ortiz (2004) concluyó que no hay diferencia en el Síndrome de Frey en pacientes sometidos a parotidectomía total o superficial, probablemente porque las técnicas quirúrgicas son muy similares y por lo tanto el grado de tejido disecado no varía mucho entre las dos cirugías.

Linder (1997), Neumann (2010) y Singh (2011) sugieren que el tamaño y el tipo histológico del tumor, el grosor del colgajo de piel, la edad y sexo, la extensión

INTRODUCCIÓN

de la exéresis de tejido glandular y la técnica quirúrgica no influyen en la aparición del Síndrome de Frey.

En el estudio retrospectivo de Linder (1997) se observó un aumento de los pacientes sintomáticos tras múltiples cirugías. Las cirugías repetidas incrementan el porcentaje de pacientes sintomáticos del 18 al 34%.

I.10.6 DIAGNÓSTICO

El Síndrome de Frey tiene un diagnóstico clínico, con la aparición de sensación de calor, sudoración, enrojecimiento cutáneo y dolor en la zona preauricular en el momento de la masticación (Malatskey, 2002; Neumann, 2011).

El más temprano procedimiento diagnóstico complementario fue propuesto en 1927 por el médico ruso Viktor Minor (1928).

El test de Minor del yodo-almidón está considerado la técnica de referencia para detectar objetivamente el Síndrome de Frey. Es una técnica fácil, segura, rápida y barata, permitiendo una confirmación visual del Síndrome de Frey evaluando la extensión cutánea afectada (Wada, 1948; Sato, 1988; Eisele, 1992; Isogai, 1996; Pérez, 2010).

Su realización se lleva a cabo, en mujeres sin maquillaje y en hombres debidamente rasurados, en el lado donde se ha realizado la parotidectomía. Se coloca al paciente en el sillón de exploración en ángulo de 45º durante unos minutos en reposo en una habitación con aire acondicionado, tras secar la piel con una gasa, con el fin de evitar falsos positivos por la sudoración. Primeramente la solución de yodo es usada para pintar las regiones preauricular, infraauricular y

temporal. La solución está compuesta de 3 mg de iodo, 20 mg de aceite de ricino y 200 ml de alcohol al 95%. Tras dejar secar durante unos 2 minutos, todas las áreas son espolvoreadas con polvo de almidón de patata. Posteriormente se realiza un estímulo oral, preferiblemente ácido, por ejemplo caramelos o frutos cítricos, para una máxima evocación. La región afectada cambia el color del polvo de blanco a púrpura en 30 segundos, por la acción del sudor. Esta región puede ser marcada y fotografiada después de un período de 10 minutos. La presencia del polvo color púrpura es considerada un resultado positivo y la extensión exacta de la coloración se mide con una plantilla de acetato estandarizada que cuantifica la superficie en cm^2 .

Un posible defecto del test de Minor se encuentra en la evaluación de los pacientes con pelo abundante, en los cuales la hiperhidrosis es difícil de registrar debido a la escasa penetración del almidón en la región temporal, no permitiendo al médico el acceso de la exacta extensión del área afectada (Luna-Ortiz, 2004).

Además, no hay una información exacta estandarizada sobre la técnica o la proporción de tasa de falsos positivos y negativos, y no cuantifica o mide de forma precisa la severidad del síndrome (Shuman, 2010).

Todos los pacientes con presencia subjetiva de Síndrome de Frey tienen un test de Minor positivo. No obstante, el 27% de los pacientes con el test de Minor positivo no tienen síntomas subjetivos (Taylor, 2003).

El test de Minor ha revelado objetivamente que la mayoría de los pacientes que han sido sometidos a parotidectomía presentan algún signo de sudoración gustatoria (Laage-Hellman, 1958; Casler, 1991; O'Neill, 2008).

INTRODUCCIÓN

En el estudio de Santos (2006), se obtuvo una correlación del 100% entre las quejas clínicas del Síndrome de Frey y el diagnóstico con el test de Minor, proporcionando validez a la entrevista en la rutina postoperatoria de las parotidectomías para su diagnóstico.

La mayoría de los pacientes están sintomáticos a los 9 meses, mientras que el área total de sudoración masticatoria se incrementa hasta los 12 meses postintervención (Linder, 1997).

Otro método diagnóstico, descrito por Isogai en 1996, es la “Termografía Médica”. Con ésta técnica el reflejo vasodilatador glossofaríngeo facial del Síndrome de Frey se ha visto como un punto caliente, señalando claramente una respuesta bifásica en la sudoración gustatoria. La sudoración gustatoria inducida cuando se estimula la producción de saliva es vista como una mancha fría. A causa de que las glándulas sudoríparas y los vasos sanguíneos de la cara son de alguna forma reinervados por el sistema nervioso parasimpático, la distribución de los cambios vasculares corresponden a la distribución de las glándulas sudoríparas afectadas.

En el test de “Termografía Médica”, la severidad de los síntomas corresponde directamente a los cambios de temperatura. No obstante, la monitorización fisiológica de los cambios dinámicos en la actividad de las glándulas sudoríparas no se puede medir. Además, el análisis cuantitativo entre los cambios isotérmicos y la actividad de las glándulas sudoríparas es considerado esencial.

La limitación de este test es la falta de los datos cuantitativos en el gradiente de severidad de la sudoración facial. Además del estudio, se necesita relacionar la

severidad subjetiva de los síntomas con los hallazgos termográficos para evaluar el Síndrome de Frey.

Este método diagnóstico es no invasivo, no es tóxico y no causa discomfort al paciente. Los hallazgos son reproducibles y se puede preformar un gradiente cualitativo de severidad de sudoración gustatoria, según Isogai (1997).

Otras herramientas diagnósticas propuestas, pero que no han tenido éxito, han sido un método biosensor de electrodos enzimáticos, capaces de detectar lactato en piel intacta después de un estímulo (Laccourreya, 1993), y un análisis de histograma de la imagen por ordenador, que consiste en tomar imágenes de la piel del paciente y que son analizadas por ordenador (Dulguerov, 2000).

Otro método diagnóstico utilizado por Zhao en 2008 son las preguntas telefónicas realizadas a los pacientes. Algunas de ellas son el inicio de los síntomas tras la intervención quirúrgica, el tipo de síntomas y su duración, y otras complicaciones que han podido tener tras la cirugía de parótida.

Según Shuman (2010), la utilización de cuestionarios respondidos por los pacientes podría ser el mejor método diagnóstico del Síndrome de Frey. No obstante, no existe un cuestionario estandarizado, reconocido globalmente, ni ningún otro instrumento ideal diseñado para evaluar el impacto del Síndrome de Frey sobre la calidad de vida de los pacientes.

Algunos estudios analizan la incidencia del Síndrome de Frey basados en quejas subjetivas, mientras que otros usan los métodos más objetivos.

INTRODUCCIÓN

Considerando predominantemente relevantes a los pacientes, es correcto pensar que la incidencia real tendría que estar basada en los síntomas percibidos por los pacientes, porque son estos casos los que realmente necesitan tratamiento específico (Sanabria, 2011).

La **severidad** del Síndrome de Frey puede ser puntuada usando la Clasificación de Luna-Ortiz (2004): Leve (puntuación total de 1-3) o severa (puntuación total igual o mayor de 4) en base a la evaluación de manifestaciones subjetivas (manifestaciones clínicas, sudoración focal excesiva y sudor con olor desagradable) y objetivas (la extensión del área afectada por el Test Minor (1 punto si 0,1-2cm, 2 puntos si 2,1-4 cm, 3 puntos si más de 4 cm). Este sistema puede ser una herramienta útil para definir con más precisión las indicaciones de tratamiento y para evaluar los resultados de los métodos terapéuticos de acuerdo con la severidad de los síntomas.

I.10.7 TRATAMIENTO

El tratamiento del Síndrome de Frey es necesario en el 10 al 15% de los pacientes afectados (Marshall, 2003; Guntinas-Lichius, 2006).

Estos pacientes suponen un reto terapéutico, ya que no existe un tratamiento definitivo (Clayman, 2006; O'Neill, 2008)

Se han descrito múltiples tratamientos en la literatura. A continuación se relatan algunos de ellos.

1. El **tratamiento farmacológico** incluye:

a) cremas anticolinérgicas tópicas como la escopolamina al 3% (Laage-Hellman, 1958), glicopirolato al 2% (May, 1989) o metilsulfato difemanilo (Laccourreye, 1990), o cremas antihistamínicas como el clorhidrio de aluminio al 20% (Black MJ, 1990). Estas cremas tienen que ser aplicadas en la mejilla antes de las comidas. Fueron aplicadas en los años 90 obteniéndose alivio parcial del Síndrome de Frey, pero tienden a perder su potencia como tolerancia (Nesathurai, 1996; Kreyden, 2004; Alonso, 2008). Además, los pacientes frecuentemente se quejaban de visión borrosa, boca seca y retención urinaria (Williams, 1961; Hays, 1978; Bremerich, 2001).

b) Drysol es un preparado a base de clorhidrato de aluminio y alcohol etílico anhidrico. Se aplica en el área afectada y da protección durante algunos días (Dunaway, 1996). Según Schmelzer (1992), se obtuvo un éxito temporal, pero la irritación de la piel por la formación de ácido limitó su uso. Según Linder (1997), las aplicaciones diarias producían algunos efectos que hacían que todos los pacientes abandonaran el tratamiento y prefirieran continuar con los síntomas.

c) La Atropina fue usada como un agente para tratar la sudoración gustatoria (Bednarek, 1976; Taddeo, 1978), pero ésta no alivia la sudoración asociada porque el mecanismo no está mediado por una respuesta colinérgica (O'Neill, 2008).

INTRODUCCIÓN

2. La **infiltración perineural del ganglio ótico, ganglio cervical superior, nervio auriculotemporal o plexo timpánico**, normalmente con alcoholización directa intraneural, en algunos casos puede ser exitosa, pero estos tratamientos son muy agresivos y pueden tener efectos secundarios como sordera, traumatismo del plexo braquial, punción del esófago o tráquea, o perforación timpánica (Sadner, 1996; Bozzetti, 1999).
3. La **radioterapia** en el área cutánea afecta se ha visto que es efectiva como tratamiento, pero la dosificación requerida puede producir cáncer y contraindica el enfoque del tratamiento sólo para estos síntomas, por lo que cayó en deshuso (Bednarek, 1976; Scouteris, 1981; Casler, 1991).
4. Las **técnicas quirúrgicas descritas para interrumpir los nervios aberrantes parasimpáticos secretomotores**, como la **sección del nervio de Jacobson**, la **sección del plexo timpánico**, la **extirpación del nervio auriculotemporal o la extirpación parcial o neurectomía timpánica**, en la cual se hace una incisión preauricular por encima del trago, entre el conducto auditivo externo y el cóndilo articular. Estas técnicas obtienen resultados estables y un éxito de hasta el 80%, pero son excesivamente agresivas en relación con la magnitud del problema y pertenecen al pasado (Gardner, 1956; Golding-Wood, 1960; Blumenfield, 1967). Según Linder (1997), para síntomas severos se puede realizar una neurectomía transcanalicular del plexo timpánico en el oído medio, que puede ser bajo anestesia local. Es importante que todas las fibras nerviosas sean seccionadas durante la operación, ya que las fibras anastomóticas entre el nervio de la cuerda timpánica y el

ganglio ótico se ha postulado que tienen un rol en la etiología de síntomas residuales. En pacientes con un alto riesgo de recurrencia de tumor, una neurectomía del plexo timpánico simultánea puede ser la mejor opción profiláctica.

5. La **iontoforesis** es la introducción de una sustancia ionizada en la piel sana en aplicación directa con corriente continua. Ha sido utilizada en el pasado como un tratamiento simple y costo-efectivo para áreas focales. El mecanismo exacto por el que mejora la sudoración no se conoce, se creía que era debido a conexión a través de los poros con el efecto revertido por la cinta de celofán que recubre la piel y vuelve las glándulas sudoríparas euhdróticas (Bouman, 1952; Grice, 1972).

6. La **inyección intradérmica de toxina botulínica** en las zonas afectas por el Síndrome de Frey es una alternativa no quirúrgica que ha tenido buenos resultados y una evolución satisfactoria, observándose una ausencia de sudoración asociada al síndrome en las áreas afectadas. Esta técnica ha demostrado ser segura, bien tolerada y efectiva para el tratamiento del síndrome, pero tiene el inconveniente de que ha de repetirse de forma periódica a los 6-8 meses, con un alto coste a la larga (Cohen, 2000; Nolte, 2004; Arad, 2004; Ferraro, 2005; Capaccio, 2008; Park, 2009). Fue usada por primera vez en el Síndrome de Frey por Drobik y Laskawi en 1995, siendo una alternativa a los tratamientos locales tópicos ineficaces y molestos como la escopolamina hidrobromida 3%, el Clorhidrato de aluminio al 1% y la solución roll-on de glicopirolato al 1%. La toxina botulínica utilizada es la tipo A, que es muy efectiva, pero el período de eficacia es sólo de 17 meses y el resultado es incierto (Laccourreya, 1999; Arad-Cohen, 2000; Ye, 2008).

INTRODUCCIÓN

Sus efectos secundarios asociados más frecuentes son boca seca, disfagia y disfunciones visuales parasimpáticas (Wan, 2005). Esta toxina consiste en una cadena ligera y una cadena pesada. La cadena pesada actúa uniéndose con las sinapsis periféricas y la cadena ligera permite la proteólisis de una de las tres proteínas SNARE (Snap25, Vamp, syntaxin) (Morris, 2001). Los efectos en la sudoración gustatoria duran una media de 17,3 meses (Laskawi, 1998). Se utilizan 20-50 unidades/ml en cada dosis y el alivio de los síntomas se nota entre los 2 días y 2 semanas tras a la infiltración. Los síntomas recurrentes se pueden tratar con toxina botulínica tipo B, que se distingue de la tipo A solo por ser antigénica, tener un inicio más rápido, una mejor difusión y una duración disminuida (O'Neill, 2008). Puede haber problemas ocasionales con este tratamiento, como dolor en el sitio de la inyección, ligera debilidad temporal parcial del labio superior, caída del párpado paresia del masetero, ectropion, o diplopia (Laccourreye, 1998).

Muchos pacientes perciben el Síndrome de Frey como una secuela con alteraciones sociales, y los muchos estudios que utilizan varios métodos para tratarlo o prevenirlo, son la evidencia de que muchos pacientes requieren tratamiento (Koch, 2010).

En muchos casos, los síntomas no son suficientemente severos para como para necesitar cirugía y los pacientes se conforman con una explicación de la condición para tranquilizarse (Dunaway, 1996; Moulton-Barrett, 1996; de Bree, 2007).

En la práctica clínica, es decisiva la pregunta de si el paciente realmente sufre síntomas de Síndrome de Frey, y solo en esos casos la terapia debe ser considerada (Rustemeyer, 2008; Shuman, 2010).

Por otra parte, aunque se han propuesto muchos tratamientos, no hay un tratamiento de elección para el Síndrome de Frey postparotidectomía, como citan de Bree (2007), Torretta (2011, a) y Singh (2011). Esto indica que su efectividad es cuestionable.

Los tratamientos locales solo dan resultados transitorios (de Bree, 2007), y los tratamientos quirúrgicos más invasivos, como la sección del nervio de Jacobson, la sección del plexo timpánico o la extirpación del nervio auriculotemporal, no se utilizan por el riesgo de lesión del nervio facial (Govindaraj, 2001).

I.10.8 PREVENCIÓN

En el momento actual resulta muy difícil prever qué pacientes a los que se les ha realizado una parotidectomía serán sintomáticos, y de ellos, cuales estarán marcadamente afectados. Por lo tanto, es difícil de decidir si las prevenciones quirúrgicas son necesarias (Filho, 2004).

Laage-Hellman (1958) concluye que el Síndrome de Frey es una secuela inevitable de las parotidectomías, no obstante, puede no ser sintomático en todos los pacientes.

Realizar un procedimiento preventivo en todos los casos, implica que podemos sobretratar a un gran número de pacientes (Luna-Ortiz, 2004), pero

INTRODUCCIÓN

según Malatskey (2002), una selección de pacientes se pueden beneficiar de procedimientos quirúrgicos preventivos.

A causa de la dificultad que tenemos para eliminar los síntomas, por la limitación en la eficacia de los tratamientos médicos y quirúrgicos en los pacientes con el síndrome establecido, el énfasis se ha desplazado a los procedimientos profilácticos que protegen contra el futuro desarrollo del Síndrome de Frey (Govindaraj, 2001).

Para Arden (2011), las nuevas técnicas de prevención han suplantado la necesidad de cirugías secundarias y muchos cirujanos han cambiado su método quirúrgico para evitar el Síndrome de Frey.

El principal método descrito para la prevención de este síndrome tras la intervención de parótida es la interposición de algún tipo de material de barrera entre las glándulas sudoríparas de la piel y las fibras parasimpáticas del nervio auriculotemporal, para intentar realizar un bloqueo mecánico de la regeneración nerviosa hacia dichas glándulas (Sui, 1984; Vyrupev, 2005).

Estos materiales de barrera se colocan entre el tejido celular subcutáneo y el lecho parotídeo, basándose en la presunta reinervación aberrante de las fibras parasimpáticas y su sinapsis en los vasos cutáneos y las glándulas sudoríparas suprayacentes (Kornblut, 1991). No obstante, no está claro que una barrera entre la glándula parótida y la piel pueda inhibir o solo retrasar la reinervación aberrante de la piel por fibras nerviosas parasimpáticas (Sanabria, 2011).

Los tejidos más utilizados han sido:

a. El **colgajo de músculo Esternocleidomastoideo (ECM) pediculado** fue propuesto por Jost en 1968 y Kornblut en 1974. El colgajo de ECM asociado a incisión de lifting fue descrita por primera vez por Appiani (1984) y el colgajo de espesor parcial de músculo esternocleidomastoideo con base superior o inferior y mono o bipediculado ha sido descrito por Bugis (1990) y utilizado posteriormente por Rubinstein (1999) Kierner (2001) y Jason (2006).

Muchos estudios presentan una incidencia del Síndrome de Frey que no mejora con el colgajo de ECM (Kornblut, 1974; Huber, 1994; Gooden, 2001; Kerawala, 2002; Guntinas-Lichius, 2006). La causa puede ser por una suficiente atrofia del músculo que permita el paso de las fibras a través de los fascículos hacia la piel, o sustancias neurotróficas que contribuyan a este fenómeno (Gooden, 2001).

El colgajo de ECM puede no ser preventivo si el músculo no crea una barrera completa o si se atrofia antes de la finalización del proceso de regeneración neural (Curry, 2009).

Según Gooden (2001), el porcentaje total de complicaciones descritas en la realización del colgajo de ECM es del 11% y los resultados de un estudio sugieren que la reconstrucción con ECM no altera la incidencia de Síndrome de Frey y no mejora significativamente las alteraciones del contorno facial. Kornblut (1977) no recomienda el colgajo de ECM, ya que en el 95% de su muestra persistió la sudoración gustatoria, mientras que otros autores defienden que sí mejora la incidencia y lo

INTRODUCCIÓN

usan habitualmente (Timosca, 1994; Kim, 1999; Filho, 2004; Fee, 2004; Clayman, 2006; Dong, 2013).

Casler (1991) encontró estadísticamente significativa la reducción de la incidencia del Síndrome de Frey, pero tiene riesgos como la lesión del nervio espinal. Según Bianchi (2011), tiene efectos significativos en el resultado estético final, aunque la diferencia en el resultado estético no tiene diferencias significativas entre el colgajo de ECM y el de SMAS.

Para Filho (2004), las ventajas del colgajo de ECM son que se puede obtener sin incisiones adicionales y el grosor es capaz de mejorar el contorno facial, y para Sanabria (2011), el uso del colgajo de ECM tiene ventajas sobre el SMAS (Sistema Musculoaponeurótico Superficial), como el potencial de disminución del defecto cosmético, menos riesgo de lesión y necrosis de la piel durante la obtención del colgajo, la capacidad de obtención de un gran, ancho y largo tejido muscular y la facilidad de diseño del colgajo y del eje de rotación del colgajo.

Liu (2011) sugiere que el colgajo de ECM tiene un volumen suficiente para reconstruir grandes defectos después de parotidectomías totales, se puede obtener fácilmente ya que se localiza cerca al campo quirúrgico y la atrofia del músculo estriado de ECM no manifiesta una pérdida de volumen. Sin embargo Ye (2008) concluye que el colgajo de ECM no es suficiente para cubrir toda la superficie completamente.

b. Jost (2000) propuso un procedimiento de **desplazamiento del vientre posterior del músculo digástrico, un colgajo con pedículo superior de esternocleidomastoideo y una doble capa de colgajos libres de fascia superficial y profunda de músculo temporal**. Este

procedimiento parece complicado y la intervención es más larga, pero es igual de exitosa en la prevención del Síndrome de Frey que el colgajo de ECM.

c. El **colgajo rotacional de fascia temporal** fue propuesto por Zaoli en 1989. Algunos autores como Ahmed y Kolhe (1999), y MacKinnot y Lovie (1999) encontraron una más baja incidencia de Síndrome de Frey con este colgajo y un menor defecto de volumen, pero alarga la incisión. El colgajo temporoparietal requiere una amplia disección del área temporal, incluyendo una extensión de la incisión y un alto riesgo de daño de la rama frontal del nervio facial (Sultan, 1995; Kim, 1999).

d. El colgajo de **fascia temporoparietal**, también se ha usado para la prevención del Síndrome de Frey, fue usado por primera vez para la prevención del Síndrome de Frey por Fox y Edgerton en 1976, como un componente de un colgajo que incluye músculo temporal. Un año después, Tegtmeier y Gooding usaron la fascia temporoparietal para reconstrucción. Desde entonces es un método frecuente de reconstrucción de defectos de la órbita, oreja y mejilla (Avelar, 1981). El colgajo, vascularizado por los vasos temporales superficiales, puede ser también un colgajo libre. Las ventajas del colgajo son que es ancho, con vascularización consistente, fácil de obtener y la cicatriz de la zona donante no es visible, ya que se disimula con el pelo de la zona temporal. El potencial riesgo de lesión de la rama frontal del nervio facial puede ser evitado buscándolo en su trayecto a 0,5 cm por debajo del trago y 1,5 cm por encima de la cola de la ceja (Sultan, 1995). Ahmed (1999) cree que su uso previene el Síndrome de Frey y la deformidad

INTRODUCCIÓN

de contorno facial. Proporciona un extenso y bien vascularizado colgajo que puede ser conseguido extendiendo la incisión hacia el cuero cabelludo temporal.

Una ventaja añadida a este colgajo es que está completamente separado del lecho parotídeo, a diferencia del colgajo SMAS, por lo que no hay porciones del mismo susceptibles de ser reseccionadas durante la extirpación.

Los riesgos primarios de este colgajo son la lesión de la rama frontal del nervio facial, alopecia, atrofia de la temporal, y la anchura del arco cigomático puede acentuar el defecto facial (Gooden, 2001; Rubinstein, 1999; Curry, 2009).

e. La **duramadre liofilizada** es la más costosa y demasiado fina para prevenir la deformidad y la reacción a cuerpo extraño (Yoo, 2011).

f. **Rotación del músculo platisma y la fascia del músculo esternocleidomastoideo** hacia el lecho parotídeo, utilizado por Kim y Mathog en 1999. Según Berenhoiz (1999), previene el Síndrome de Frey sin incremento de las complicaciones postoperatorias.

g. Sinha (2003) propuso las **membranas sintéticas o de cadáver** para evitar la morbilidad de la zona donante, pero tiene como desventaja incrementan el coste de la cirugía. Gennaro (2013) concluye en su estudio de 40 pacientes que la membrana irradiada de pericardio animal es una opción válida para la prevención del Síndrome de Frey.

h. El uso de **grasa libre y colgajo de dermis y grasa** ha sido descrita para muchas situaciones, pero los resultados a largo plazo son controvertidos (Conley, 1978). El injerto de grasa estructural es un procedimiento mínimamente invasivo en la región de la cabeza y cuello para fines estéticos y funcionales y crea una barrera entre la piel y la glándula parótida residual, pudiendo prevenir el crecimiento anormal y las neo-anastomosis hacia las glándulas sudoríparas (Clauser, 2008).

Curry (2008) describió el efectivo uso de injertos libres de grasa pequeños para rellenar defectos de parotidectomías superficiales con exitosa prevención del Síndrome de Frey y las deformidades cosméticas. Los estudios de Nosan (1991), Bonnano (1994) y Conley (1978) demuestran que un porcentaje muy pequeño de la muestra sufre reabsorción de los injertos de grasa. Según Ye (2008), el injerto de grasa se reabsorbe rápidamente. La deficiencia principal es la reabsorción. En el período postoperatorio inmediato, los adipocitos se someten a necrosis traumática e isquémica. Esto puede aumentar con complicaciones como infección o hematoma. A largo plazo, la reabsorción gradual se puede notar en las revisiones. El volumen puede ser perdido secundariamente no solo por la reabsorción de los adipocitos sino también por su contenido en lípidos. Según Santos (2006), la obtención de injerto de grasa requiere mayor tiempo quirúrgico, se necesita una segunda incisión y existe la posibilidad de reabsorción del 30% del injerto. Para Conley (1978), el colgajo de grasa se puede reabsorber por isquemia y necrosis traumática. Este hecho puede aumentar las complicaciones de infección y hematoma, por esta razón algunos autores han incluido dermis en el colgajo de grasa, teóricamente para mantener el plexo vascular subdérmico,

INTRODUCCIÓN

obteniéndose así el flujo de sangre para un máximo volumen de retención (Baker, 1980).

Los estudios histológicos no apoyan esta teoría (Sawhney, 1969). También se ha utilizado el colgajo fino de piel sin grasa (Cassady, 1977; Singleton, 1980).

El relleno con grasa bucal como injerto o colgajo puede ser usado primariamente para cubrir el nervio facial expuesto. Este disminuye el contorno de la mejilla, mientras que restaura la simetría y evita una adicional incisión donante por ser el mismo campo quirúrgico de disección, con baja tasa de complicaciones (Kim, 2010).

- i. El **implante expandido de politetrafluoroetileno** es capaz de disminuir la incidencia de Síndrome de Frey pero tiene como contrapartida una alta incidencia de fístula parotídea (Converse, 1977).
- j. La **matriz acelular dérmica humana**, el “**Alloderm®**”, ha sido usada como barrera o implante para prevenir el Síndrome de Frey con resultados contradictorios. Los resultados postoperatorios de los estudios de Dulguerov (1999) demuestran la eficacia del “Alloderm®” en la prevención del Síndrome de Frey. No obstante, Taylor (2000), Linder (1997) y Govindaraj (2001) obtuvieron resultados contrarios. Esta matriz es derivada de aloinjerto de piel después de ser testada para HIV, VHC, VHB, virus humano T-linfangiotrófico tipo I y sífilis. Tiene muchas ventajas, como la baja tasa de rechazo, el suministro ilimitado y fácil, el fácil posicionado y contorno, los tiempos operatorios más cortos y la no morbilidad del sitio donante. (Sinha, 2003). Las

desventajas son los porcentajes altos de acumulación de seroma y el alto riesgo de infección, extrusión y rechazo (Wainwright, 1996; Jones, 1996; Kridel, 1998; Li, 2006).

Govindaraj (2001) realizó un estudio con 64 pacientes, usando “Alloderm®” en la mitad de ellos (grupo estudio) y en la otra mitad no (grupo control), estudiando en todos ellos la aparición del Síndrome de Frey. Se evidenció una alta tasa de alteraciones de la cicatrización, seromas y fístulas salivales comparando con el grupo control. El aumento en la formación de seroma visto en el grupo estudio puede ser el resultado de la obstrucción mecánica de la reabsorción de fluidos por la lámina de “Alloderm®”.

El uso del “Alloderm®” u otro material de barrera tiene dos problemas. La primera de las dificultades es que, en las posibles reintervenciones por recidiva, tener un material interpuesto entre la piel y el lecho parotídeo hace que sea más difícil la identificación y preservación del nervio facial en la reexploración quirúrgica. La segunda es que el mantenimiento a largo plazo del aumento del tejido blando es impredecible porque el grado de reabsorción en el tiempo es difícil de saber (Sinha, 2003).

k. Utilización de implantes de **politetrafluoroetileno expandido** o **malla de poligalactin-910** tienen un índice de complicaciones de las heridas más alto. Las complicaciones locales son aproximadamente del 25% (Govindaraj, 2001).

Kornblut (2000) enfatizó el riesgo de cicatriz y el potencial riesgo de reintervención.

INTRODUCCIÓN

Dulguerov (1999) realizó un estudio prospectivo evaluando implantes subcutáneos con duramadre liofilizada, “Ethisorb” y politetrafluoroetileno expandido. En pacientes sin implante, la incidencia del Síndrome de Frey fue del 50% subjetivamente y del 80% objetivamente. En pacientes con implantes estas incidencias fueron del 3 y del 10%.

A pesar de ser una promesa viable, los injertos alogénicos procesados aún tienen que ser evaluados a largo plazo, además de incrementar el coste de la cirugía dependiendo de la cantidad usada (Santos, 2006).

l. La **celulosa oxidada regenerada (“Interceed®”)** es un material reabsorbible que crea una barrera temporal que previene la adhesión cuando se aplica en tejidos traumatizados después de la cirugía. Su ventaja es que se reabsorbe en un período de tiempo, por lo que no tiene riesgo de reacción a cuerpo extraño, además es una técnica de mucho menor coste comparado con materiales biosintéticos como el “Alloderm®” o el “Allomax®”, pero tiene el mismo problema de todos estos materiales, que tienen una alta tasa de infección, seroma y fístulas salivales (Singh, 2011).

m. Se han descrito los colgajos libres de piel como el **colgajo libre anterolateral de muslo (ALT) o el colgajo libre de radial**. El colgajo ALT fue propuesto por Elliott (2011) para reconstruir defectos tras parotidectomías totales por tumores parotídeos benignos grandes o malignos, para prevenir defectos estéticos de hundimiento del contorno facial retromandibular y cervical superior muy importantes y para prevenir el Síndrome de Frey. Dunaway (1996) publica un caso de

reconstrucción cervicofacial por un carcinoma escamoso de la mejilla tratado con parotidectomía radical, disección cervical radical, radioterapia y braquiterapia, con reconstrucción mediante colgajo libre de radial que 8 meses después presentó Síndrome de Frey, demostrando así que el colgajo no es efectivo como barrera de prevención hacia los nervios cutáneos. Teknos (2003) y Ambro (2013) creen que el uso de tejido libre transferido para reconstrucciones de parotidectomías también se han descrito, pero se reserva para defectos muy grandes, típicamente para el tratamiento de tumores malignos.

n. El **colgajo de Sistema Musculoaponeurótico Superficial (SMAS)** se describe en el siguiente apartado.

Luna-Ortiz (2004) concluye que los procedimientos preventivos no descartan la posibilidad de desarrollar el síndrome, ya que la prevención total es poco probable que se consiga con ninguna técnica. Además, un colgajo de interposición entre el lecho parotídeo y la piel puede enmascarar las recurrencias en el campo quirúrgico.

Curry (2009) piensa que si la capa de interposición proporciona una barrera incompleta, se puede esperar que algunos pacientes desarrollen un Síndrome de Frey clínico o subclínico.

Los procedimientos profilácticos primarios tienen algunas desventajas potenciales, incluyendo sangrado adicional durante la cirugía, lesión del nervio accesorio e incremento del tiempo de anestesia. No obstante, este procedimiento evita no solo una posible segunda intervención, sino también el uso insatisfactorio y frecuente de aplicaciones tópicas o toxina botulínica, cuya aplicación puede

INTRODUCCIÓN

producir dolor, paresia muscular y mejoría solo temporal (Filho, 2004; Sood, 1999).

Curry (2009) publicó un metaanálisis en el que concluyó que las técnicas de interposición de algún material de barrera disminuyen el porcentaje de Síndrome de Frey en las parotidectomías. Pero este estudio tenía importantes debilidades metodológicas. Los estudios que combinó en el análisis presentaban una alta heterogeneidad, con diferentes técnicas quirúrgicas, tamaños muestrales y diseños de estudio, lo cual no es recomendable en los metaanálisis.

Sanabria realizó un metaanálisis en 2011 en el que intentó evaluar el colgajo de músculo esternocleidomastoideo, concluyendo la imposibilidad de combinar los resultados de los estudios por la alta heterogeneidad que mostraban entre ellos.

Muchas de las técnicas de prevención recomendadas implican un riesgo inherente. Los materiales implantables incrementan el riesgo de disminución de la cicatrización de las heridas (Dulguerov, 1999), el uso de algún material biológico conlleva un riesgo teórico de rechazo y enfermedades de transmisión, y los colgajos locales que proporcionan volumen a la zona quirúrgica, pueden retrasar una identificación precoz de recurrencias (Shuman, 2010).

I.10.9 COLGAJO DE SISTEMA MUSCULOAPONEURÓTICO SUPERFICIAL (SMAS)

El colgajo de Sistema Musculo Aponeurótico Superficial o SMAS, fue descrito originariamente por Mitz y Peyronie en 1976 y posteriormente perfeccionado por Tessier en 1979.

Desde 1979, el SMAS ha sido usado muy frecuentemente en las parotidectomías para mejorar la apariencia y para prevenir el Síndrome de Frey.

Se define como una capa subcutánea musculo-fascial por encima de la parótida y la mejilla (Mitz, 1976).

El colgajo de SMAS está formado por una porción muscular y una fascia, está situado por debajo del tejido celular subcutáneo y por encima de la parótida, y se origina como continuación del músculo platisma (Thaller, 1990; Gossain, 1992; Jiang, 1999).

Los límites del colgajo de SMAS son:

- Superiormente, limita con la fascia temporoparietal y el músculo frontal, y termina a un centímetro inferiormente del arco cigomático.
- Inferiormente, el SMAS se continúa con el platisma.
- Anteriormente, se funde con el esfínter del ojo y con el músculo masetero.
- Posteriormente, con la oreja y con el músculo esternocleidomastoideo (Samaniego, 2011).

INTRODUCCIÓN

Jost (1984) cree que el SMAS se continúa con la fascia parotídea, mientras que Thaller (1990) describe una pequeña capa de fibrosis de separación, “la evolución del platisma remanente”.

El platisma y el contenido muscular del SMAS presentan una variación individual en el grosor. Esta variabilidad es particularmente aparente en la región parotídea y el borde anterior del masetero (Moulton-Barrett, 1996).

En los dos tercios inferiores de la cara, las estructuras neurovasculares yacen profundas al SMAS. No obstante, cerca del arco cigomático, la rama temporal del nervio facial tiene una relación más íntima con el SMAS (Moulton-Barrett, 1996).

El levantamiento del colgajo de SMAS se tiene que llevar a cabo a nivel de la aponeurosis de la parótida. El color gris de la parótida contrasta con el color amarillo del colgajo SMAS, y este contraste de color sirve para delimitar el SMAS y diferenciarlo de la glándula parótida.

La movilización de la capa SMAS se inicia en la porción preauricular hacia la zona más anterior del parénquima de la glándula parótida. Superiormente se extiende hasta el área subcigomática. La disección es facilitada por movimientos perpendiculares a la piel y a la cápsula parotídea, con las tijeras Metzenbeum, evitando la disección horizontal para minimizar el riesgo de lesión de ramas del nervio facial (particularmente vulnerables en sus ramas más anteriores).

Si la masa tumoral permanece profunda en el parénquima de la parótida, el SMAS se puede elevar como un colgajo separado e intacto. Si el tumor está pegado al SMAS, una porción del SMAS pegada al tumor se extirpa junto con éste, y el resto

de SMAS se conserva. El SMAS se tiene que agujerear para retirar el tumor con seguridad, y la porción de SMAS que se lesiona, se repara simplemente con una sutura (Meningaud, 2006).

El SMAS puede ser rotado de la región cervical para rellenar el defecto que deja la extirpación de la glándula parótida, como describió Rappaport y Allison (1985). También puede ser doblado para rellenar defectos preauriculares, como describió Casler y Conley en 1991. El colgajo se moviliza y se sutura hacia los vectores de rotación adecuados. El exceso de SMAS es enrollado sobre sí mismo para crear una capa más gruesa y así disminuir el surco retromandibular (Chen, 2008).

Hönig (2004) utiliza el colgajo SMAS con una malla de Vicryl® integrada para aumentar el grosor de la capa y disminuir adicionalmente el receso retromandibular. Según el autor, es fácil de realizar, pero es más costoso económicamente, existe el riesgo de reacción a cuerpo extraño, y la dificultad de reexploración del lecho tumoral es mayor.

El tiempo invertido en levantar el colgajo SMAS es de unos 15 minutos, según Meningaud (2006), no más de 30 minutos para Zhao (2005), y de unos 9 a 11 minutos según Foustanos (2007).

Existen dos tipos de técnicas para obtener un colgajo SMAS:

- a) Una de ellas es la elevación del colgajo de SMAS unido al colgajo cutáneo y subcutáneo.
- b) La otra es la elevación primero del colgajo de piel y tejido subcutáneo, y luego el colgajo de SMAS, separadamente. Cuando se elevan

INTRODUCCIÓN

separadamente, el SMAS se puede doblar, recubrir y/o combinar con otros colgajos (Curry, 2009).

Este procedimiento tiene variaciones como la rotación superior, posterior o avance y posterior doblado del SMAS, según las variaciones del defecto de la cirugía y la anatomía patológica del tumor (Pagani, 2007).

Rappaport y Allison en 1985 fueron los que sugirieron por primera vez que el grosor del colgajo mejoraba usando la técnica de SMAS. Taylor (2003) también apuntó que el espesor del colgajo en las parotidectomías puede producir diferencias de resultados en el Síndrome de Frey y en la estética facial.

Según Rappaport (1985), Madorsky (1999) y Foustanos (2007), el colgajo de SMAS y el de fascia lata no son suficientemente gruesos para prevenir la deformidad que se produce en la parotidectomía y muchos estudios reconocen que las deficiencias de volumen son las mismas con y sin colgajo de SMAS, pero enfatizan la más gradual pérdida de contorno facial con la realización del colgajo (Arden, 2011).

Meningaud (2006) señaló que el colgajo de SMAS por sí solo es demasiado fino para llenar totalmente el defecto de la parotidectomía, y tiene que estar posicionado bajo una moderada tensión y suturada al músculo esternocleidomastoideo, creando una membrana que separa el tejido de la glándula parótida de la piel. Esta técnica permite que el hematoma que se forma debajo del SMAS se organice, rellenando el defecto parotídeo.

Casler (1991) también cree que el colgajo de SMAS proporciona poco volumen en el caso de que se haya realizado una extirpación de mucho tejido

parenquimatoso parotídeo, por lo que Curry (2008) propuso la reconstrucción de las parotidectomías con la elevación de un colgajo de SMAS junto con grasa autóloga para aumentar el grosor del mismo.

Moulton-Barrett, en su estudio de 1996, practica la disección del SMAS a más de un centímetro del arco cigomático, para evitar la lesión de la rama temporal del nervio facial, ya que ésta se localiza más superficial cuanto más anterior se encuentre. Tampoco realiza el levantamiento del colgajo de SMAS en ese área para evitar la exposición del nervio auriculotemporal a la piel. La extensión de la disección anterior se limita por la proximidad de las ramas del nervio facial. Según el autor, colgajo SMAS-platisma proporciona una fuente para la interposición local, autóloga prevascularizada y segura, que mejora la apariencia del paciente y permite una reducción de la incidencia del Síndrome de Frey.

La hipótesis de la fisiopatología de la prevención del Síndrome de Frey con el colgajo SMAS es que permite una cicatriz más gruesa y densa, lo que dificulta y ralentiza la regeneración nerviosa hacia la piel (Rappaport, 1985; Yu, 1992; Belli, 1996; Wille-Bischofberger, 2007).

La disección y posterior doblado del SMAS parece ser el método más efectivo. Este procedimiento está indicado en tumores posteriores o localizados profundamente, y no está tan indicado para tumores superficiales y anteriores ya que puede comprometer su adecuada extirpación (Linder, 1997).

La utilización del colgajo SMAS es capaz de reemplazar, parcialmente y hasta un límite, el volumen perdido a consecuencia de la exéresis de tejido blando parotídeo, y hacer de tarima para la piel. También previene el Síndrome de Frey y

INTRODUCCIÓN

no hay perturbación de la zona donante, ya que la zona donante está en la misma localización de la glándula parótida (Falahat, 2002; Arden, 2011).

El uso del colgajo de SMAS presenta muchas ventajas en los resultados estéticos y funcionales: La interposición que produce el SMAS entre la piel y el tejido glandular permite una reducción significativa del riesgo de Síndrome de Frey según muchos estudios (Casler, 1991). Su sutura por encima del defecto parotídeo permite la reconstrucción de deformidades del contorno facial con un óptimo resultado estético (Hönig, 2004; Chen, 2005), previene la formación de visibles cicatrices cervicales y evita la morbilidad de una segunda área intervenida (Celesteyn, 2002). Finalmente, puede ser diseñado de forma fácil y rápida, sin complicaciones relacionadas (Bianchi, 2011). El SMAS tiene todas las ventajas sin dificultades añadidas (Meningaud, 2006).

El SMAS, según Celesteyn (2002), también parece acelerar la recuperación de la paresia del nervio facial, de 3 meses a 6 semanas. El mecanismo por el cual se observa esta recuperación de la paresia facial parece ser la provisión de sangre suplementaria que provoca el colgajo, que induce la formación de la red capilar alrededor de los nervios isquémicos.

Entre las contraindicaciones relativas a la reconstrucción con colgajo SMAS, se incluyen las siguientes: malignidad del tumor a extirpar, derrame durante la cirugía de tumores benignos, recurrencia de tumores benignos, tumores con múltiples nódulos y la falta de preocupación del paciente por las deformidades estéticas o por el desarrollo del Síndrome de Frey (Moulton-Barrett, 1996).

El colgajo SMAS no se puede realizar sistemáticamente en todas las parotidectomías. En tumores mixtos o en tumores malignos, en los cuales los

márgenes oncológicos incluyen su resección, no se puede aplicar dicha técnica (Bischofberger, 2000; Paris, 2007; O'Neill, 2008; Sanabria, 2011).

Cuando se ha realizado el colgajo de SMAS, son más complicadas las reintervenciones quirúrgicas por tumores recurrentes, ya que el plano de elevación de la piel es menos evidente, y la disección de las ramas del nervio facial subyacente es más tediosa que en las revisiones estándares (Linder, 1997).

Casler (1991) ha combinado el colgajo SMAS con el colgajo de esternocleidomastoideo para evitar la pérdida de volumen. Según Arden (2011), esta cirugía incrementa las necesidades de disección de tejidos blandos y la exposición del cuello, con mayor riesgo de lesión del nervio espinal y el nervio auricular mayor, y crea un espacio muerto que puede provocar hematomas.

Según Harada (1993) y Dulguerov (1999), la doble capa de colgajo SMAS – platisma como tejido de barrera para defectos moderados de parótida previene el Síndrome de Frey y proporciona la reconstrucción de defectos.

Además, el colgajo de SMAS está asociado a una alta incidencia de lesión del nervio auricular mayor. La única manera de levantar el colgajo de SMAS preservando el nervio auricular mayor es realizando el colgajo de SMAS con pedículo posterior sin separar las ramas del nervio auricular mayor (Gaillard, 2005; Zumeng, 2006).

En opinión de Curry (2008), el SMAS prevendría o mejoraría los síntomas del Síndrome de Frey, pero no los evitaría totalmente (Curry, 2008). La incidencia del Síndrome de Frey disminuyó claramente en las investigaciones prospectivas de Zhao (2005) tras cubrir la parótida con colgajo SMAS. Rappaport (1985) describió

INTRODUCCIÓN

una prevención del Síndrome de Frey con el colgajo SMAS del 99% en su estudio, el mismo porcentaje que obtuvo O'Neill en su estudio de 2008. Por el contrario, el 83% de los pacientes sin interposición del colgajo SMAS fueron sintomáticos del Síndrome de Frey.

Según Cesteleyn (2002), la incidencia del Síndrome de Frey se reduce del 33 al 4% con el colgajo SMAS, y la duración de la paresia postoperatoria del nervio facial se disminuye de 3 meses a 6 semanas

Casler y Conley (1991) y Allison y Rappaport (1993) también encontraron una incidencia de Síndrome de Frey extremadamente baja (0%) con esta técnica, y del 47% de 104 pacientes sin SMAS. Allison y Rappaport (1993) solo encontraron dos casos de Síndrome de Frey en 112 pacientes a los que se les sometió a parotidectomía con colgajo SMAS.

En el seguimiento de 160 pacientes hecho por Bonnano (2000), en los que se practicó colgajo SMAS, en ninguno de ellos se presentó Síndrome de Frey.

Bonnano y Casson en 1992 presentaron el primer estudio prospectivo, en el cual objetivaron una incidencia del 0% de Síndrome de Frey con el test de Minor en el primer y segundo año postcirugía de la muestra en la que se usó SMAS, y una mejora del déficit de volumen del 100% en los 55 pacientes que sometieron a parotidectomía y doblado del SMAS sobre la glándula. El 83% de las parotidectomías sin SMAS tuvieron Síndrome de Frey.

Interesantemente, el estudio prospectivo de Wille-Bischofberger (2007) de 25 pacientes encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con interposición de colgajo SMAS y el grupo control no reconstruido respecto al

Síndrome de Frey a los 23 meses tras la intervención, pero no se encontraron diferencias significativas en el seguimiento a largo plazo (56% vs 41% a los 78 meses tras la intervención).

Hamilton (1990) obtuvo un 96% de éxito en la prevención del Síndrome de Frey sintomático en 35 pacientes usando un colgajo de SMAS de avance posterior durante la parotidectomía superficial, aunque en el estudio faltaba el grupo control sin reconstrucción.

Moreno en 2006 obtuvo un 10% de casos en los que a pesar de elevar el colgajo de SMAS, los pacientes presentaban dicho síndrome. El autor los atribuyó a una técnica incorrecta, a no haber conservado la integridad del colgajo o a que en la génesis del proceso patológico, influían otros factores etiológicos que se desconocen y por lo tanto no se tienen en cuenta.

Angspatt (2004) tuvo una incidencia subjetiva del Síndrome de Frey del 48% sin ninguna prevención, que se redujo a una incidencia subjetiva del 23% con colgajo de SMAS. La incidencia objetiva del Síndrome de Frey fue del 72% sin prevención y del 26.9% con colgajo de SMAS.

Contrariamente a las expectativas de Taylor, en el estudio de cohortes retrospectivo que realizó en 2003, el grupo en el que no se practicó del colgajo de SMAS no tuvo mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Frey que el grupo con colgajo SMAS. No se obtuvieron diferencias ni en el inicio ni en la severidad de los síntomas. No obstante, sí que se observó unos mejores resultados estéticos, con una mejor percepción subjetiva de los pacientes con colgajo SMAS respecto a los que no se realizó el colgajo de SMAS, del 95% respecto al 75% respectivamente.

INTRODUCCIÓN

El método ideal debería ser aquel que proporcione una barrera efectiva frente a la regeneración del nervio auriculotemporal para evitar el Síndrome de Frey, sin ser un procedimiento que aumente mucho el tiempo quirúrgico, que no lesione otras estructuras corporales y que no sea costoso económicamente (Moulton-Barrett, 1996).

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Con este estudio pretendemos analizar la posible prevención de la aparición del Síndrome de Frey tras la cirugía de parotidectomía por tumores benignos o malignos mediante el colgajo de Sistema Musculoaponeurótico Superficial (SMAS).

Otros objetivos son:

- Estimación de la incidencia del Síndrome de Frey.
- Estudio del tiempo desde la intervención hasta la aparición del Síndrome de Frey, que posibilita la realización de un análisis de supervivencia, entendiendo como tiempo de supervivencia el periodo de tiempo libre del síndrome.
- Estimación de la frecuencia de aparición de los diversos síntomas que caracterizan el síndrome y su influencia en la calidad de vida del paciente.
- Estudio de las características clínicas de los pacientes que podrían influir en este tiempo: edad, sexo, procedencia geográfica, hábitos tóxicos, antecedentes personales e historial clínico, tipo y tamaño del tumor, tratamientos complementarios de los tumores malignos de parótida.
- Estudio de las características quirúrgicas que podrían influir en este tiempo: tipo de parotidectomía, cirujano, tiempo de hospitalización tras la intervención, reintervenciones, complicaciones postquirúrgicas.

- Estimación de la frecuencia de aparición de complicaciones quirúrgicas.
- Estudio de las acciones supuestamente preventivas que podrían influir en este tiempo: Entre ellas la más importante es la elevación del colgajo de SMAS para la prevención de los síntomas presentes en el Síndrome Auriculotemporal.
- Obtención de un modelo estadístico que permita no sólo predecir la supervivencia de los pacientes sino también evaluar la contribución de cada una de las variables explicativas.

MATERIAL Y MÉTODOS

III.1 MATERIAL

Dado que el Síndrome Auriculotemporal o Síndrome de Frey aparece principalmente en los pacientes que han sido sometidos a cirugía sobre la glándula parótida, se llevó a cabo una revisión del archivo del servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Miguel Servet, centrada en las cirugías sobre la glándula parótida realizadas en el periodo comprendido desde el año 2002 al año 2012.

Los criterios de inclusión en la muestra de estudio fueron:

- Pacientes intervenidos de tumores de la glándula parótida desde el año 2002 al año 2012.
- Posibilidad de estimar el tiempo transcurrido entre la primera intervención realizada y la aparición del Síndrome de Frey.

En este periodo, 341 pacientes fueron intervenidos de tumores, tanto malignos como benignos, de la glándula parótida. Por imposibilidad de estimar el valor de la variable “Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey” fue necesario descartar 7 de los 341 pacientes, por lo tanto la muestra total fue de 334 individuos.

De estos pacientes, a un grupo se le había realizado la parotidectomía sin levantamiento de colgajo SMAS (228 pacientes) y al otro grupo se le había practicado la parotidectomía con levantamiento de colgajo SMAS (113 pacientes).

III.2 MÉTODOS

Se hizo una revisión de todas las historias clínicas y se contactó telefónicamente con todos los pacientes incluidos inicialmente en la muestra, proponiéndoles entrar en el estudio.

Tras el consentimiento de los pacientes a entrar en el estudio, se les realizó la pregunta: “¿Sufre usted episodios de sudoración o enrojecimiento de la cara cuando ingiere alimentos o cuando piensa en comida?”.

Los pacientes que respondieron a la pregunta positivamente, fueron incluidos en el grupo de diagnosticados de Síndrome de Frey.

Los que respondieron negativamente, se incluyeron en el grupo de pacientes no diagnosticados de Síndrome de Frey.

A los pacientes incluidos en el Síndrome de Frey se les hizo responder a un formulario en el que se les planteaban las siguientes cuestiones:

- ¿Cuándo comenzaron los síntomas?
- ¿Cuál de los siguientes síntomas presenta o ha presentado?: Sudoración, dolor, calor o enrojecimiento.
- ¿En algún momento cedieron definitivamente los síntomas?: Sí / No.
- ¿Ha realizado algún tratamiento para mejorar los síntomas?: Sí / No.
- ¿Influyen los síntomas que presenta en su calidad de vida?: Sí / No.

La recogida de datos de los pacientes fallecidos se llevó a cabo mediante la revisión de la historia clínica y hablando telefónicamente con su familia.

MATERIAL Y MÉTODOS

La recogida de datos de aquellos pacientes con los que fue imposible contactar telefónicamente, se realizó mediante la revisión de su historia clínica. La fecha que establecimos como último control para detectar la presencia de Síndrome de Frey, fue la fecha de la última revisión en Consultas.

A continuación se presenta la lista de todas las variables recogidas:

- Variables de tipo fecha: Fecha de nacimiento, Fecha de ingreso, Fecha de intervención, Fecha de alta hospitalaria, Fecha de intervención de recidiva, Fecha de inicio del Síndrome de Frey, Fecha de remisión del Síndrome de Frey, Fecha de alta ambulatoria.

- Variables cuantitativas: Tamaño del tumor (mm). Asimismo, a partir de las variables de tipo fecha indicadas arriba se han calculado las variables cuantitativas siguientes: Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey (días), Edad en el momento de la intervención (años), Edad en el momento de la primera intervención conocida (años), Edad al inicio del Síndrome de Frey (años), Tiempo desde intervención hasta el alta (días). Por su especial interés, la variable Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey se describe detenidamente en el apartado de metodología estadística.

- Variables cualitativas: Situación en el último control, Procedencia geográfica, Tipo de tumor, Tipo de parotidectomía, Cirujano, Otros antecedentes personales, Otras complicaciones.

- Variables cualitativas dicotómicas: Sus categorías fueron Si/No, salvo para sexo, donde fueron Hombre /Mujer. Son las siguientes: Sexo, Tabaquismo, Extabaquismo, Enolismo, Hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus Insulino

Dependiente (DMID), Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID), Dislipemia, Obesidad, Patología Cardíaca, Patología Respiratoria, Intervención de recidiva, Técnica del colgajo de Sistema Músculo Aponeurótico Superficial (SMAS), Quimioterapia postquirúrgica, Radioterapia postquirúrgica, Uso de “Tissucol®”, Complicaciones postquirúrgicas, Paresia, Hematoma, Inflamación, Infección, Fístula salival, Intervención por recidiva, Reintervención por recidiva, Reintervención por complicaciones, Síndrome de Frey (en el momento del último control), Remisión Síndrome de Frey, Dolor, Sudoración, Eritema, Calor, Tratamiento del Síndrome de Frey, Afectación de la vida normal.

La variable “Tabaquismo” se refiere a la condición de fumador o no fumador en el momento del estudio, mientras que la condición de exfumador refleja el hecho de que los no fumadores actuales pudieron haberlo sido en otro momento de su vida.

La variable “Enolismo” se refiere al hábito enólico moderado o alto frente a la situación de los abstemios.

En la variable “Hipertensión Arterial (HTA)” se ha definido el límite en tensión arterial sistólica mayor o igual a 140 y/o tensión arterial diastólica mayor o igual a 90 mm Hg.

La variable “Dislipemia” se define como valor de colesterol total y/o triglicéridos mayor de 200 mg/dl.

En la variable “Obesidad” se define como Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 30.

MATERIAL Y MÉTODOS

La variable “Intervención por recidiva” estudia las intervenciones de los pacientes que en la operación de referencia que permite su reclutamiento son operados de una recidiva tumoral tras una intervención anterior.

La variable “Reintervención por recidiva” estudia las intervenciones de pacientes que tras la operación de referencia que permite su reclutamiento son reintervenidos por una recidiva tumoral.

La **Figura 6** muestra el modelo de ficha utilizada para recoger la información individual de cada paciente.

The image shows a screenshot of a Microsoft Access form titled "PREVENCIÓN SDR. FREY EN PAROTIDECTOMÍAS MEDIANTE COLGAJO SMAS". The form is organized into several sections:

- Header:** "PREVENCIÓN SDR. FREY EN PAROTIDECTOMÍAS MEDIANTE COLGAJO SMAS"
- Personal Information:** Fields for "Ficha", "Nombre", "NHC", "Fecha nacimiento", "Sexo", and "Nacionalidad".
- ANTECEDENTES:** A row of dropdown menus for "Tabaco", "Exfumador", "Enolismo", "HTA", "DMID", "DMNII", "Dislipemia", and "Obesidad", all set to "No". Below are "Patología Cardíaca", "Patología Resp", and "Otros AP".
- INTERVENCIÓN:** Fields for "Fecha Ingreso", "Fecha Intervención", "Fecha alta", "Intervención Recidiva", "Fecha Intervención anterior", "Tisucol", "Tipo Tumor", "Tipo Parotidectomía", "Cirujano", and "SMAS".
- COMPLICACIONES:** A row of dropdown menus for "Complicaciones", "Paresia", "Hematoma", "Inflamación", "Infección", and "Fistula Salival", all set to "No". Below are "Reintervención Recidivas", "Reintervención Complicaciones", and "Otras Complicaciones".
- SÍNDROME FREY:** Fields for "SdrFrey", "Fecha Inicio Frey", "RemiFrey", "Fecha Remisión Frey", "Dolor", "Sudoración", "Eritema", "Calor", "TtoFrey", "Alta Ambulatoria", and "Fecha Alta Ambulatoria".
- Comentarios:** A large text area for notes.

The form is displayed in a window titled "Microsoft Access - [TablaPrincipal]" with a standard menu bar and toolbar. The status bar at the bottom shows "Registro: 1 de 342" and "Vista Formulario".

Figura 6: Modelo de ficha individual

III.3 TÉCNICAS DE PAROTIDECTOMÍA

La **técnica quirúrgica** de parotidectomía superficial con colgajo de SMAS en nuestro servicio es la siguiente:

La incisión convencional de parotidectomía comienza en el pliegue cutáneo preauricular, gira alrededor del lóbulo de la oreja y desciende a lo largo de un pliegue superior en la piel del cuello (**Figura 7**). La incisión de la piel se completa manteniéndose superficial al platismo.



Figura 7: Dibujo de la incisión de la parotidectomía.

Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Se realiza el levantamiento del colgajo de piel y tejido celular subcutáneo con el músculo masetero como límite anterior.

A continuación se disecciona el Sistema Músculo Aponeurótico Superficial de la fascia parotídea (SMAS), que recubre la glándula parótida. El levantamiento

MATERIAL Y MÉTODOS

de este colgajo será en la misma dirección que el colgajo de piel y tejido celular subcutáneo (**Figura 8**).

Esta fascia es de consistencia elástica y fina, siendo por esta causa muy frecuente la perforación de la misma. Si esto pasa, se sutura con material reabsorbible hasta quedar un colgajo fino que se dejará reposando sobre el colgajo de piel y tejido celular subcutáneo.

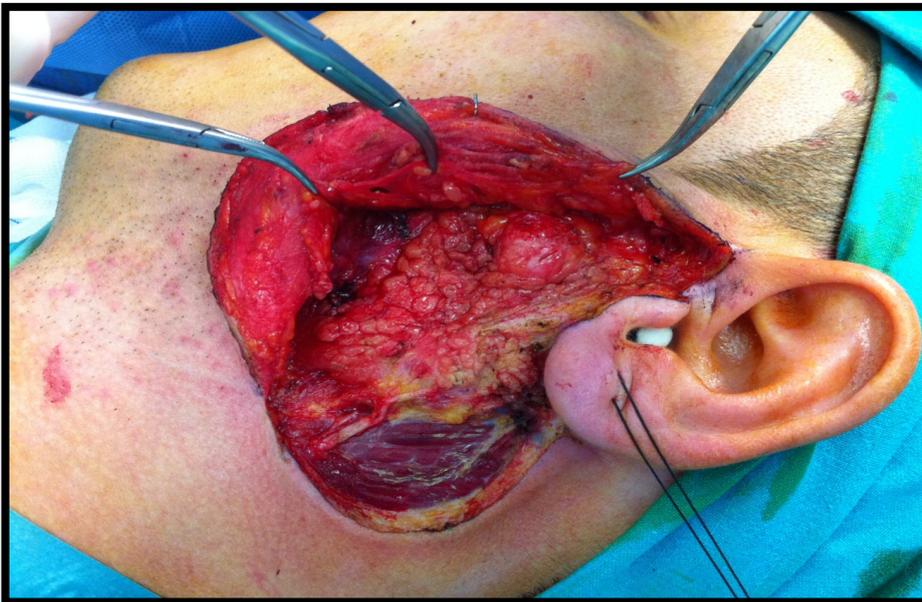


Figura 8: Levantamiento del colgajo SMAS.

Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Se tiene que tener en cuenta que a medida que se avanza en la disección del mismo hacia el músculo masetero, las fibras del nervio facial se hacen más superficiales, por lo que es importante monitorizar los movimientos faciales para asegurarse de no lesionar ninguna rama.

Posteriormente, se procede al levantamiento de la glándula parótida propiamente dicha, separándola del músculo esternocleidomastoideo hasta que

quede expuesto el vientre posterior del músculo digástrico. A partir de aquí se inicia la identificación y disección del nervio facial. La disección avanza hacia la apófisis mastoides a lo largo del borde superior del vientre posterior del músculo digástrico, con el fin de dejar al descubierto el tronco principal del nervio facial a su salida por el agujero estilomastoideo. A medida que progresa la disección, hay que asegurarse de que se mantiene una hemostasia profunda absoluta.

A continuación se retrae anteriormente el lóbulo superficial de la glándula parótida que se ha movilizado. Con la separación por pasos del tejido salival y del tejido fibroso queda expuesto este tronco en un punto donde confluyen la apófisis mastoides, la porción cartilaginosa del conducto auditivo y el borde superior del vientre posterior del músculo digástrico.

Una vez que se ha identificado el tronco principal del nervio facial, la disección continúa en un plano superficial a él hacia la periferia de la glándula a lo largo de las ramas periféricas del nervio facial. Se completa la disección de la división superior del nervio facial mediante la exposición de cada una de sus ramas periféricas (**Figura 9**). El límite quirúrgico superior se sitúa un centímetro por debajo del arco cigomático y el límite quirúrgico inferior no debe sobrepasar más de un centímetro del borde mandibular. Tras la extirpación total de la parótida superficial se observa que el nervio facial disecado se conserva en su integridad y que cada una de sus ramas permanece intacta (**Figura 10**).

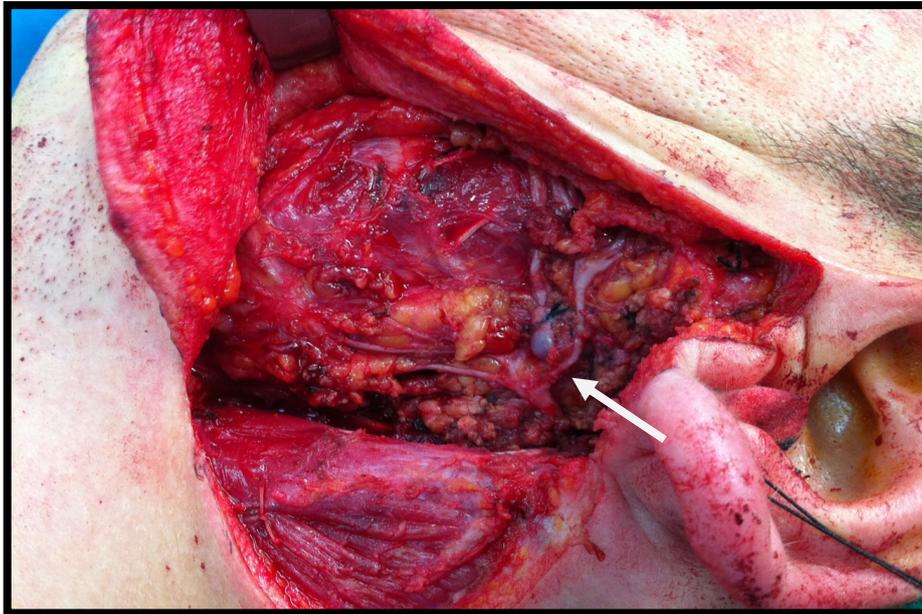


Figura 9: Disección de la glándula parótida superficial.

Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

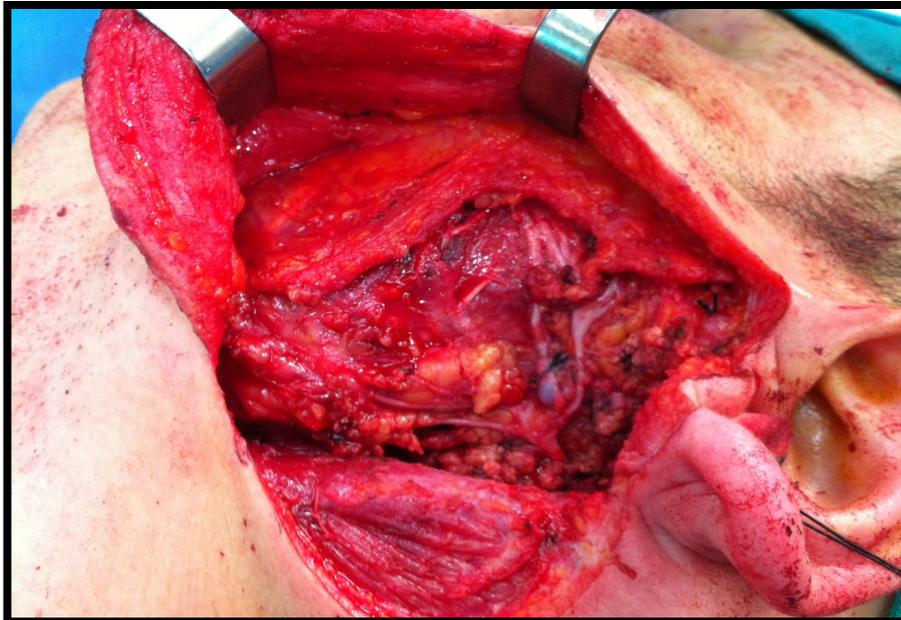


Figura 10: Parotidectomía superficial con colgajo SMAS.

Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Finalmente se deja un drenaje aspirativo sub-SMAS y se tracciona del colgajo SMAS en sentido pósterosuperior, ejerciendo tensión sobre el mismo, haciendo efecto tienda de campaña. Éste se sutura en la zona preauricular (**Figura 11**).

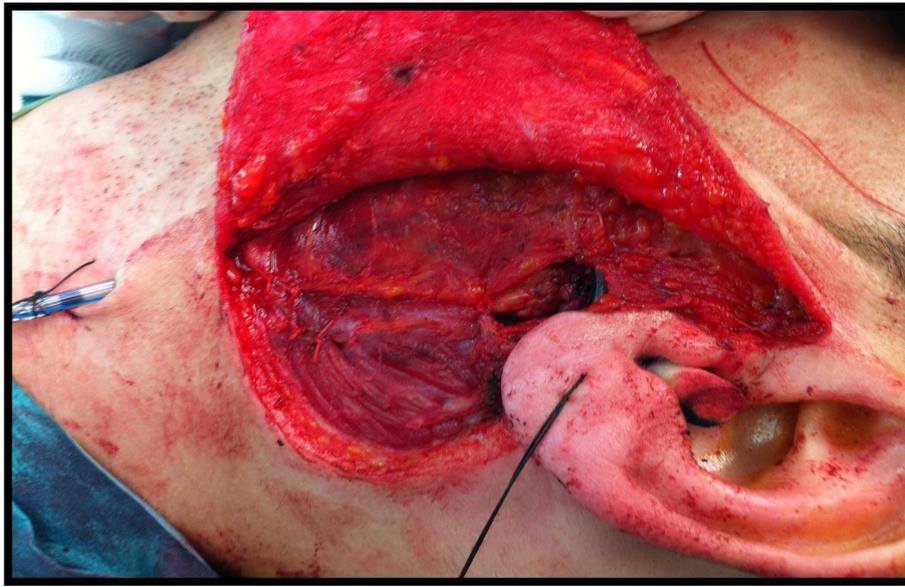


Figura 11: Sutura del colgajo SMAS con drenaje sub-SMAS.

Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

La cirugía termina con el cierre por planos del tejido celular subcutáneo y piel.

La **técnica quirúrgica** de la parotidectomía superficial sin colgajo SMAS consiste básicamente en el mismo procedimiento, excepto que tras el levantamiento del colgajo de piel y tejido celular subcutáneo, se procede a la identificación del tronco del nervio facial y al levantamiento de la glándula parótida superficial, sin realizar la disección del sistema musculoaponeurótico superficial de la parótida.

III.4 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

El presente trabajo es un estudio observacional analítico en el que los grupos de sucesos se clasifican a partir de una exposición a un factor de riesgo y se siguen durante un determinado tiempo hasta que se produce el evento de interés (estudio de cohortes o de seguimiento). Dado que tanto la exposición al factor como el evento de interés han ocurrido en el pasado, se trata de un estudio de cohortes retrospectivo (Brotons, 1998).

Las fichas individuales permitieron la realización de una base de datos mediante MSAccess, sistema de gestión de bases de datos incluido en el paquete de programas de Microsoft Office.

Esta base de datos se exportó al paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 19, que se utilizó para la realización de la totalidad de análisis estadísticos, así como para la elaboración de gráficos.

III.4.1 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En Ciencias de la Salud, los estudios de seguimiento son, sin duda, los que aportan datos más precisos sobre la evolución de los sujetos pero a la vez son los más costosos y los de mayor complejidad en cuanto a su tratamiento estadístico.

El análisis de supervivencia aplicado a las Ciencias de la Salud está formado por un conjunto de técnicas estadísticas apropiadas para estudios de seguimiento en los que se desea analizar la variable “intervalo de tiempo transcurrido entre un acontecimiento inicial y un acontecimiento terminal (perfectamente identificable y que puede presentarse durante el período de observación)” y también variables

explicativas relacionadas con la evolución del sujeto (Harris y Albert, 1991). El “Tiempo” es, por tanto nuestra variable de estudio principal, que puede verse afectada de alguna forma por las variables explicativas consideradas.

El término supervivencia se debe a que en las primeras aplicaciones de esta técnica el acontecimiento terminal era el fallo de un elemento o la muerte de un sujeto. Sin embargo, el tiempo de supervivencia puede ser el tiempo transcurrido hasta que se desarrollan los síntomas de una enfermedad, como es nuestra situación, referente al Síndrome de Frey.

La metodología específica de análisis de supervivencia es mucho más flexible que la metodología estadística clásica y se adapta perfectamente a las especiales características del tiempo de supervivencia:

- Los sujetos se incorporan al estudio en momentos diferentes, por lo que la duración del seguimiento es variable.
- Existencia de observaciones incompletas, en las cuales no se ha producido todavía el acontecimiento terminal (“Tiempos Censurados”). En algunos sujetos, al llegar a la fecha de cierre del estudio aún no ha sucedido el acontecimiento terminal. Por otra parte, algunos individuos pueden haber fallecido por causas no relacionadas con la investigación. Finalmente, en ocasiones se pierde el contacto con algunos pacientes por diferentes causas (“Sujetos Perdidos”).

Nuestro estudio de seguimiento queda determinado por la fecha de inicio (24 de Mayo de 2002) y la fecha de cierre (2 de Noviembre de 2012). Los sujetos se incorporan al estudio progresivamente, cuando son intervenidos en el periodo

MATERIAL Y MÉTODOS

comprendido entre la fecha de inicio y la fecha de cierre. El día de intervención es, por tanto, la fecha de entrada en el estudio. La fecha del último control marca el final del seguimiento y el estado del sujeto, que puede haber sido diagnosticado de Síndrome de Frey (Síndrome de Frey Sí o “Evento”, con tiempo de supervivencia completo) o no (Síndrome de Frey No o “Censurado”, con tiempo de supervivencia incompleto).

Nuestra variable principal de estudio, denominada “Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey” (días), se ha definido de la siguiente manera:

- Para individuos Síndrome de Frey Sí (según último control): tiempo desde la primera intervención de que se tiene noticia hasta la fecha del Frey o, en su caso, la fecha del último control.
- Para individuos Síndrome de Frey No (según último control): tiempo desde la primera intervención de que se tiene noticia hasta la fecha del último control.

Es de destacar que algunos de los individuos intervenidos entre las fechas de inicio y cierre del estudio presentaban una intervención anterior, de ahí la especial definición de la variable “Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey”. La fecha de intervención más antigua fue el 1 de Enero de 1974.

Para la estimación de la función de supervivencia se ha aplicado el método no paramétrico de Kaplan –Meier, también conocido como Product-limit estimator method (Kaplan y Meier, 1958).

La media del tiempo de supervivencia describe mal la tendencia central de la distribución cuando es muy asimétrica. La mediana es el índice más adecuado para describir la tendencia central de dicha distribución y es el percentil 50 de la distribución, que corresponde al primer tiempo con proporción de supervivencia igual a 0,5 (50%).

De acuerdo con Doménech y Sarriá (1995), la función de supervivencia $S(t)$ indica la probabilidad de estar libre del Síndrome de Frey (“vivo”) durante un intervalo de tiempo igual o superior a t :

$$S(t) = \text{Prob } [T \geq t]$$

Una proporción (acumulada) de supervivencia estima la probabilidad $S(t)$ de que un sujeto de la población estudiada sobreviva durante un intervalo de tiempo T igual o superior a t . La curva de supervivencia es la representación gráfica de esta función decreciente.

Para comparar dos o más curvas completas de supervivencia se ha utilizado la prueba no paramétrica de Breslow (Breslow, 1970).

III.4.2 ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS

Las variables cualitativas son aquellas cuyos valores se han obtenido mediante una escala de medida nominal (Doménech y Riba, 1987).

Como se ha indicado anteriormente el estado del sujeto en el momento del último control es una variable cualitativa con dos alternativas: Síndrome de Frey Sí

(“Evento”, con tiempo de supervivencia completo) o Síndrome de Frey No (“Censurado”, con tiempo de supervivencia incompleto).

La comparación de las distribuciones de las diversas variables cualitativas consideradas entre los dos grupos de Síndrome de Frey, así como los estudios de asociación de cualesquiera dos variables cualitativas de interés, se han realizado aplicando las técnicas clásicas del análisis bivalente de variables cualitativas (Milton, 1999):

- Chi cuadrado de Pearson, con corrección por continuidad (corrección de Yates) en el caso de tablas 2x2.
- Estadístico exacto de Fisher, en el caso de tablas 2x2 con alguna casilla de frecuencia esperada inferior a 5.

III.4.3 ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS

Las variables cuantitativas son aquellas cuyos valores se han obtenido mediante una escala de medida de intervalo o de cociente (Doménech y Riba, 1987). Una variable cuantitativa discreta sólo puede tomar ciertos valores dentro de su campo de variación, mientras que una variable cuantitativa continua puede tomar cualquier valor dentro de un cierto intervalo.

La comparación de las medias y de las varianzas de las diversas variables cuantitativas continuas consideradas entre los dos grupos de Síndrome de Frey se ha realizado aplicando las técnicas clásicas del análisis bivalente de variables cuantitativas (Milton, 1999):

- Prueba de Levene para la comparación de dos varianzas.
- Prueba t de Student para la comparación de dos medias independientes.

En comparaciones de medias en las que no puede asegurarse los supuestos de normalidad de distribuciones e igualdad de varianzas se ha utilizado el test de Kruskal-Wallis (Milton, 1999).

III.4.4 AJUSTE DE UN MODELO DE REGRESIÓN DE COX

De acuerdo con Doménech y Sarriá (1995), el modelo de Cox o modelo de regresión de riesgos proporcionales (Proportional hazards model, Cox, 1972, 1975) permite evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y el tiempo de supervivencia (en nuestro caso, el tiempo hasta el Frey):

$$h(t;X) = h_0(t) \times \varepsilon^{\beta'X} = h_0(t) \times \varepsilon^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)}$$

La variable respuesta del modelo es $h(t;X)$: es la tasa de riesgo de un sujeto, que muestra los valores $X = (x_1; x_2; \dots; x_p)$ en las p variables explicativas en un instante t . Representa el riesgo de fallecer en el instante t de los sujetos que muestran dichos valores. Esta variable respuesta es el producto de los dos términos siguientes:

- Función de riesgo de referencia (baseline o underlying hazard function): $h_0(t)$. Sólo depende del tiempo y representa las tasas instantáneas de riesgo de un sujeto hipotético con valor 0 en todas las variables explicativas X . Esto ocurre porque el término exponencial es en esta situación $\varepsilon^0=1$).

MATERIAL Y MÉTODOS

- Función exponencial: $e^{\beta x}$. Sólo depende de las variables explicativas X. El exponente es la combinación lineal, sin término constante, de las p variables explicativas ($\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p$).

El modelo de Cox es un modelo semi-paramétrico, porque se estiman los p parámetros β_i , pero el valor de la función $h_0(t)$ se obtiene a través de los datos.

Un parámetro β_i con signo positivo indica un aumento en la tasa instantánea de riesgo cuando se incrementa el valor de la variable x_i . Un parámetro β_i con signo negativo indica un descenso en la tasa instantánea de riesgo cuando se incrementa el valor de la variable x_i . Dicho de otro modo, el exponente $e^{\beta x_i}$ evalúa la contribución de una variable x_i : es el factor por el cual se multiplica la tasa de riesgo instantáneo de un sujeto cuando la variable x_i se incrementa en una unidad y todas las demás variables permanecen constantes. Si $e^{\beta x_i}$ es inferior a 1, indica un efecto protector del valor de la variable con respecto a su valor de referencia.

La codificación de las variables cualitativas con más de dos categorías (K categorías) requiere introducir en el modelo K-1 variables binarias ficticias (variables dummy).

El paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 19 construye el modelo de regresión de Cox aplicando el procedimiento de inclusión de variables explicativas por pasos. La prueba de Wald estudia la significación de cada una de las variables explicativas ajustada por las demás y calcula el valor p que permite a cada variable explicativa entrar o salir del modelo; una variable entra cuando $p < 0,05$ y sale cuando $p > 0,10$. La prueba de Wald se calcula como $(B/ET)^2$, donde B es el coeficiente β y ET es su error estándar.

Las pruebas ómnibus son medidas de la bondad del ajuste del modelo, a medida que se incorporan al mismo variables explicativas. La prueba de la razón de la verosimilitud permite estudiar la significación global del modelo y también la de una o varias de las variables del modelo. Se actúa a partir del incremento de la verosimilitud (ΔLL : incremento del logaritmo natural de la verosimilitud) producido al incorporar p variables al modelo; este incremento se testa con una prueba de Chi cuadrado.

El valor R^2 estima la proporción de la variabilidad general explicada por el conjunto de p variables incluidas en el modelo.

$$R^2 = [LL(0) - LL(p) + p] / LL(0)$$

Donde $LL(0)$ es el logaritmo natural de la verosimilitud del modelo sin variables y $LL(p)$ es el logaritmo natural de la verosimilitud del modelo con p variables.

El modelo de Cox estima asimismo las posibles interacciones entre las variables explicativas incorporadas por el modelo.

Una vez construido, el modelo de Cox permite describir, explicar o predecir la supervivencia de los sujetos y evaluar la contribución de cada una de las variables explicativas.

RESULTADOS

IV.1 CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME DE FREY

IV.1.1 DIAGNÓSTICO Y SINTOMATOLOGÍA

En nuestro estudio, el criterio diagnóstico ha sido subjetivo. Se pregunta al paciente sobre su sintomatología para saber si es consciente o no de su problema.

Sólo se considera que sufre dicho síndrome si refiere síntomas englobados en el mismo (Tabla 3).

SINTOMAS	N. OBSERVADO	PORCENTAJE
Sudor	63	61.76
Eritema, sudor	13	12.74
Calor, eritema, sudor	13	12.74
Calor, sudor	6	5.88
Calor, eritema	2	1.96
Calor, eritema, sudor y dolor	2	1.96
Eritema	1	1.02
Sudor, dolor	1	1.02
Eritema, sudor, dolor	1	1.02
Calor, sudor, dolor	0	0
Calor, eritema, dolor	0	0
Calor, dolor	0	0
Calor	0	0
Eritema, dolor	0	0
Dolor	0	0
Total	102	

Tabla 3: Distribución de los síntomas en los pacientes que desarrollaron Síndrome de Frey (“Eventos”).

Los síntomas más frecuentemente observados han sido los siguientes: sudoración gustatoria como único síntoma (61,76%), sudoración gustatoria acompañada de eritema con sensación de calor (12,74%), sudoración gustatoria acompañada de eritema sin sensación de calor (12,74%), sudoración gustatoria y sensación de calor (5,88%). Sólo un 2,98% de los afectados por el síndrome de no presentaban sudoración gustatoria.

IV.1.2 AFECTACIÓN DE LA VIDA NORMAL

Entre los afectados por el Síndrome de Frey, el porcentaje de sujetos que afirma verse afectado en su vida normal es bajo (**Tabla 4**).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	61	59.8	67.8
	Si	29	28.4	32.2
	Total	90	88.2	100.0
Perdidos	Sistema	12	11.8	
Total		102	100.0	

Tabla 4: Distribución de la variable Afectación de la vida normal en los pacientes que desarrollaron Síndrome de Frey (“Eventos”).

La distribución de síntomas se muestra en la **Tabla 5** y en la **Figura 12**.

SINTOMAS	Afecta		No Afecta	
	N. OBSERVADO	%	N. OBSERVADO	%
Sudor	12	41.37	41	67.21
Calor, eritema, sudor	7	24.14	3	4.92
Eritema, sudor	5	17.24	8	13.11
Calor, eritema, sudor y dolor	2	6.90	0	0
Eritema, sudor, dolor	1	3.45	0	0
Sudor, dolor	1	3.45	0	0
Calor, sudor	0	0	6	9.84
Calor, eritema	0	0	1	1.64
Eritema	0	0	1	1.64
Sin síntomas	1	3.45	1	1.64
Total Eventos	29	100	61	100

Tabla 5: Distribución de síntomas entre los pacientes con Síndrome de Frey (“Eventos”) que ven afectada su vida normal y los que no muestran afectación.

Se han detectado diferencias significativas entre las distribuciones de síntomas de afectados y no afectados (Chi cuadrado de Pearson= 21,501*, gl=9; p=0.011), aunque el 80% de las casillas tienen un efectivo inferior a 5.

RESULTADOS

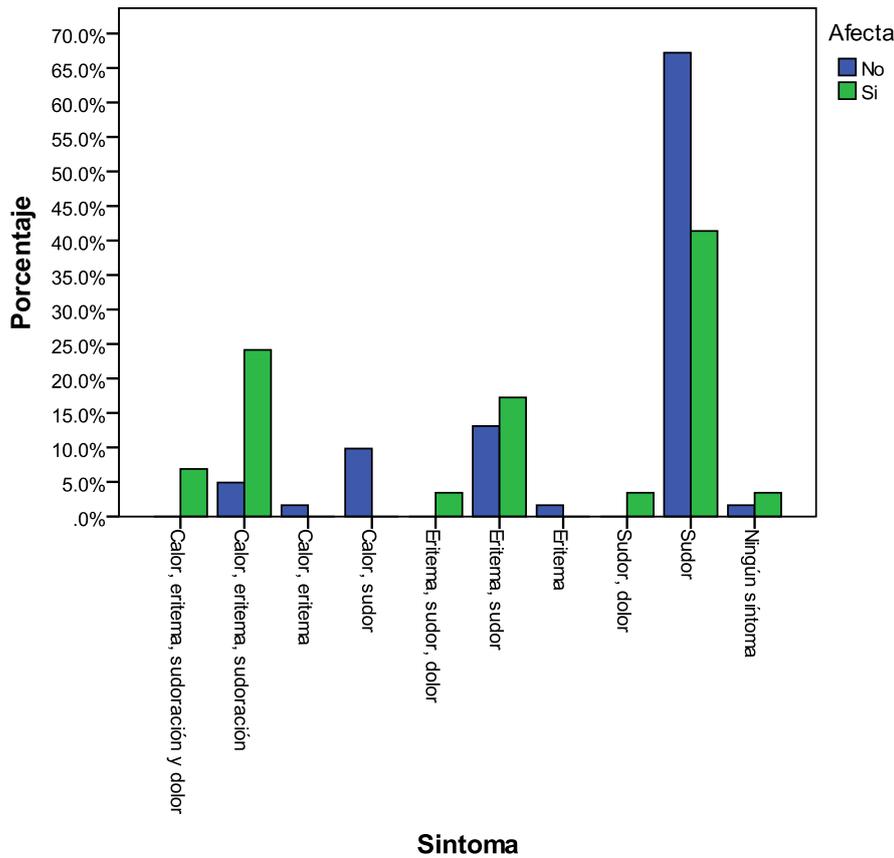


Figura 12: Gráfica de barras referente a la distribución de síntomas entre pacientes de Síndrome de Frey con y sin afectación de la vida normal.

Entre los afectados, más del 34% (34,5%) presentaron al menos tres de estos síntomas, mientras que entre los no afectados esta situación aparece en menos de un 5% (4,9%). El estadístico exacto de Fisher muestra la existencia de una diferencia altamente significativa entre estas proporciones (significación exacta bilateral: $p < 0,001$).

La aparición sólo de sudor es significativamente más frecuente en no afectados que en afectados (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad= 4,404*, $gl=1$; $p=0,036$).

IV.1.3 DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN DE LOS INDIVIDUOS EN EL ÚLTIMO CONTROL

Desarrollaron Síndrome de Frey 102 pacientes (“Eventos”): todos los sujetos con tiempo completo (“Eventos”) fueron contactados. Resulta interesante la descripción de la situación de los 232 pacientes con tiempos incompletos (“Censurados”): la mayoría no habían desarrollado el Síndrome de Frey a fecha de cierre del estudio y los porcentajes de perdidos y fallecidos por causas ajenas al proceso analizado fueron bajos (Tabla 6).

			SDR. FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
SITUACIÓN ULTIMO CONTROL	Perdido	Recuento	26	0	26
		% dentro de SDR.FREY	11.2%	.0%	7.8%
	Fallecido	Recuento	22	0	22
		% dentro de SDR.FREY	9.5%	.0%	6.6%
	Contactable	Recuento	184	102	286
		% dentro de SDR.FREY	79.3%	100.0%	85.6%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 6: Tabla de contingencia de las variables Situación ultimo control y Síndrome de Frey.

IV.1.4 REMISIÓN DEL SÍNDROME DE FREY

De los 102 “Eventos”, solo remitieron los síntomas en 3 de ellos (2,94%).

IV.1.5 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FREY

Entre los “Eventos”, sólo un sujeto solicita tratamiento (0,98%), pero no consigue la remisión del Síndrome de Frey.

IV.2 TIEMPO HASTA EL INICIO DEL SÍNDROME DE FREY

IV.2.1 DESCRIPTIVA

Es interesante indicar la descriptiva de la variable Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey, que puede asimilarse a tiempo de permanencia en el estudio, en los diferentes tipos de sujetos en estudio (**Tabla 7 y Figura 13**).

En los “Eventos”, la media de permanencia en el estudio fue de 487,41 días, con un máximo de 8425 y un mínimo de 1 días.

Los sujetos “perdidos” tuvieron un tiempo medio de permanencia en el estudio de 287,23 días, con un tiempo mínimo de 8 días y un máximo de 1301 días.

Los “fallecidos” mostraron un tiempo medio de permanencia de 511,36 días, con un mínimo de 12 días y un máximo de 1986 días. Los individuos fallecidos murieron como consecuencia de procesos no relacionados con el Síndrome de Frey.

Los pacientes que al final del estudio no habían presentado el Síndrome de Frey, presentaron un tiempo medio de permanencia en el estudio de 438,58 días, con un mínimo de 9 días y un máximo de 6417 días.

Tiempo hasta el Frey			Estadístico	Error tít.
Perdidos (n=26)	Media		287,23	64,585
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	154,21	
		Límite superior	420,25	
	Mediana		157,50	
	Varianza		108452,985	
	Desv. tít.		329,322	
	Mínimo		8	
	Máximo		1301	
Fallecidos (n=22)	Media		511,36	114,573
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	273,10	
		Límite superior	749,63	
	Mediana		313,00	
	Varianza		288791,290	
	Desv. tít.		537,393	
	Mínimo		12	
	Máximo		1986	
Retirados sin Frey (n=184)	Media		438,58	56,208
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	327,68	
		Límite superior	549,48	
	Mediana		192,00	
	Varianza		581324,923	
	Desv. tít.		762,447	
	Mínimo		9	
	Máximo		6417	
Eventos (n=102)	Media		487,41	105,484
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	278,16	
		Límite superior	696,66	
	Mediana		91,00	
	Varianza		1134937,948	
	Desv. tít.		1065,335	
	Mínimo		1	
	Máximo		8425	

Tabla 7: Descriptiva de la variable Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey para los distintos tipos de sujetos en el estudio.

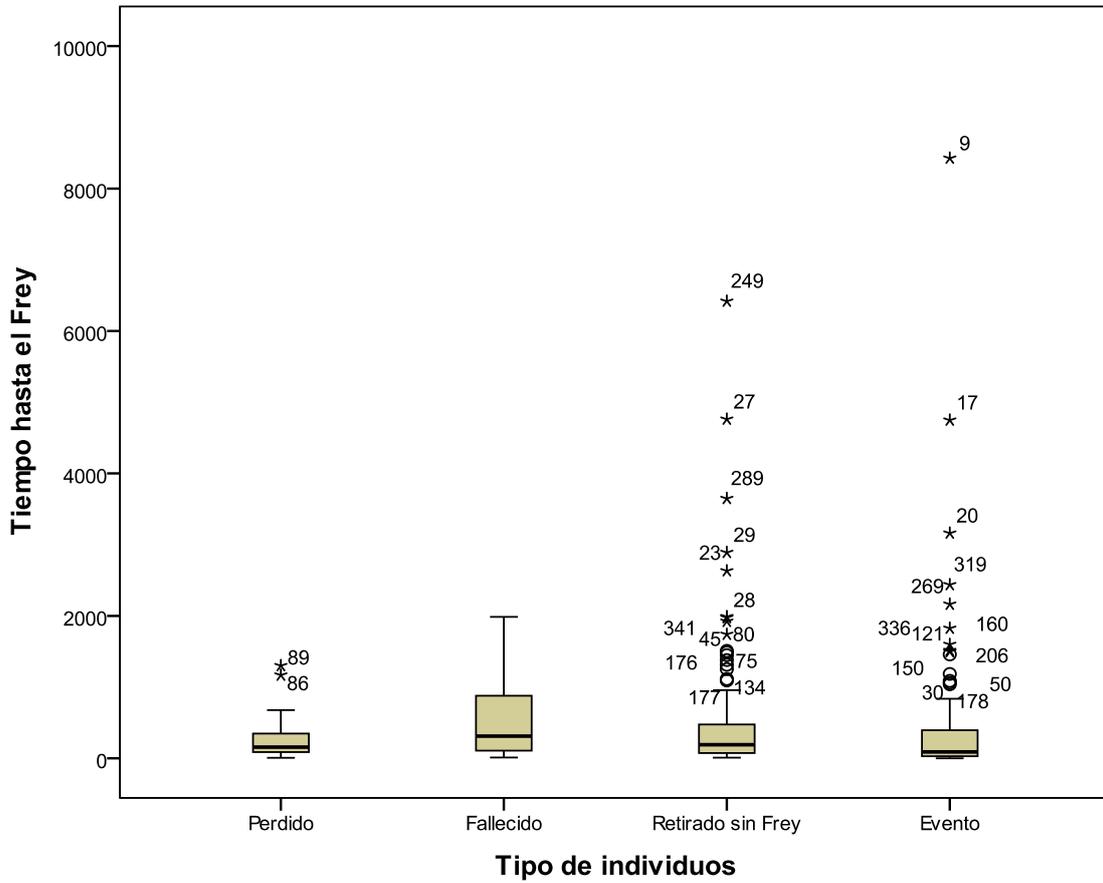


Figura 13: Gráfica de cajas referente al Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey en los diferentes tipos de sujetos.

Se ha aplicado un test no paramétrico (prueba de Kruskal-Wallis) para la comparación del tiempo de participación en el estudio de cada tipo de individuos, que no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Chi cuadrado = 5,403NS, gl=3; p=0,145)

IV.2.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En este estudio el término “Tiempo de supervivencia” hace referencia al tiempo en que los sujetos están libres del Síndrome de Frey, recogido por la variable Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey. La distribución de “Eventos” y censurados se muestra en la **Tabla 8**.

Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
334	102	232	69.5%

Tabla 8: Resumen del procesamiento de los casos.

La **Tabla 9** muestra la descriptiva del tiempo de supervivencia de los sujetos de la cohorte analizada.

Media				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha “Censurado”.

Tabla 9: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la cohorte estudiada.

La media del tiempo de supervivencia (“Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey”) es de 2616,905 días. A los 1460 días, la mitad de las intervenciones ya habían desarrollado Síndrome de Frey, con un intervalo de confianza al 95% comprendido entre de 959 y 1960 días.

La gráfica de la función de supervivencia se muestra en la **Figura 14**.

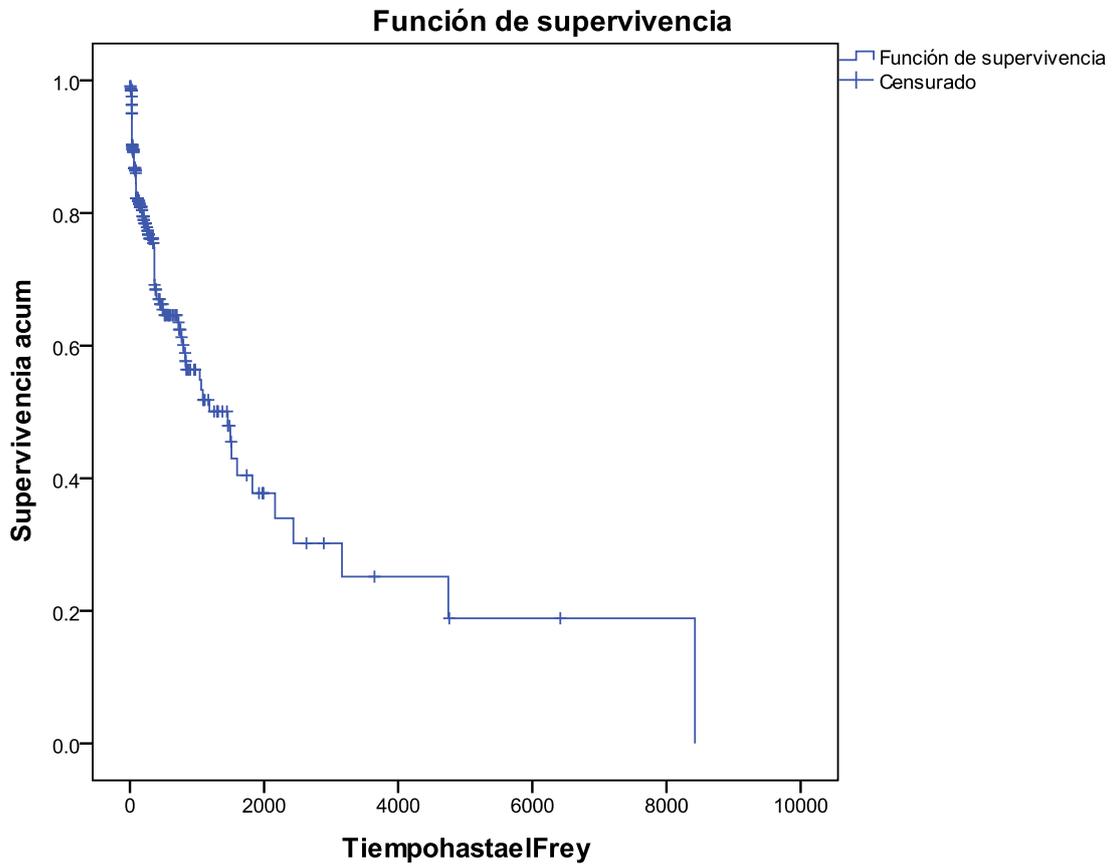


Figura 14: Función de supervivencia de la cohorte considerada.

Como puede apreciarse, a medida que transcurre el tiempo, la proporción acumulada de supervivencia disminuye. La proporción de individuos libres de Frey en cada instante es cada vez menor.

IV.3 EFECTOS DE LAS CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES DE LOS PACIENTES SOBRE LA APARICIÓN DEL SÍNDROME DE FREY

IV.3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

IV.3.1.a EDAD

IV.3.1.a.1 EDAD EN EL MOMENTO DE LA INTERVENCIÓN

La variable Edad de Intervención se refiere a la edad del individuo en el momento de la intervención que determina su reclutamiento para este estudio. Se ha calculado como la diferencia en años de “Fecha de intervención quirúrgica” – “Fecha de nacimiento”. La **Tabla 10** y la **Figura 15** muestran una descriptiva de la variable para “Censurados” y “Eventos”.

La media de edad en el momento de la intervención, en los sujetos que no desarrollaron Síndrome de Frey durante el periodo de estudio (“Censurados”), fue de 52,79 años, con una edad máxima de 92 y una edad mínima de 14.

En los sujetos que desarrollaron Síndrome de Frey (“Eventos”), la edad media a la intervención fue inferior, de 47,81 años, con máximo de 86 años y un mínimo de 16 años.

RESULTADOS

SDR.FREY				Estadístico	Error Típico			
Edad de Intervención	No (Censurado)	Media		52.79	1.155			
		Intervalo de confianza para la	Límite inferior	50.52				
		media al 95%	Límite superior	55.07				
		Media recortada al 5%		52.82				
		Mediana		51.50				
		Varianza		309.342				
		Desv. tít.		17.588				
		Mínimo		14				
		Máximo		92				
		Rango		78				
		Amplitud intercuartil		26				
		Asimetría		.061		.160		
		Curtosis		-.702		.318		
		Sí (Evento)		Media			47.81	1.554
				Intervalo de		Límite inferior	44.73	
confianza para la	Límite superior			50.90				
media al 95%				47.68				
Mediana				47.00				
Varianza				246.391				
Desv. tít.				15.697				
Mínimo				16				
Máximo				86				
Rango				70				
Amplitud intercuartil				24				
Asimetría				.176	.239			
Curtosis				-.559	.474			

Tabla 10: Descriptiva de la variable “Edad” en el momento de la intervención para “Censurados” y “Eventos”.

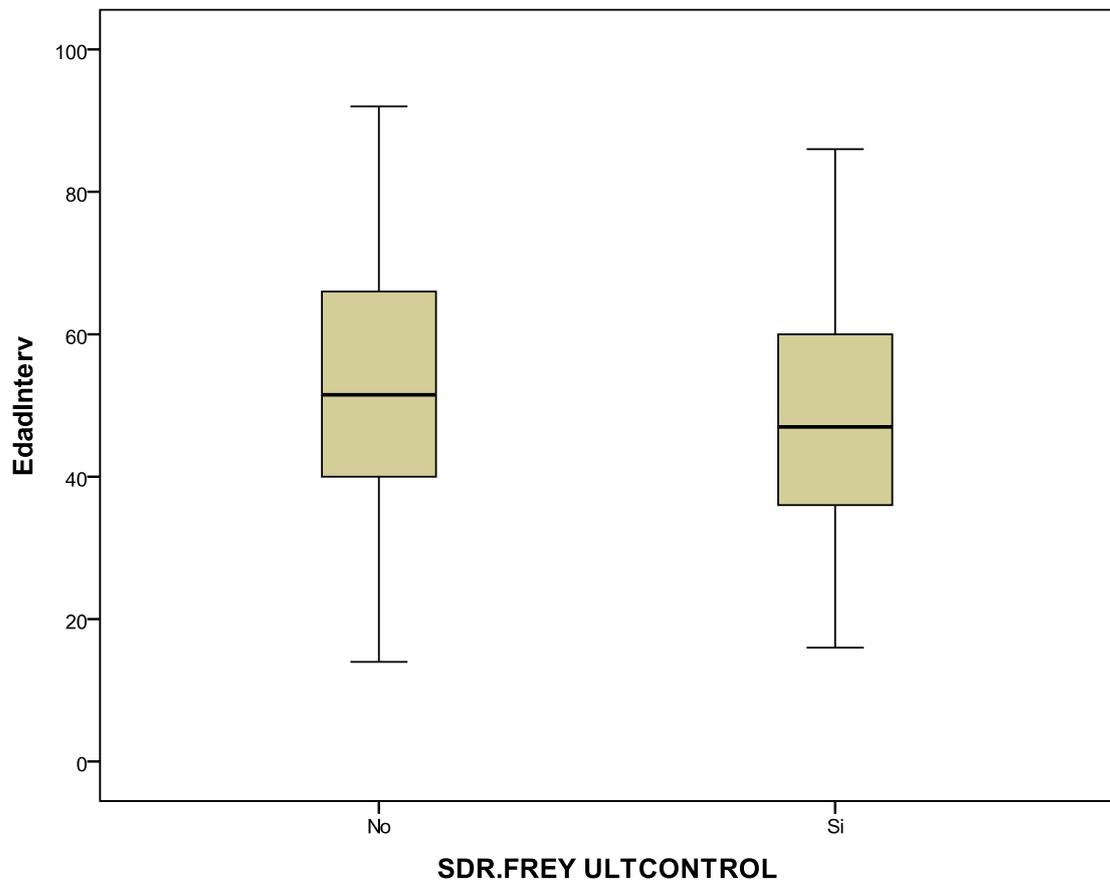


Figura 15: Gráfica de cajas referente a la Edad en el momento de la intervención para “Censurados” y “Eventos”.

La prueba de Levene para la comparación de varianzas no ha detectado diferencias significativas entre las varianzas de los grupos de Frey ($F=3,050NS$, $p=0,082$).

El test de t ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los grupos de Frey ($t=2,460^*$, $gl=332$; $p=0,014$). La media es menor en el grupo de Eventos. La diferencia entre las medias es de 4,979 años, con un intervalo de confianza al 95% comprendido entre 0,998 y 8,961.

IV.3.1.a.2 EDAD EN EL MOMENTO DE LA PRIMERA INTERVENCIÓN CONOCIDA

Si ha habido una intervención anterior, la edad que se considera es la de dicha intervención, pero si la primera intervención es la que corresponde al reclutamiento de los sujetos para su estudio, la edad es la misma que en el párrafo anterior.

Del total de 334 sujetos considerados, sólo 15 individuos tuvieron una operación anterior, de los cuales 9 fueron “Eventos” y 6 “Censurados”. La **Tabla 11** y la **Figura 16** muestran una descriptiva de los resultados obtenidos.

La edad media a la primera intervención en los que no desarrollaron Síndrome de Frey en el periodo de estudio (“Censurados”) fue de 52,58 años, con unas edades mínima y máxima de 14 y 92 años, respectivamente.

En los sujetos que posteriormente desarrollaron Síndrome de Frey (“Eventos”), la media de edad a la primera intervención fue de 46,95 años, con unas edades máxima y mínima de 86 y 16 años, respectivamente.

SDR.FREY				Estadístico	Error Típico	
Edad	No	Media		52.58	1.154	
Primera	(Censurado)	Intervalo de	Límite inferior	50.31		
Intervención		confianza para la	Límite superior	54.86		
Conocida		media al 95%				
		Media recortada al 5%		52.58		
		Mediana		51.00		
		Varianza		308.989		
		Desv. tít.		17.578		
		Mínimo		14		
		Máximo		92		
		Rango		78		
		Amplitud intercuartil		27		
		Asimetría		.089	.160	
		Curtosis		-.694	.318	
Sí		(Evento)	Media		46.95	1.619
			Intervalo de	Límite inferior	43.74	
	confianza para la		Límite superior	50.16		
	media al 95%					
	Media recortada al 5%			46.74		
	Mediana			46.50		
	Varianza			267.453		
	Desv. tít.			16.354		
	Mínimo			16		
	Máximo			86		
	Rango			70		
	Amplitud intercuartil			25		
	Asimetría			.160	.239	
	Curtosis			-.694	.474	

Tabla 11: Descriptiva de la variable Edad en el momento de la primera intervención conocida para “Censurados” y “Eventos”.

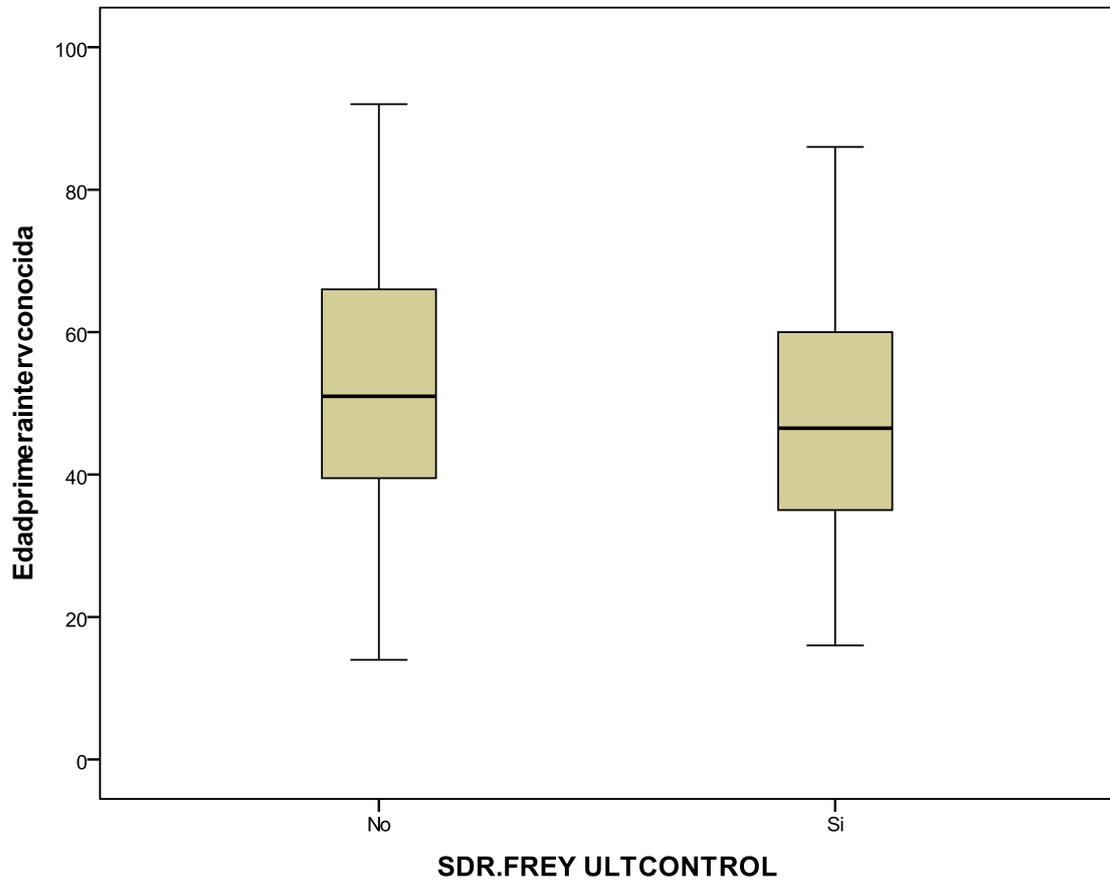


Figura 16: Gráfica de cajas referente a la Edad en el momento de la primera intervención conocida para “Censurados” y “Eventos”.

La prueba de Levene para la comparación de varianzas no ha detectado diferencias significativas entre las varianzas de los grupos de Frey ($F=1,278NS$, $p=0,259$).

El test de t ha detectado diferencias altamente significativas entre las medias de los grupos ($t=2,753^{**}$, $gl=332$; $p=0,006$). La media de edad es menor en el grupo de “Eventos”: la diferencia entre las medias es de 5,631 años, con un intervalo de confianza al 95% comprendido entre 1,608 y 9,654 años.

IV.3.1.a.3 EDAD AL INICIO DEL SÍNDROME DE FREY

Se ha calculado sólo para los “Eventos”.

Si el individuo tiene fecha de comienzo de Frey, se calcula la edad en años en ese momento, y si no se dispone de esa fecha y se tiene fecha del último control, se considera la edad en este momento. La **Tabla 12** muestra una descriptiva de los resultados obtenidos.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
Edad Inicio Síndrome de Frey	102	18.00	91.00	47.9608	16.13183

Tabla 12: Descriptiva de la variable Edad al inicio del Síndrome de Frey en los “Eventos”.

IV.3.1.b SEXO

La **Tabla 13** muestra los resultados obtenidos:

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Sexo	Hombre	Recuento	117	42	159
		% dentro de SDR.FREY	50.4%	41.2%	47.6%
	Mujer	Recuento	115	60	175
		% dentro de SDR.FREY	49.6%	58.8%	52.4%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 13: Tabla de contingencia de las variables “Sexo” y “Síndrome de Frey”.

RESULTADOS

Del total de 334 intervenciones, 159 (47,6%) fueron en hombres y 175 (52,4%) en mujeres. De los pacientes que desarrollaron Frey (“Eventos”), 60 fueron mujeres (58,8%) y 42 fueron hombres (41,2%).

No se detectan diferencias estadísticamente significativas entre “Censurados” y “Eventos” en cuanto a la distribución de la variable Sexo (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 2,056NS, gl=1; p=0,150).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable “Sexo” se muestran a continuación (**Tablas 14 y 15**).

Sexo	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Hombre	159	42	117	73.6%
Mujer	175	60	115	65.7%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 14: Resumen del procesamiento de los casos.

Sexo	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hombre	2276.481	564.306	1170.442	3382.521	1514.000	384.586	760.211	2267.789
Mujer	2506.904	551.944	1425.093	3588.715	1185.000	284.732	626.926	1743.074
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha “Censurado”.

Tabla 15: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Sexo”.

El Síndrome de Frey muestra un tiempo de aparición medio de 2276,481 días en hombres y de 2506,904 días en mujeres. En hombres la mediana (primer tiempo con un % de individuos libres de Frey igual a 0,5) es de 1514 días, mientras que en mujeres es inferior (1185 días).

El test de Breslow para la comparación de las dos curvas de supervivencia no ha detectado diferencias significativas entre sexos (Chi cuadrado=0,145NS, gl=1, p=0,703).

IV.3.1.c PROCEDENCIA GEOGRÁFICA

La **Tabla 16** muestra la distribución de procedencias geográficas para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Procedencia geográfica	Española	Recuento	218	100	318
		% dentro de SDR.FREY	94.0%	98.0%	95.2%
	Europea	Recuento	5	0	5
		% dentro de SDR.FREY	2.2%	.0%	1.5%
	Asiática	Recuento	2	2	4
		% dentro de SDR.FREY	.9%	2.0%	1.2%
	Africana	Recuento	7	0	7
		% dentro de SDR.FREY	3.0%	.0%	2.1%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 16: Tabla de contingencia de las variables “Procedencia geográfica” y Síndrome de Frey.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución de procedencias geográficas entre los dos grupos de Frey (Chi cuadrado de Pearson = 6,114NS; gl=2; p=0,106).

RESULTADOS

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable Procedencia geográfica se muestran a continuación (**Tablas 17 y 18**).

Procedencia geográfica	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Española	318	100	218	68.6%
Europea	5	0	5	100.0%
Asiática	4	2	2	50.0%
Africana	7	0	7	100.0%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 17: Resumen del procesamiento de los datos.

Procedencia	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Española	2615.716	461.455	1711.264	3520.167	1460.000	283.631	904.083	2015.917
Asiática	656.000	406.000	.000	1451.760	250.000	.	.	.
Global	2564.185	451.624	1679.001	3449.368	1185.000	294.733	607.323	1762.677

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 18: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Procedencia geográfica”.

Sólo se indican las medias y medianas del tiempo de supervivencia en las procedencias española y asiática porque en el resto de las procedencias no aparecen “Eventos”. Todos son casos “Censurados”.

Sólo se comparan las funciones de supervivencia de las procedencias española y asiática. El test de Breslow para la comparación de las funciones de supervivencia entre estas dos categorías no ha detectado diferencias estadísticamente significativas (Chi cuadrado =0,041NS; gl=1; p=0,839).

IV.3.1.d HÁBITOS TÓXICOS

Los distintos hábitos tóxicos que hemos considerado para estudiar su posible relación con el Síndrome de Frey se centran en el tabaquismo activo, la condición de exfumador y el hábito enólico (enolismo).

IV.3.1.d.1 TABAQUISMO ACTIVO

La **Tabla 19** muestra la distribución de fumadores y no fumadores para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Tabaquismo activo	No fumador	Recuento	127	69	196
		% dentro de SDR.FREY	54.7%	67.6%	58.7%
	Fumador	Recuento	105	33	138
		% dentro de SDR.FREY	45.3%	32.4%	41.3%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 19: Tabla de contingencia de las variables “Tabaquismo activo” y “Síndrome de Frey”.

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad=4,349*; gl=1; p=0,037) en cuanto a la proporción de fumadores, que es mayor en el grupo que no había desarrollado el Síndrome de Frey (“Censurados”). La proporción de no fumadores es mayor en “Eventos”.

RESULTADOS

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable Tabaquismo activo se muestran a continuación (Tablas 20 y 21).

Tabaquismo activo	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No Fumador	196	69	127	64.8%
Fumador	138	33	105	76.1%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 20: Resumen del procesamiento de los datos.

Tabaquismo Activo	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No Fumador	2108.156	377.288	1368.672	2847.639	1185.000	312.237	573.016	1796.984
Fumador	3004.265	815.420	1406.042	4602.487	1041.000	316.028	421.585	1660.415
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 21: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable "Tabaquismo activo".

El test de Breslow para la comparación de las funciones de supervivencia no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre fumadores y no fumadores (Chi cuadrado =3,109NS, gl=1; p=0,078).

IV.3.1.d.2 CONDICIÓN DE EXFUMADOR

La **Tabla 22** muestra la distribución de exfumadores y no exfumadores para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Exfumador No	Recuento	207	89	296	
	% dentro de SDR.FREY	89.2%	87.3%	88.6%	
Si	Recuento	25	13	38	
	% dentro de SDR.FREY	10.8%	12.7%	11.4%	
Total	Recuento	232	102	334	
	% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabla 22: Tabla de contingencia de las variables "Exfumador" y "Síndrome de Frey".

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a proporción de exfumadores entre los dos grupos de Frey (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 0,112NS; $gl=1$; $p=0,738$).

Los resultados del análisis de supervivencia, considerando las categorías de la variable "Exfumador", se muestran en las **Tablas 23 y 24**.

Exfumador	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	296	89	207	69.9%
Si	38	13	25	65.8%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 23: Resumen del procesamiento de los datos.

RESULTADOS

Exfumador	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2694.678	483.066	1747.868	3641.488	1460.000	274.724	921.541	1998.459
Si	1116.661	186.207	751.696	1481.627	1087.000	599.121	.000	2261.276
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 24: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Exfumador”.

El test de Breslow para la comparación de las funciones de supervivencia no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre fumadores y exfumadores (Chi cuadrado = 0,506 NS; gl=1; p=0,477).

Seleccionamos los no fumadores y comparamos la proporción de exfumadores entre los dos grupos de Frey, para descartar que la mayor proporción de no fumadores en los Eventos se deba a una mayor proporción de exfumadores entre ellos.

La **Tabla 25** muestra la distribución de exfumadores y no exfumadores (dentro de los no fumadores) para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR. FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Ex fumador	No	Recuento	103	56	159
		% dentro de SDR.FREY	81.1%	81.2%	81.1%
	Si	Recuento	24	13	37
		% dentro de SDR.FREY	18.9%	18.8%	18.9%
Total		Recuento	127	69	196
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 25: Tabla de contingencia de las variables “Exfumador” y “Síndrome de Frey”, dentro de los no fumadores.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Frey para proporción de exfumadores dentro de los no fumadores (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 0,000 NS, $g| = 1$; $p = 1,000$).

IV.3.1.d.3 HÁBITO ENÓLICO (ENOLISMO)

La **Tabla 26** muestra la distribución de las categorías de la variable Enolismo para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Enolismo	No	Recuento	194	85	279
		% dentro de SDR.FREY	84.0%	83.3%	83.8%
	Si	Recuento	37	17	54
		% dentro de SDR.FREY	16.0%	16.7%	16.2%
Total		Recuento	231	102	333
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 26: Tabla de contingencia de las variables “Enolismo” y “Síndrome de Frey”.

RESULTADOS

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución del Enolismo entre los dos grupos de Frey (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 0,000NS; gl=1; p=1,000).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable Enolismo se muestran en las **Tablas 27 y 28**.

Enolismo	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	279	85	194	69.5%
Si	54	17	37	68.5%
Global	333	102	231	69.4%

Tabla 27: Resumen del procesamiento de los datos.

Enolismo	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2781.465	498.838	1803.742	3759.189	1460.000	206.856	1054.563	1865.437
Si	1126.974	188.864	756.802	1497.147	729.000	359.031	25.299	1432.701
Global	2613.783	458.946	1714.249	3513.317	1460.000	255.467	959.284	1960.716

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 28: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable "Enolismo".

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Enolismo con respecto a las funciones de supervivencia (Chi cuadrado= 0,280NS; gl=1; p=0,597).

IV.3.1.e ANTECEDENTES PERSONALES

IV.3.1.e.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

La **Tabla 29** muestra la distribución de las categorías de la variable Hipertensión arterial (HTA) para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
HTA	No	Recuento	179	87	266
		% dentro de SDR.FREY	77.2%	85.3%	79.6%
	Si	Recuento	53	15	68
		% dentro de SDR.FREY	22.8%	14.7%	20.4%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 29: Tabla de contingencia de las variables “Hipertensión arterial (HTA)” y “Síndrome de Frey”.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a proporción de hipertensos entre los dos grupos de Síndrome de Frey (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 2,414NS; $gl= 1, p=0,120$).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable “HTA” se muestran en las **Tablas 30 y 31**.

HTA	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	266	87	179	67.3%
Si	68	15	53	77.9%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 30: Resumen del procesamiento de los casos.

RESULTADOS

HTA	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2377.789	466.889	1462.686	3292.891	1087.000	302.633	493.839	1680.161
Si	3102.207	924.158	1290.857	4913.558	1599.000	500.917	617.203	2580.797
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 31: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable "HTA".

El test de Breslow para la comparación de las funciones de supervivencia no ha detectado diferencias significativas entre los grupos de HTA (Chi cuadrado =1,241NS; gl=1; p=0,265).

IV.3.1.e.2 DIABETES MELLITUS INSULINO DEPENDIENTE (DMID)

La **Tabla 32** muestra la distribución de las categorías de la variable "DMID" para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
DMID	No	Recuento	229	101	330
		% dentro de SDR.FREY	98.7%	99.0%	98.8%
	Si	Recuento	3	1	4
		% dentro de SDR.FREY	1.3%	1.0%	1.2%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 32: Tabla de contingencia de las variables "Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID)" y "Síndrome de Frey".

Los test estadísticos para la comparación de las distribuciones de la variable “DMID” entre los dos grupos de Síndrome de Frey se muestran en la **Tabla 33**.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.059 ^a	1	.809	1.000
Corrección por continuidad	.000	1	1.000	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	334			

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.22.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 33: Pruebas de Chi cuadrado.

En este caso, dado que el 50% de las casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y trabajamos con una tabla de 2x2, el test estadístico de elección se basa en el estadístico exacto de Fisher bilateral.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de Frey para la distribución de DMID (significación exacta bilateral NS; $p > 0,05$).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable “DMID” se muestran en las **Tablas 34 y 35**.

DMID	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	330	101	229	69.4%
Si	4	1	3	75.0%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 34: Resumen del procesamiento de los casos.

RESULTADOS

DMID	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2619.115	459.901	1717.709	3520.522	1460.000	255.470	959.280	1960.720
Si	238.333	86.276	69.231	407.435
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 35: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable DMID.

El test de Breslow para la comparación de funciones de supervivencia no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre individuos con DMID e individuos sin DMID (Chi cuadrado =0,859NS; gl=1; p=0,354).

IV.3.1.e.3 DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE (DMNID)

La **Tabla 36** muestra la distribución de las categorías de la variable DMNID para cada grupo de Síndrome de Frey.

		SDR.FREY		Total
		No (Censurado)	Sí (Evento)	
DMNID No	Recuento	217	100	317
	% dentro de SDR.FREY	93.5%	98.0%	94.9%
Si	Recuento	15	2	17
	% dentro de SDR.FREY	6.5%	2.0%	5.1%
Total	Recuento	232	102	334
	% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 36: Tabla de contingencia de las variables “Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID)” y “Síndrome de Frey”.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a DMNID entre los dos grupos de Síndrome de Frey (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 2,117NS; gl= 1; p=0,146).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable “DMID” se muestran en las **Tablas 37 y 38**.

DMNID	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	317	100	217	68.5%
Si	17	2	15	88.2%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 37: Resumen del procesamiento de los casos.

DMNID	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2426.832	463.656	1518.066	3335.598	1185.000	235.315	723.783	1646.217
Si	2483.556	1285.279	.000	5002.702	755.000	334.774	98.843	1411.157
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 38: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable DMNID.

RESULTADOS

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de DMNID con respecto a las funciones de supervivencia (Chi cuadrado = 2,969NS; gl=1; p=0,085).

IV.3.1.e.4 OBESIDAD

La **Tabla 39** muestra la distribución de las categorías de la variable “Obesidad” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Obesidad	No	Recuento	225	102	327
		% dentro de SDR.FREY	97.0%	100.0%	97.9%
	Si	Recuento	7	0	7
		% dentro de SDR.FREY	3.0%	.0%	2.1%
Total	Recuento		232	102	334
	% dentro de SDR.FREY		100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 39: Tabla de contingencia de las variables “Obesidad” y “Síndrome de Frey”.

Los test estadísticos para la comparación de las distribuciones de la variable “Obesidad” entre los dos grupos de Síndrome de Frey se muestran en la **Tabla 40**.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.143 ^a	1	.076	.106
Corrección por continuidad ^b	1.845	1	.174	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	334			

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.14.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 40: Pruebas de Chi cuadrado.

En este caso, dado que el 50% de las casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y trabajamos con una tabla de 2x2, el test estadístico de elección se basa en el estadístico exacto de Fisher bilateral. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de Frey para la distribución de la Obesidad (significación exacta bilateral NS; $p > 0,05$).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable Obesidad se muestran en la **Tabla 41**.

Obesidad	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	327	102	225	68.8%
Si	7	0	7	100.0%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 41: Resumen del procesamiento de los casos.

No se ha calculado ningún estadístico porque todos los casos se han censurado en el grupo de los obesos.

RESULTADOS

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre individuos con y sin obesidad respecto a las funciones de supervivencia (Chi cuadrado = 1,593NS; gl= 1; p=0,207).

IV.3.1.e.5 DISLIPEMIA

La **Tabla 42** muestra la distribución de las categorías de la variable Dislipemia para cada grupo de Síndrome de Frey:

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Dislipemia	No	Recuento	207	93	300
		% dentro de SDR.FREY	89.2%	91.2%	89.8%
	Si	Recuento	25	9	34
		% dentro de SDR.FREY	10.8%	8.8%	10.2%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 42: Tabla de contingencia de las variables “Dislipemia” y “Síndrome de Frey”.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a Dislipemia entre los dos grupos de Síndrome de Frey (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 0,120NS; gl=1; p=0,729).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable “Dislipemia” se muestran en las **Tablas 43 y 44**.

Dislipemia	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	300	93	207	69.0%
Si	34	9	25	73.5%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 43: Resumen del procesamiento de los datos.

Dislipemia	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2460.470	472.660	1534.056	3386.885	1460.000	195.349	1077.115	1842.885
Si	2871.835	942.074	1025.370	4718.300	729.000	199.618	337.750	1120.250
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 44: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable "Dislipemia".

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre individuos con y sin Dislipemia respecto a las funciones de supervivencia (Chi cuadrado= 0,830 NS; gl=1; p=0,362).

IV.3.1.e.6 PATOLOGÍA RESPIRATORIA

La **Tabla 45** muestra la distribución de las categorías de la variable “Patología respiratoria” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Patología Respiratoria	No	Recuento	211	98	309
		% dentro de SDR.FREY	90.9%	96.1%	92.5%
	Si	Recuento	21	4	25
		% dentro de SDR.FREY	9.1%	3.9%	7.5%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 45: Tabla de contingencia de las variables “Patología Respiratoria” y “Síndrome de Frey”.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a patología respiratoria entre los dos grupos de Síndrome de Frey (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 2,003NS;gl=1; p=0,157).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable Patología respiratoria se muestran en las **Tablas 46 y 47**.

Patología	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Respiratoria				
No	309	98	211	68.3%
Si	25	4	21	84.0%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 46: Resumen del procesamiento de los datos.

Patología Respiratoria	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2579.680	481.757	1635.436	3523.924	1087.000	245.514	605.792	1568.208
Si	2068.421	511.803	1065.287	3071.556	1825.000	255.523	1324.176	2325.824
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 47: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Patología Respiratoria”.

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre individuos con y sin patología respiratoria respecto a las funciones de supervivencia (Chi cuadrado = 2,520NS; gl=1; p=0,112).

IV.3.1.e.7 PATOLOGÍA CARDÍACA

La **Tabla 48** muestra la distribución de las categorías de la variable “Patología cardiaca” para cada grupo de Síndrome de Frey.

RESULTADOS

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Patología Cardíaca	No	Recuento	209	98	307
		% dentro de SDR.FREY	90.1%	96.1%	91.9%
	Si	Recuento	23	4	27
		% dentro de SDR.FREY	9.9%	3.9%	8.1%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 48: Tabla de contingencia de las variables “Patología Cardíaca” y “Síndrome de Frey”.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a patología cardíaca entre los dos grupos de Síndrome de Frey (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 2,665NS; gl= 1; p=0,103).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable Patología cardíaca se muestran en las **Tablas 49 y 50**.

Patología Cardíaca	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	307	98	209	68.1%
Si	27	4	23	85.2%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 49: Resumen del procesamiento de los casos.

Patología Cardíaca	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2563.793	452.212	1677.457	3450.129	1185.000	299.214	598.540	1771.460
Si	702.288	55.797	592.927	811.649
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 50: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Patología Cardíaca”.

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre individuos con y sin patología cardíaca respecto a las funciones de supervivencia (Chi cuadrado= 0,931NS; gl=1; p=0,334)

IV.3.1.e.8 OTROS ANTECEDENTES PERSONALES

La **Tabla 51** muestra la distribución de “Otros antecedentes personales” en los dos grupos de Síndrome de Frey. Su interés es meramente descriptivo, ya que no se ha realizado ningún test estadístico, dada la gran variedad de antecedentes que dificulta incluso, su agrupación en categorías globales.

RESULTADOS

Otros antecedentes personales	SDR.FREY No (Censurados)		SDR.FREY Si (Eventos)		Total	
	N. Observado	%	N. Observado	%	N. Observado	%
Sin AP de interés	183	78,9%	90	88,2%	273	81,7%
Carcinoma de próstata	1	,4%	0	,0%	1	,3%
ACV transitorio, AIT sin secuelas	3	1,2%	0	,0%	3	,9%
Alzheimer	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Artritis Reumatoide	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Artrosis	2	,9%	0	,0%	0	,6%
Bocio multinodular	0	,0%	1	1,0%	1	,3%
Carcinoma escamoso frontal	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Carcinoma de mama	1	,4%	1	1,0%	2	,6%
IRC	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Carcinoma de Ovario	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Cataratas	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Cocaína, Hachis	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Colesteatoma	2	,8%	0	,0%	2	,6%
Depresión	2	,9%	2	2,0%	4	1,2%
Epilepsia	0	,0%	1	1,0%	1	,3%
Esclerosis múltiple	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Esquizofrenia	2	,8%	0	,0%	2	,6%
Estenosis aórtica congénita	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Fibromialgia	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Hipertrofia prostática benigna	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Hepatopatía alcohólica	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Hipertiroidismo, Hipotiroidismo	8	3,4%	1	1,0%	9	2,7%
Hiperuricemia	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Leucemia Mieloide Aguda	0	,0%	1	1,0%	1	,3%
Histerectomía	0	,0%	1	1,0%	1	,3%
ICTUS	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Carcinoma de vejiga	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Lupus Eritematoso Sistémico	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Melanoma	1	,4%	1	1,0%	2	,6%
Neuralgia trigemino	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Parkinson	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Poliartritis reumática	0	,0%	1	1,0%	1	,3%
Psoriasis	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Sarcoma hombro derecho	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Tumor cerebral	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Úlcus duodenal	1	,4%	2	2,0%	3	,9%
VIH, VHC+, VHB+	5	2,1%	0	,0%	5	1,5%
TOTAL	232	100,0%	102	100,0%	334	100,0%

Tabla 51: Tabla de contingencia de las variables “Otros antecedentes personales” y “Síndrome de Frey”.

IV.3.1.f TIPO DE TUMOR PAROTÍDEO

La **Tabla 52** y las **Figuras 17, 18 y 19** muestran la distribución de Tipos de tumor parotídeo en los dos grupos de Síndrome de Frey.

Tipo de Tumor Parotídeo	SDR.FREY No (censurado)		SDR.FREY Sí (Evento)		Total	
	N. Observado	%	N. Observado	%	N. Observado	%
Adenoma pleomorfo	105	45,3%	72	70,6%	177	53,0%
Tumor de Wartin	66	28,4%	12	11,8%	78	23,4%
Oncocitoma	7	3,0%	0	,0%	7	2,1%
Lipoma	10	4,3%	0	,0%	10	3,0%
Mioepitelioma	2	,9%	3	2,9%	5	1,5%
Quiste linfoepitelial	3	1,3%	4	3,9%	7	2,1%
Quiste epidermoide	3	1,3%	1	1,0%	4	1,2%
Quiste bronquial	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Cistoadenoma papilar	2	,9%	0	,0%	2	,6%
Adenoma de células basales	2	,9%	0	,0%	2	,6%
Adenoma papilar linfomatoide	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Linfangioma quístico	1	,4%	1	1,0%	2	,6%
Sialoadenitis crónica	2	,9%	0	,0%	2	,6%
Proliferación linfoide nodular	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Malformación arteriovenosa	0	,0%	1	1,0%	1	,3%
Tumor de Wartin + adenoma pleomorfo	0	,0%	1	1,0%	1	,3%
Carcinoma escamoso	15	6,5%	2	2,0%	17	5,1%
Carcinoma de células acinares	3	1,3%	2	2,0%	5	1,5%
Carcinoma mucoepidermoide	1	,4%	2	2,0%	3	,9%
Carcinoma adenoide quístico	2	,9%	0	,0%	2	,6%
Carcinoma linfoepitelial	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Linfoma	3	1,3%	1	1,0%	4	1,2%
Adenocarcinoma	1	,4%	0	,0%	1	,3%
Total	232	100,0%	102	100,0%	334	100,0%

Tabla 52: Tabla de contingencia de las variables “Tipo de Tumor Parotídeo” y “Síndrome de Frey”.

RESULTADOS

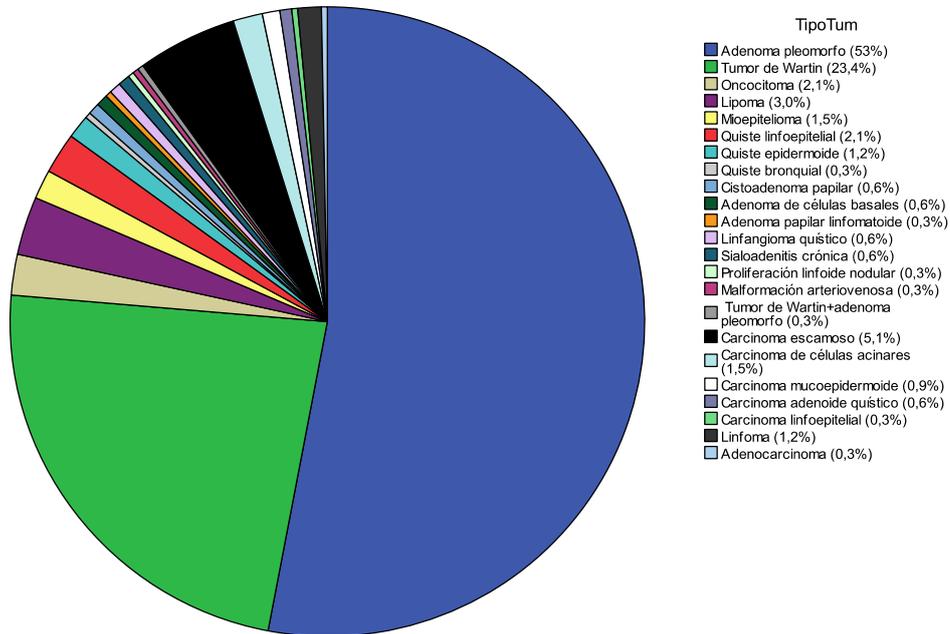


Figura 17: Gráfico de sectores para Tipo de Tumor Parotídeo en el total de pacientes considerados (“Eventos” y “Censurados”).

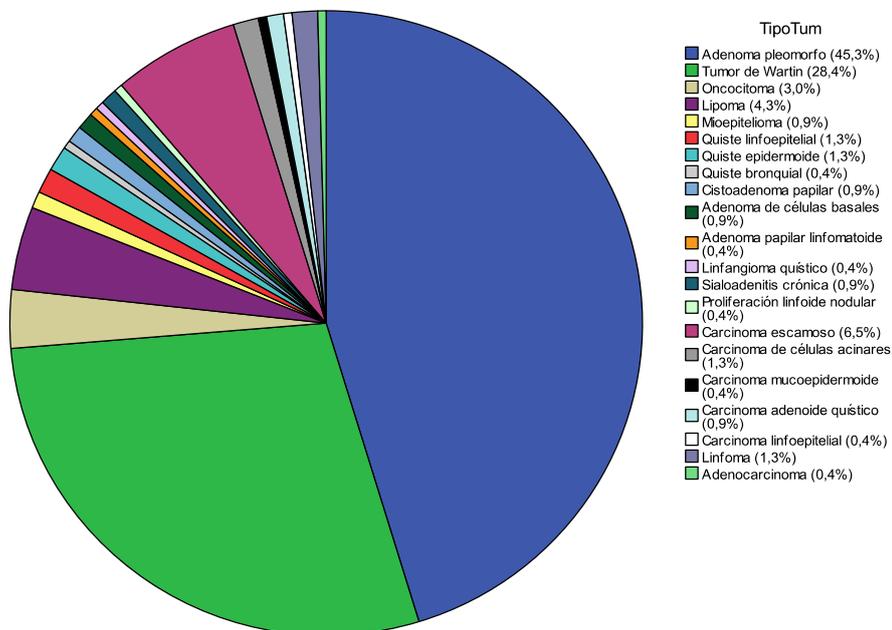


Figura 18: Gráfico de sectores para Tipo de Tumor Parotídeo en “Censurados”.

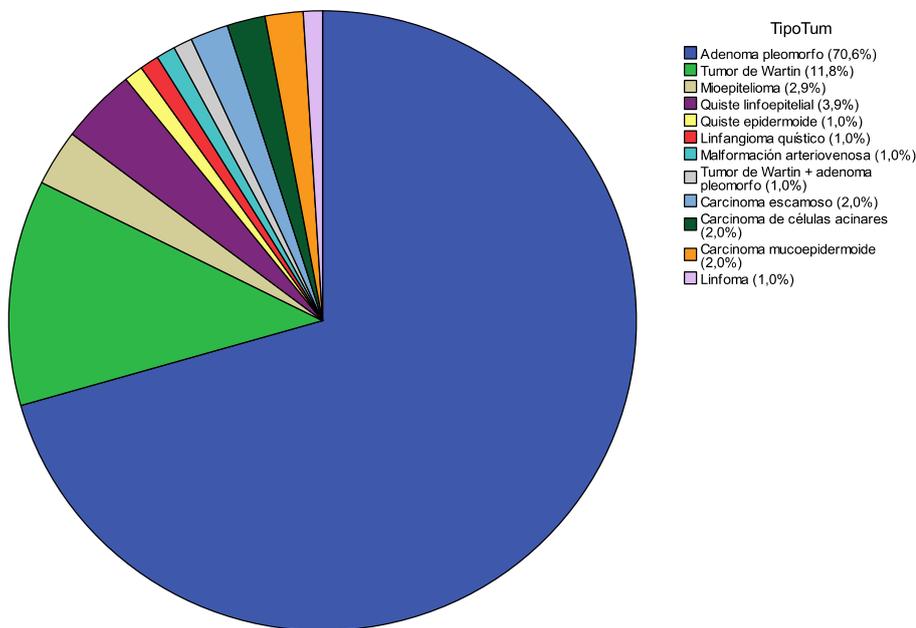


Figura 19: Gráfico de sectores para Tipo de Tumor Parotídeo en “Eventos”.

Para la realización de test estadísticos los tumores se agrupan en varias categorías, como se muestra en los apartados siguientes.

IV.3.1.f.1 AGRUPACIÓN DE TUMORES PAROTÍDEOS EN TRES CATEGORÍAS

Se agrupan los tumores en tres categorías, dada la importancia cuantitativa de Adenoma Pleomorfo y Tumor de Warthin con respecto al resto de tumores. La **Tabla 53** muestra la distribución de las categorías de la variable “Tipo de Tumor (Adenoma Pleomorfo/Tumor de Warthin/resto de tumores)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

RESULTADOS

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Tipo Tumor tres categorías	Adenoma	Recuento	105	72	177
	pleomorfo	% dentro de SDR.FREY	45.3%	70.6%	53.0%
	Tumor de	Recuento	66	12	78
	Warthin	% dentro de SDR.FREY	28.4%	11.8%	23.4%
	Resto tumores	Recuento	61	18	79
		% dentro de SDR.FREY	26.3%	17.6%	23.7%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 53: Tabla de contingencia de las variables Tipo de Tumor Parotídeo agrupado en tres categorías y Síndrome de Frey.

El Adenoma pleomorfo es el tipo de tumor más frecuente (53% sobre el total), alcanzando en “Eventos” una frecuencia del 70,6 %, frente a sólo un 45,3% en Censurados. Los test estadísticos para la comparación de las distribuciones de la variable “Tipo de Tumor (Adenoma Pleomorfo/Tumor de Warthin/resto de tumores)” entre los dos grupos de Síndrome de Frey se muestran en la tabla siguiente han detectado diferencias altamente significativas ($p < 0,01$) entre los Eventos y los Censurados en cuanto a la distribución de los tumores (Chi cuadrado de Pearson =19,261; $gl=2$; $p < 0,001$).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable “Tipo de Tumor (Adenoma Pleomorfo/Tumor de Warthin/resto de tumores)” se muestran en las **Tablas 54 y 55**.

Tipo de tumor en tres categorías	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Adenoma pleomorfo	177	72	105	59.3%
Tumor de Warthin	78	12	66	84.6%
Resto tumores	79	18	61	77.2%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 54: Resumen del procesamiento de los casos.

Tipo de tumor en tres categorías	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Adenoma pleomorfo	2152.097	435.959	1297.616	3006.577	826.000	152.686	526.735	1125.265
Tumor de Warthin	2779.647	263.612	2262.967	3296.326
Resto tumores	1330.017	124.417	1086.160	1573.874	1825.000	466.097	911.449	2738.551
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 55: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Tipo de Tumor Parotídeo” agrupado en tres categorías.

Los resultados de la comparación de las funciones de supervivencia entre las categorías de la variable “Tipo de Tumor (Adenoma Pleomorfo/Tumor de Warthin/resto de tumores)” se muestran en la **Tabla 56**.

RESULTADOS

Tipo de Tumor en tres categorías		Adenoma pleomorfo		Tumor de Warthin		Resto tumores	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Breslow	Adenoma			2.000	.157	6.037	.014
Generalized	pleomorfo						
Wilcoxon	Tumor de Warthin	2.000	.157			.591	.442
	Resto tumores	6.037	.014	.591	.442		

Tabla 56: Resultados del test de Breslow para la comparación por pares de las funciones de supervivencia de los tipos de Tumor Parotídeo agrupados en tres categorías.

Las comparaciones entre las funciones de supervivencia muestran diferencias significativas ($p < 0,05$) entre Adenoma pleomorfo y el resto de los tumores: la supervivencia es menor en caso de Adenoma pleomorfo.

La gráfica de la función de supervivencia se muestra en la **Figura 20**.

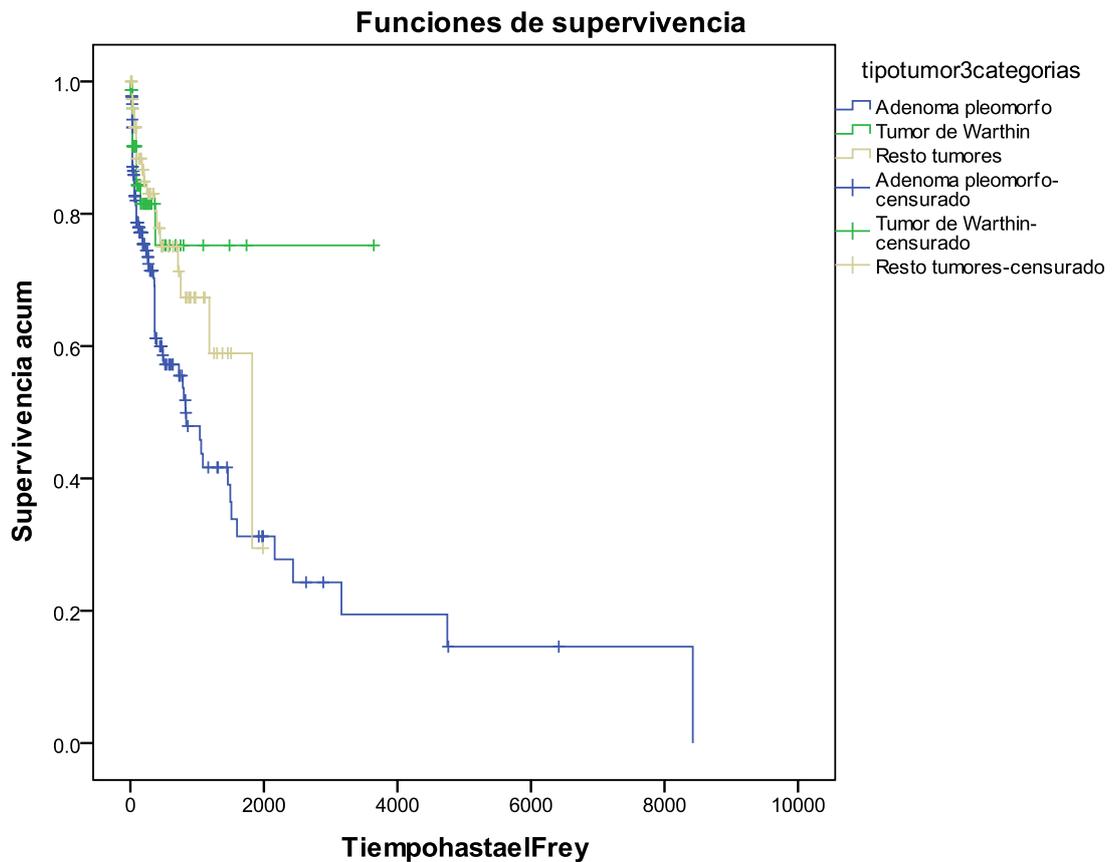


Figura 20: Funciones de supervivencia para los tipos de Tumores parotídeos agrupados en tres categorías.

IV.3.1.f.2 TIPO DE TUMOR PAROTÍDEO EN FUNCIÓN DE SU BENIGNIDAD O MALIGNIDAD

Otra posible agrupación de tumores es la que se basa en su malignidad: tumores malignos o benignos. La **Tabla 57** muestra la distribución de las categorías de la variable “Tipo Tumor (maligno/benigno)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

RESULTADOS

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Tipo Tumor	Tumor Benigno	Recuento	206	95	301
		% dentro de SDR.FREY	88.8%	93.1%	90.1%
	Tumor Maligno	Recuento	26	7	33
		% dentro de SDR.FREY	11.2%	6.9%	9.9%
Total	Recuento		232	102	334
	% dentro de SDR.FREY		100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 57: Tabla de contingencia de las variables “Tipo de Tumor (maligno/benigno)” y “Síndrome de Frey”.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a Tipo de tumor (maligno/benigno) entre los dos grupos de Frey (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 1,053NS; gl=1; p=0,305).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable “Tipo Tumor (maligno/benigno)” se muestran en las **Tablas 58 y 59**.

Tipo Tumor	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Tumor Benigno	301	95	206	68.4%
Tumor Maligno	33	7	26	78.8%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 58: Resumen del procesamiento de los casos.

El test de Breslow ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre tumores malignos y benignos respecto a las funciones de supervivencia (Chi cuadrado = 5,566*; gl=1; p=0,018).

La gráfica de la función de supervivencia se muestra en la **Figura 21**.

Tipo Tumor	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
T. Benigno	2566.352	464.939	1655.073	3477.632	1087.000	245.822	605.189	1568.811
T. Maligno	1455.602	160.571	1140.882	1770.322	1825.000	777.065	301.953	3348.047
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 59: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Tipo de Tumor Parotídeo (Maligno/Benigno)”.

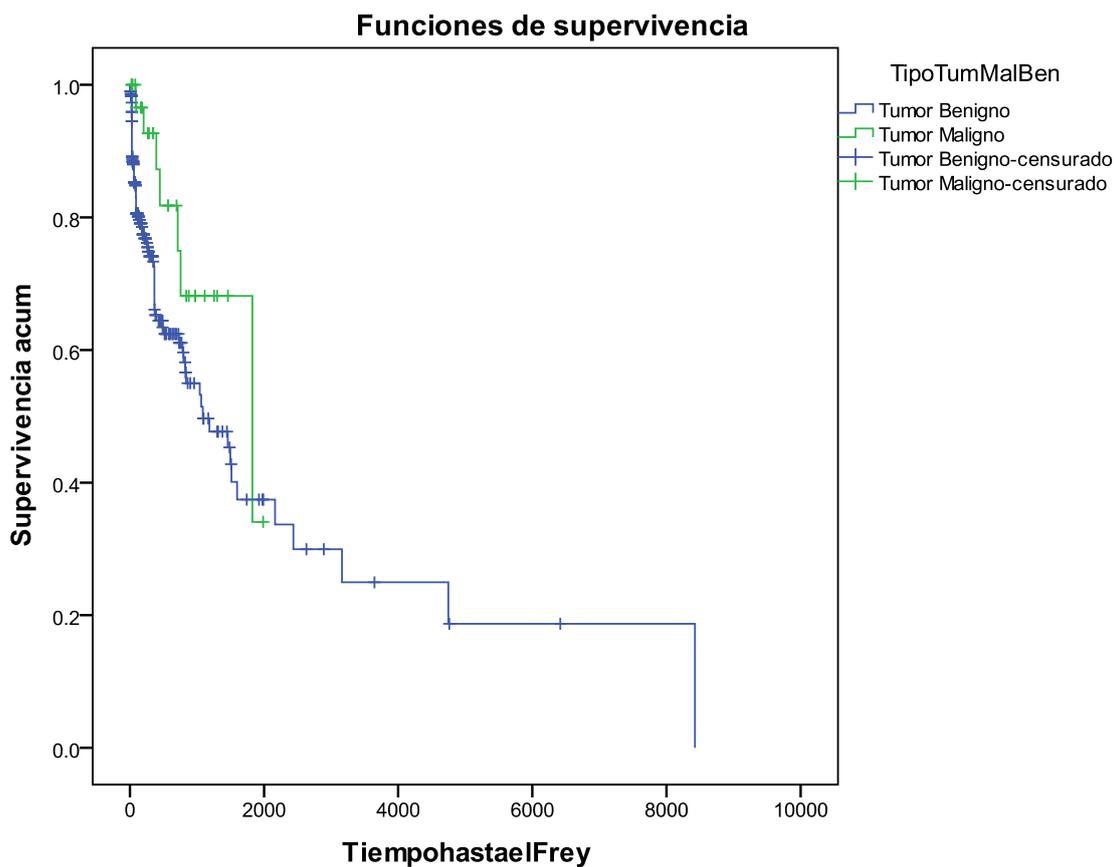


Figura 21: Funciones de supervivencia para Tumores Parotídeos malignos y benignos.

RESULTADOS

IV.3.1.f.3 TIPO DE TUMOR PAROTÍDEO SEGÚN SU FRECUENCIA (INFRECUENTE/FRECUENTE)

Una tercera agrupación de tumores es la que se basa en su frecuencia: Tumores Infrecuentes o Frecuentes. Como tumores frecuentes se incluyen los siguientes: Adenoma pleomorfo, tumor de Warthin, Lipoma, Mioepitelioma, Carcinoma Escamoso, Oncocitoma, Quiste Linfoepitelial y Carcinoma de Células Acinares). Los tumores considerados como infrecuentes son los siguientes: Bronquial, Quiste Epidermoide, Adenoma de Células Basales, Adenoma Papilar Linfomatoide, Linfangioma Quístico, Sialoadenitis Crónica, Proliferación Linfoide Nodular, Malformación Arteriovenosa, Cistoadenoma Papilar, Carcinoma Mucoepidermoide, Carcinoma Adenoide Quístico, Carcinoma Linfoepitelial, Linfoma y Adenocarcinoma). La **Tabla 60** muestra la distribución de las categorías de la variable “Tipo Tumor (Infrecuente/Frecuente)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Tipo Tumor	Infrecuente	Recuento	21	7	28
		% dentro de SDR.FREY	9.1%	6.9%	8.4%
	Frecuente	Recuento	211	95	306
		% dentro de SDR.FREY	90.9%	93.1%	91.6%
Total	Recuento		232	102	334
	% dentro de SDR.FREY		100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 60: Tabla de contingencia de las variables “Tipo de Tumor (Infrecuente/Frecuente)” y Síndrome de Frey.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a Tipo de Tumor (Infrecuente/Frecuente) entre los dos grupos de Síndrome de Frey (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 0,203NS; $g=1$; $p=0,652$).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable “Tipo Tumor (Infrecuente/Frecuente)” se muestran en las **Tablas 61 y 62**.

Tipo Tumor	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Infrecuente	28	7	21	75.0%
Frecuente	306	95	211	69.0%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 61: Resumen del procesamiento de los casos.

Tipo Tumor	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Infrecuente	1054.985	131.895	796.471	1313.499	1185.000	.	.	.
Frecuente	2634.337	470.220	1712.706	3555.967	1460.000	277.788	915.535	2004.465
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 62: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Tipo de Tumor (Infrecuente/Frecuente)”.

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre individuos con Tumor Infrecuente o Frecuente respecto a las funciones de supervivencia (Chi cuadrado= 2,991NS; gl=1; p=0,084).

IV.3.1.g TAMAÑO DEL TUMOR PAROTÍDEO

Hay cinco individuos en los cuales no se pudo estimar el tamaño tumoral (en mm) porque no existía tumor, sino que eran enfermedades difusas: cuatro de ellos correspondieron a “Censurados” y sólo uno a “Eventos”.

RESULTADOS

La **Tabla 63** y la **Figura 22** muestran una descriptiva de los datos observados.

SDR. FREY				Estadístico	Error típ.	
Tamaño del tumor (mm)	No	Media		28.61	1.311	
	(Censurado)	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	26.03		
			Límite superior	31.19		
	N=228	Media recortada al 5%		26.49		
		Mediana		25.00		
		Varianza		391.622		
		Desv. Típ.		19.789		
		Mínimo		1		
		Máximo		200		
		Rango		199		
		Amplitud intercuartil		13		
		Asimetría		4.554		.161
		Curtosis		31.769		.321
	Sí (Evento)		Media			25.81
N=101		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	22.54		
			Límite superior	29.09		
		Media recortada al 5%		24.32		
		Mediana		20.00		
		Varianza		275.354		
		Desv. Típ.		16.594		
		Mínimo		2		
		Máximo		100		
		Rango		98		
		Amplitud intercuartil		18		
		Asimetría		1.893	.240	
		Curtosis		5.337	.476	

Tabla 63: Descriptiva de la variable “Tamaño del tumor (mm)” en “Censurados” y “Eventos”.

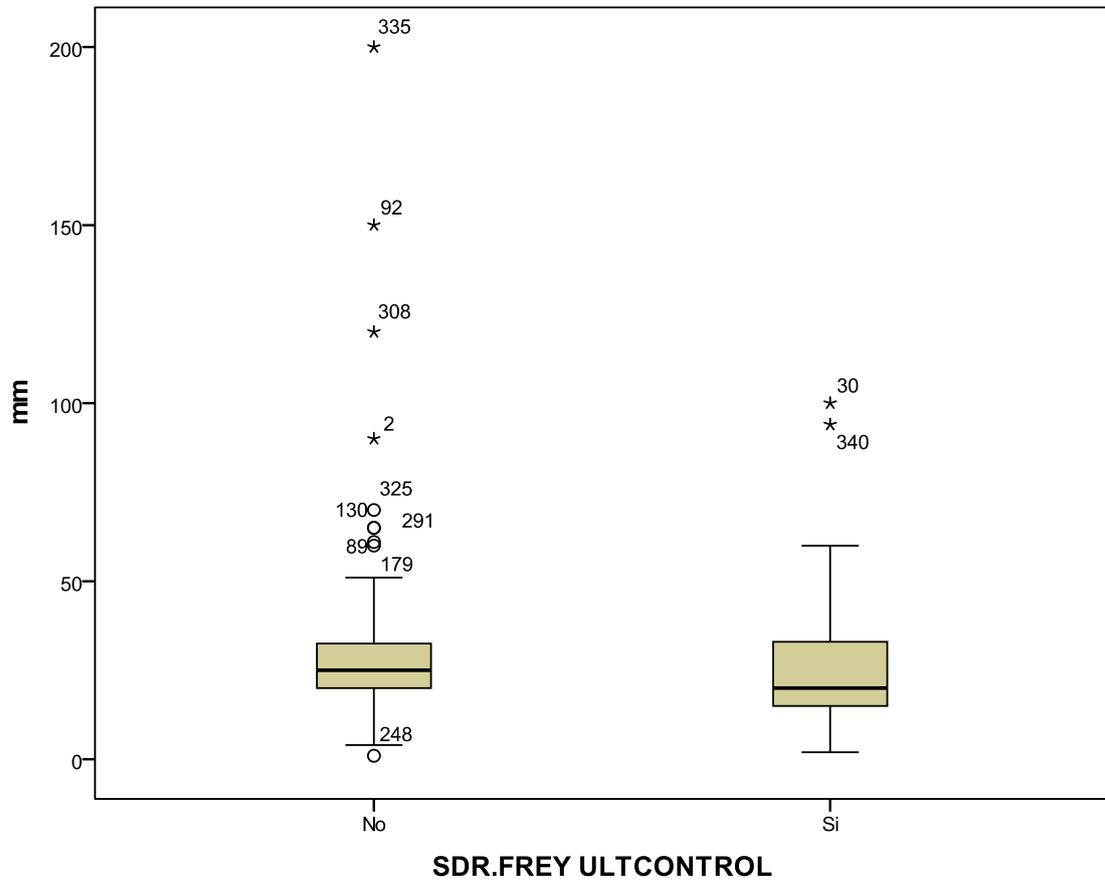


Figura 22: Diagrama de cajas de la variable “Tamaño del tumor (mm)” en los dos grupos del Síndrome de Frey.

Los círculos muestran los datos atípicos moderados y los asteriscos los datos atípicos extremos. Los números indican la posición de los individuos en el fichero general (que en este caso equivalen a los números de fichas).

La prueba de Levene para la comparación de varianzas no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre las varianzas de los grupos de Frey ($F=0,122NS$, $p=0,728$). El test de t no ha detectado diferencias estadísticamente entre las medias de los grupos de Frey ($t=1,240NS$, $gl=327$; $p=0,216$).

IV.3.1.h TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LOS TUMORES MALIGNOS DE PARÓTIDA

La **Tabla 64** y la **Figura 23** muestran la distribución de tratamientos en los individuos afectados por tumores malignos.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	sin tratamiento	19	57.6
	Sólo radioterapia	10	30.3
	sólo quimioterapia	1	3.0
	radio y quimioterapia	3	9.1
Total		33	100.0

Tabla 64: Distribución de tratamientos en los individuos afectados por tumores malignos.

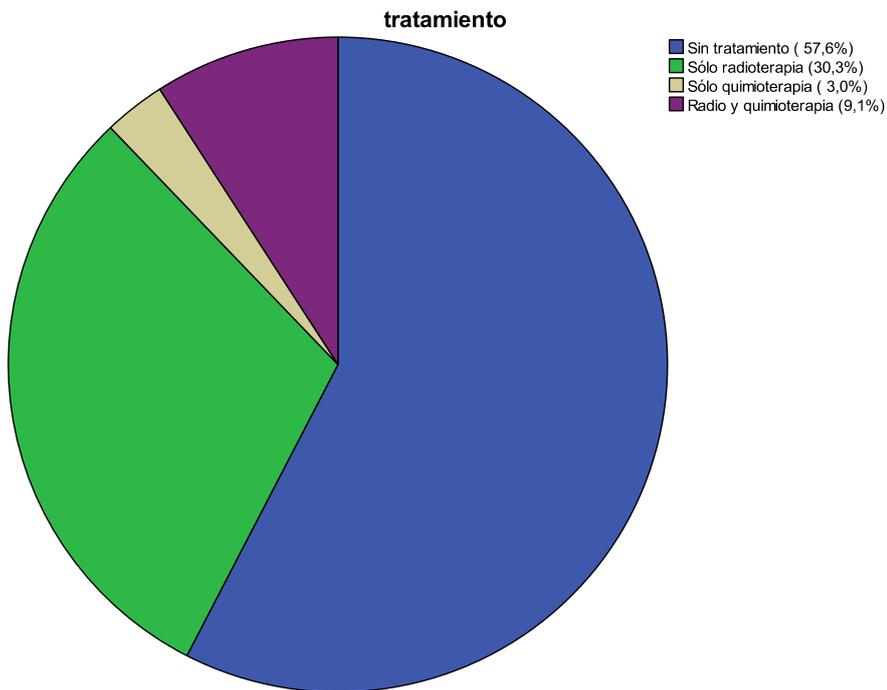


Figura 23: Gráfico de sectores de la distribución de tratamientos en individuos afectados de tumores malignos.

IV.3.1.h.1 RADIOTERAPIA POSTQUIRÚRGICA

Consideramos, en los pacientes con tumores malignos, la distribución del tratamiento con radioterapia posterior a la cirugía (**Figura 25**).

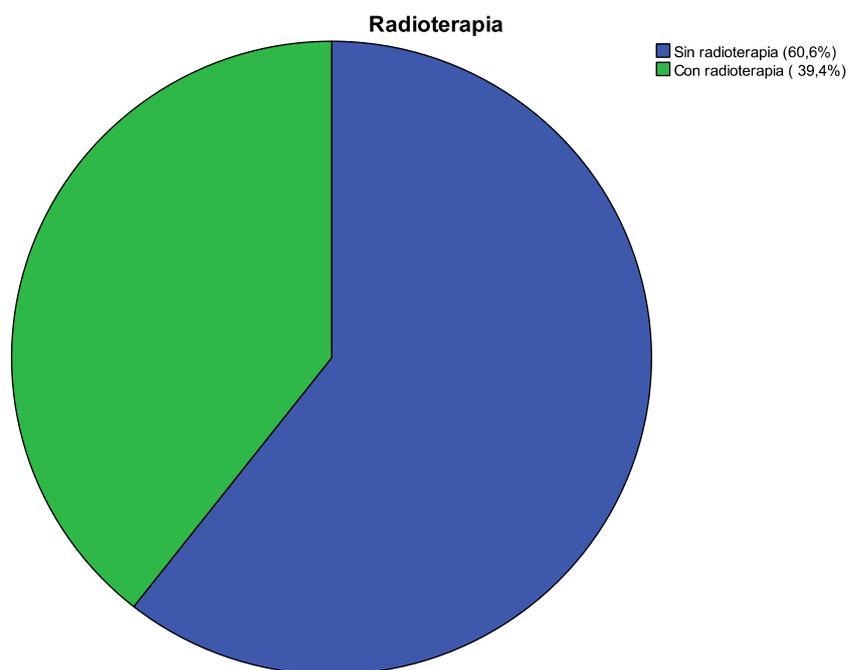


Figura 24: Gráfico de sectores de la distribución de tratamiento con radioterapia en individuos afectados de tumores malignos.

La **Tabla 65** muestra la distribución de las categorías de la variable "Radioterapia postquirúrgica" para cada grupo de Síndrome de Frey, en los pacientes con tumores malignos.

RESULTADOS

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Radioterapia Postquirúrgica	Sin radioterapia	Recuento	15	5	20
		% dentro de SDR.FREY	57.7%	71.4%	60.6%
	Con radioterapia	Recuento	11	2	13
		% dentro de SDR.FREY	42.3%	28.6%	39.4%
Total		Recuento	26	7	33
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 65: Tabla de contingencia de las variables “Radioterapia Postquirúrgica” y Síndrome de Frey en pacientes con tumores malignos.

Los test estadísticos se muestran en la **Tabla 66**.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.436 ^a	1	.509	.676
Corrección por continuidad	.050	1	.822	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	33			

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.76.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 66: Pruebas de Chi cuadrado.

Dado que 2 casillas (50%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5, se aplica el test exacto de Fisher. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Frey con respecto a las distribuciones de individuos con y sin radioterapia postquirúrgica (estadístico exacto de Fisher, significación exacta bilateral: $p > 0,05$).

Los resultados del análisis de supervivencia se muestran en las **Tablas 67 y**

68.

Radioterapia Postquirúrgica	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Sin radioterapia	20	5	15	75.0%
Con radioterapia	13	2	11	84.6%
Global	33	7	26	78.8%

Tabla 67: Resumen del procesamiento de los casos.

Radioterapia Postquirúrgica	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Sin radioterapia	1373.871	206.247	969.626	1778.115	1825.000	.000	.	.
Con radioterapia	1584.764	257.308	1080.439	2089.088
Global	1455.602	160.571	1140.882	1770.322	1825.000	777.065	301.953	3348.047

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 68: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable Radioterapia Postquirúrgica en pacientes con tumor maligno.

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia de los grupos con y sin radioterapia postquirúrgica en pacientes con tumor maligno (Chi cuadrado=0,047 NS; gl=1, p=0,828).

IV.3.1.h.2 QUIMIOTERAPIA POSTQUIRÚRGICA

En este apartado consideramos en los pacientes con tumores malignos la distribución del tratamiento con quimioterapia posterior a la cirugía (**Figura 25**).

RESULTADOS

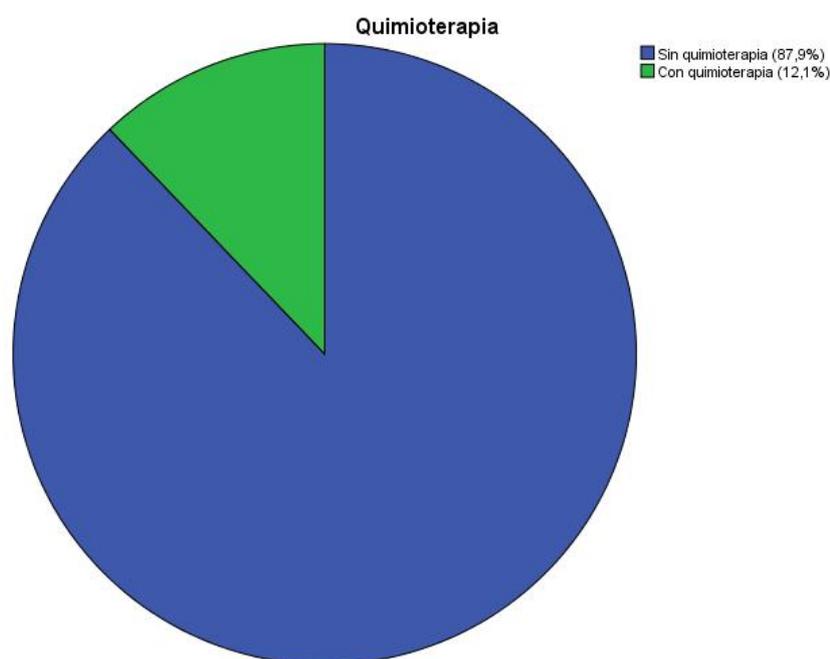


Figura 25: Gráfico de sectores de la distribución de tratamiento con quimioterapia en individuos afectados de tumores malignos.

La **Tabla 69** muestra la distribución de las categorías de la variable Quimioterapia Postquirúrgica para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Quimioterapia Postquirúrgica	Sin quimioterapia	Recuento	22	7	29
		% dentro de SDR.FREY	84.6%	100.0%	87.9%
	Con quimioterapia	Recuento	4	0	4
		% dentro de SDR.FREY	15.4%	.0%	12.1%
Total		Recuento	26	7	33
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 69: Tabla de contingencia de las variables “Quimioterapia Postquirúrgica” y Síndrome de Frey en pacientes con tumores malignos.

Los resultados de los test estadísticos realizados se muestran en la **Tabla 70**.

	Valor	Gl	Sig. Asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.225 ^a	1	.268	.555
Corrección por continuidad ^b	.207	1	.649	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	33			

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .85.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 70: Pruebas de Chi cuadrado.

Dado que 2 casillas (50%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5, se aplica el test exacto de Fisher. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Síndrome de Frey con respecto a las distribuciones de individuos con y sin radioterapia (estadístico exacto de Fisher, significación exacta bilateral: $p > 0,05$).

Los resultados del análisis de supervivencia se muestran en la **Tabla 71**.

Quimioterapia Postquirúrgica	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Sin quimioterapia	29	7	22	75.9%
Con quimioterapia	4	0	4	100.0%
Global	33	7	26	78.8%

Tabla 71: Resumen del procesamiento de los casos.

No es posible calcular ningún estadístico porque en el grupo con quimioterapia se han "Censurado" todos los casos.

RESULTADOS

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia de los grupos con y sin quimioterapia en pacientes con tumores malignos (Chi cuadrado= 0,316 NS; gl=1; p=0,574).

IV.3.1.h.3 EXISTENCIA DE TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO CON QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA

En este apartado consideramos en los pacientes con tumores malignos la distribución del tratamiento postquirúrgico en general, ya sea radioterapia, quimioterapia o ambas combinadas.

La **Tabla 72** muestra la distribución de las categorías de la variable Tratamiento postquirúrgico para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurados)	Si (Eventos)	
Tratamiento Postquirúrgico	No tratado	Recuento	14	5	19
		% dentro de SDR.FREY	53.8%	71.4%	57.6%
	Tratado	Recuento	12	2	14
		% dentro de SDR.FREY	46.2%	28.6%	42.4%
Total	Recuento	26	7	33	
	% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabla 72: Tabla de contingencia de las variables "Tratamiento Postquirúrgica" y Síndrome de Frey en pacientes con tumores malignos.

Los resultados de los test estadísticos realizados se muestran en la **Tabla 73**.

	Valor	gl	Sig. Asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.698 ^a	1	.403	.670
Corrección por continuidad	.164	1	.686	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	33			

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.97.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 73: Pruebas de Chi cuadrado.

Dado que 2 casillas (50%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5, se aplica el test exacto de Fisher. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Frey con respecto a las distribuciones de individuos con y sin tratamiento postquirúrgico (estadístico exacto de Fisher, significación exacta bilateral: $p > 0,05$).

Los resultados del análisis de supervivencia se muestran en las **Tablas 74 y 75**.

Tratamiento Postquirúrgico	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No tratado	19	5	14	73.7%
Tratado	14	2	12	85.7%
Global	33	7	26	78.8%

Tabla 74: Resumen del procesamiento de los casos.

RESULTADOS

Tratamiento Postquirúrgico	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No tratado	1373.871	206.247	969.626	1778.115	1825.000	.000	.	.
Tratado	1584.764	257.308	1080.439	2089.088
Global	1455.602	160.571	1140.882	1770.322	1825.000	777.065	301.953	3348.047

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 75: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Tratamiento Postquirúrgico” en pacientes con tumor maligno.

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia de los grupos con y sin tratamiento postquirúrgico en pacientes con tumores malignos (Chi cuadrado = 0,047 NS; gl=1; p=0,828).

IV.3.2 CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS DE LOS PACIENTES

IV.3.2.a TIPO DE PAROTIDECTOMÍA

IV.3.2.a.1 DESCRIPTIVA

La **Tabla 76** muestra la distribución de las categorías de la variable “Tipo de parotidectomía” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Tipo	Tumorectomía	Recuento	91	11	102
Parotidectomía	(1)	% dentro de SDR.FREY	39.2%	10.8%	30.5%
	P. Superficial	Recuento	107	71	178
	(2)	% dentro de SDR.FREY	46.1%	69.6%	53.3%
	P. Total	Recuento	22	18	40
	(3)	% dentro de SDR.FREY	9.5%	17.6%	12.0%
	P. Radical	Recuento	12	2	14
	(4)	% dentro de SDR.FREY	5.2%	2.0%	4.2%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 76: Tabla de contingencia de las variables “Tipo de parotidectomía” y “Síndrome de Frey”.

Del total de 334 intervenciones sobre la glándula parótida, 102 fueron tumorectomías, de las cuales 11 presentaron Síndrome de Frey (“Eventos”) durante el estudio.

Fueron parotidectomías superficiales 178 intervenciones, de las cuales 71 mostraron Síndrome de Frey (“Eventos”). Hubo 40 parotidectomías totales, con 18 “Eventos” de Síndrome de Frey. Finalmente, 14 intervenciones fueron parotidectomías radicales, de las cuales 2 fueron “Eventos”.

Aunque una casilla tiene una frecuencia esperada inferior a 5, la frecuencia mínima esperada es 4,28, muy próxima a dicho valor mínimo. Se han detectado diferencias estadísticas altamente significativas entre los grupos de Frey con respecto a los tipos de Parotidectomía (Chi cuadrado de Pearson =31,785**; gl=3; $p < 0,001$). En el grupo de “Eventos” la proporción de parotidectomía superficial y de parotidectomía total es mayor que en el grupo de “Censurados”.

RESULTADOS

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable “Tipo parotidectomía” se muestran en las **Tablas 77 y 78**.

Tipo Parotidectomía	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Tumorectomía (1)	102	11	91	89.2%
P. Superficial (2)	178	71	107	60.1%
P. Total (3)	40	18	22	55.0%
P. Radical (4)	14	2	12	85.7%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 77: Resumen del procesamiento de los datos.

Tipo Parotidectomía	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Tumorectomía (1)	3466.299	472.217	2540.753	4391.845	4748.000	.000	.	.
Superficial (2)	1557.793	337.612	896.073	2219.514	755.000	177.005	408.070	1101.930
Total (3)	2136.795	988.902	198.547	4075.044	800.000	274.445	262.088	1337.912
Radical (4)	1633.520	229.637	1183.431	2083.609
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 78: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Tipo de parotidectomía”.

En la tumorectomía, en la cual la extirpación de glándula es menor, el tiempo medio estimado para la aparición del Síndrome de Frey es de aproximadamente 3466 días. En la parotidectomía radical, solo se necesitan 1633 días de media para la aparición del Síndrome de Frey.

El mayor tiempo mediano también corresponde a la tumorectomía.

Los resultados de las pruebas estadísticas para la comparación por pares de las funciones de supervivencia se muestran en la **Tabla 79**.

Tipo	Parotidectomía	Tumorectomía (1)		P. Superficial (2)		P. Total (3)		P. Radical (4)	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Breslow (Generalized Wilcoxon)	Tumorectomía (1)			15.286	.000	10.554	.001	.127	.721
	P. Superficial (2)	15.286	.000			.009	.925	2.564	.109
	P. Total (3)	10.554	.001	.009	.925			1.785	.181
	P. Radical (4)	.127	.721	2.564	.109	1.785	.181		

Tabla 79: Resultados del test de Breslow para la comparación por pares de las funciones de supervivencia de los Tipos de Parotidectomía.

Sólo se han detectado diferencias estadísticas altamente significativas ($p < 0,01$) entre las funciones de supervivencia de tumorectomía y de parotidectomía superficial y entre las de tumorectomía y parotidectomía total. La supervivencia en tumorectomía es mejor. El tipo parotidectomía radical no muestra diferencias estadísticamente significativas en ningún caso.

En la gráfica de las funciones de supervivencia, la función correspondiente a la tumorectomía siempre se mantiene por encima de las demás, lo que indica que con el mismo valor de la variable “Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey”, la proporción acumulada de supervivencia es mayor (**Figura 26**).

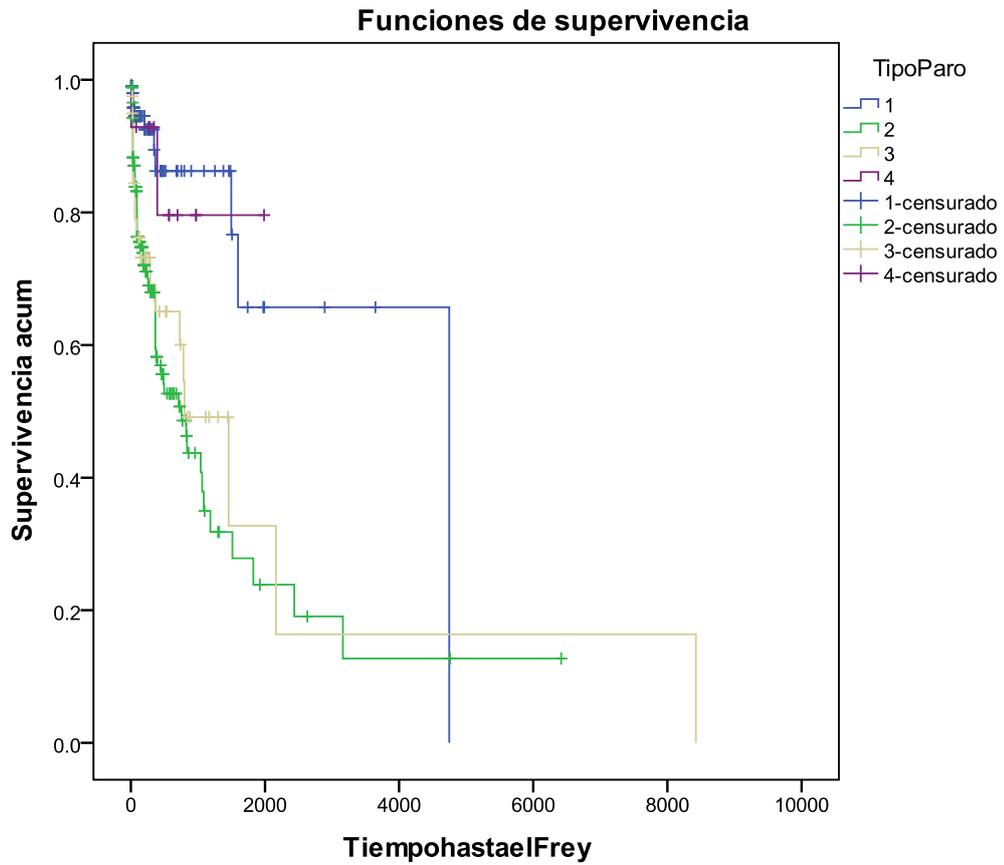


Figura 26: Funciones de supervivencia para los Tipos de Parotidectomía.

IV.3.2.a.2 AGRUPACIÓN DEL TIPO DE PAROTIDECTOMÍA EN TRES GRUPOS: TUMORECTOMÍA, PAROTIDECTOMÍA SUPERFICIAL Y PAROTIDECTOMÍA TOTAL Y RADICAL

Los procedimientos parotidectomía total y radical son básicamente la misma intervención, con extirpación total de la glándula parótida. La diferencia entre las dos es que en la radical se extirpa también el nervio facial, mientras que en la total no.

Por otra parte, las parotidectomías radicales son poco frecuentes, de modo que en este análisis estudiaremos las dos intervenciones (total y radical) agrupadas, para obtener mayor potencia estadística.

La **Tabla 80** muestra la distribución de las categorías de la variable “Tipo parotidectomía” agrupada para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Tipo Parotidectomía agrupada	Tumorectomía (1)	Recuento	91	11	102
		% dentro de SDR.FREY	39.2%	10.8%	30.5%
	P. Superficial (2)	Recuento	107	71	178
		% dentro de SDR.FREY	46.1%	69.6%	53.3%
	P. Total y Radical (3 y 4)	Recuento	34	20	54
		% dentro de SDR.FREY	14.7%	19.6%	16.2%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 80: Tabla de contingencia de las variables “Tipo de parotidectomía agrupada” y “Síndrome de Frey”.

Se han detectado diferencias estadísticas altamente significativas entre los grupos de Frey con respecto a los tipos agrupados de parotidectomía (Chi cuadrado de Pearson= 27,173**; gl=2; p<0,001). Tumorectomía se asociaría a “Censurado” y el tipo Parotidectomía Superficial a “Evento”. Los tipos parotidectomía total y radical también parecen encontrarse en mayor proporción en el grupo de “Eventos”.

Los resultados del análisis de supervivencia considerando las categorías de la variable “Tipo parotidectomía agrupada” se muestran en las **Tablas 81 y 82**.

RESULTADOS

Tipo Parotidectomía agrupada	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Tumorectomía (1)	102	11	91	89.2%
P. Superficial (2)	178	71	107	60.1%
P. Total y Radical (3 y 4)	54	20	34	63.0%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 81: Resumen del procesamiento de los casos.

Tipo Parotidectomía agrupada	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Tumorectomía (1)	3466.299	472.217	2540.753	4391.845	4748.000	.000	.	.
P. Superficial (2)	1557.793	337.612	896.073	2219.514	755.000	177.005	408.070	1101.930
P. Total y Radical (3 y 4)	2560.711	1119.866	365.773	4755.649	1460.000	656.967	172.344	2747.656
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 82: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable Tipo de parotidectomía agrupada.

Los resultados de las pruebas estadísticas para la comparación por pares de las funciones de supervivencia se muestran en la **Tabla 83**.

Sólo se han detectado diferencias estadísticas altamente significativas ($p < 0,01$) entre las funciones de supervivencia de tumorectomía y parotidectomía superficial y entre las de tumorectomía y parotidectomía total y radical. La supervivencia en tumorectomía es mejor.

La gráfica de la curva de supervivencia es interesante (**Figura 27**).

Tipo		Tumorectomía (1)		P. Superficial (2)		P. Total y Radical (3 y 4)	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Breslow (Generalized Wilcoxon)	Tumorectomía (1)			15.286	.000	7.669	.006
	P. Superficial (2)	15.286	.000			.713	.398
	P. Total y Radical (3 y 4)	7.669	.006	.713	.398		

Tabla 83: Resultados del test de Breslow para la comparación por pares de las funciones de supervivencia de los Tipos de Parotidectomía agrupada.

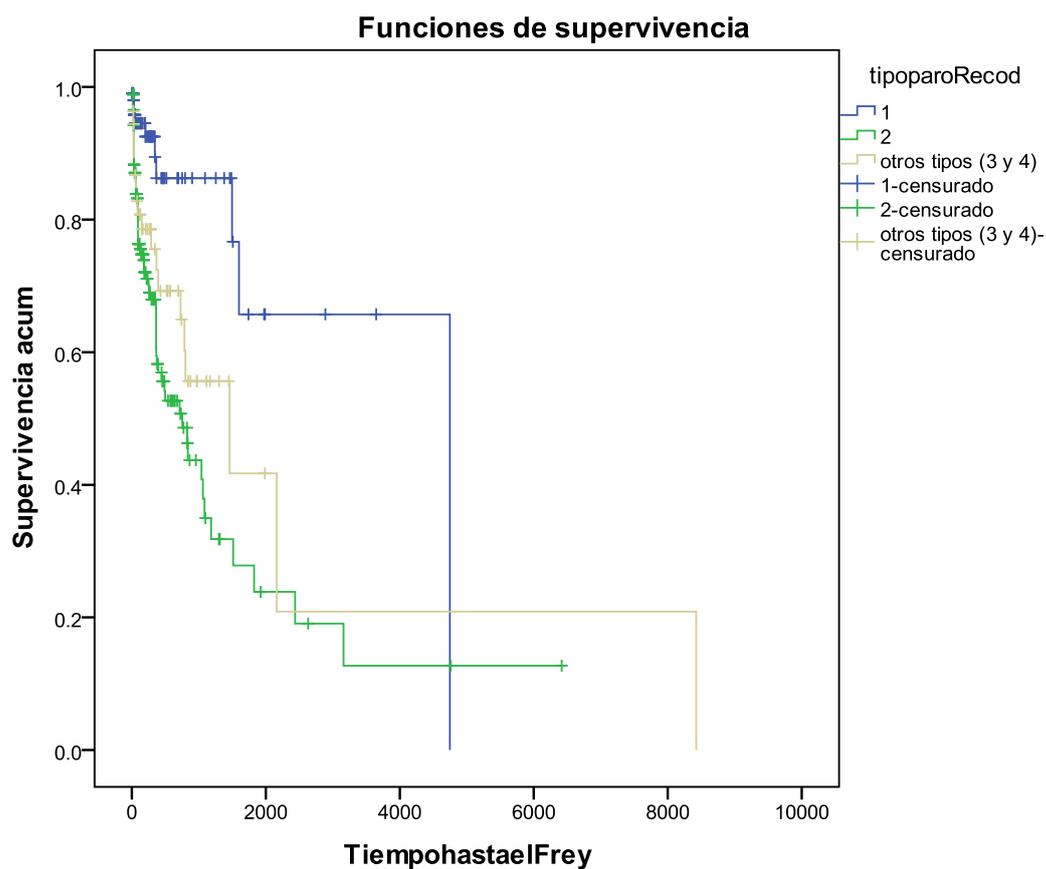


Figura 27: Funciones de supervivencia para los Tipos de Parotidectomía agrupada.

IV.3.2.a.3 RELACIÓN ENTRE ADENOMA PLEOMORFO, TIPO DE PAROTIDECTOMÍA Y REINTERVENCIÓN POR RECIDIVA

En este apartado relacionamos, en los casos de Adenoma pleomorfo, el tipo de parotidectomía y la reintervención por recidiva, para analizar si existe relación entre la recidiva tumoral de los Adenomas pleomorfos con el tipo de parotidectomía realizada.

La distribución de los 177 casos observados de Adenoma pleomorfo en cuanto al tipo de parotidectomía se muestra en la **Figura 28**.

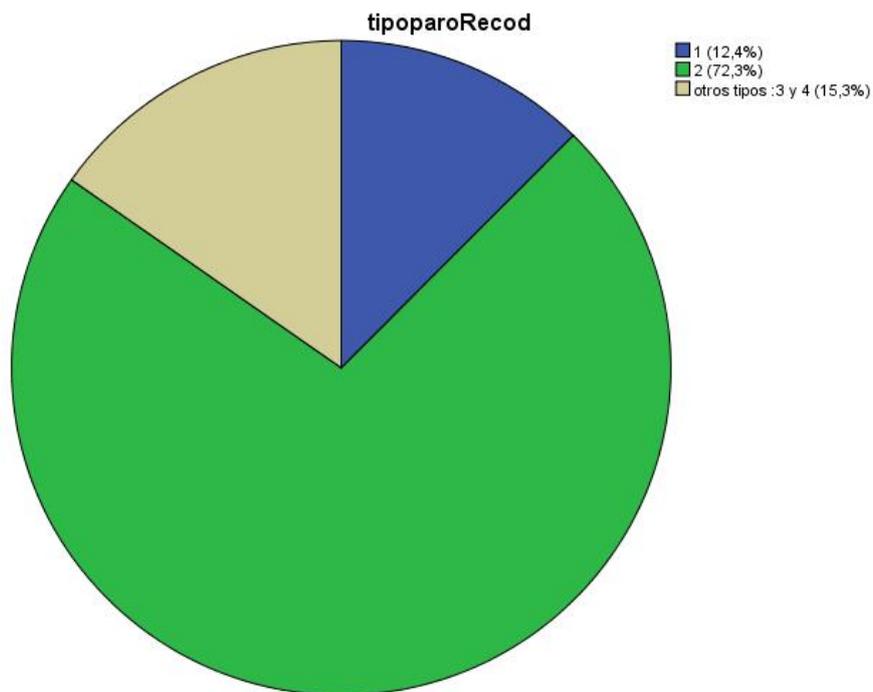


Figura 28: Grafico de sectores para Tipo de Parotidectomía en pacientes afectados por "Adenoma pleomorfo".

La **Tabla 84** muestra la distribución del Tipo de Parotidectomía y la Reintervención por recidiva en los pacientes afectados por Adenoma pleomorfo.

			Reintervención Recidiva		Total
			No	Si	
Tipo parotidectomía	Tumorectomía (1)	Recuento	19	3	22
		% dentro de Reintervención Recidiva	11.0%	100.0%	12.5%
	P. Superficial (2)	Recuento	127	0	127
		% dentro de Reintervención Recidiva	73.4%	.0%	72.2%
	P. total y radical (3 y 4)	Recuento	27	0	27
		% dentro de Reintervención Recidiva	15.6%	.0%	15.3%
Total		Recuento	173	3	176
		% dentro de Reintervención Recidiva	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 84: Tabla de contingencia de las variables “Tipo de parotidectomía” y “Reintervención por recidiva en pacientes afectados por Adenoma pleomorfo”.

Se detectan diferencias estadísticas altamente significativas entre los grupos de Reintervención por Recidiva (Sí/No) con respecto a la distribución del tipo de parotidectomía: En los pacientes reintervenidos por recidiva, en el 100 % de los casos se les había realizado tumorectomía (Chi cuadrado de Pearson= 21,364**; gl= 2: p<0,001).

Un 50% de las casillas tiene un esperado inferior a 5, pero parece clara la asociación entre la reintervención por recidiva y la tumorectomía en caso de Adenoma pleomorfo. La agrupación de Parálisis superficial, total y radical, entendida como conjunto de situaciones distintas a tumorectomía muestra claramente esta asociación. La distribución se muestra en la **Tabla 85**.

RESULTADOS

			Reintervención Recidiva		Total
			No	Si	
Tipo	Tumorectomía (1)	Recuento	19	3	22
Parotidectomía en dos categorías		% dentro de Reintervención Recidiva	11.0%	100.0%	12.5%
	P. superficial, total y radical (2, 3 y 4)	Recuento	154	0	154
		% dentro de Reintervención Recidiva	89.0%	.0%	87.5%
Total		Recuento	173	3	176
		% dentro de Reintervención Recidiva	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 85: Tabla de contingencia de las variables “Tipo de parotidectomía en dos categorías” y “Reintervención por recidiva en pacientes afectados por Adenoma pleomorfo”.

Los resultados de los test estadísticos aplicados se muestran en la **Tabla 86**.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	21.364 ^a	1	.000	
Corrección por continuidad	14.001	1	.000	
Estadístico exacto de Fisher				.002
N de casos válidos	176			

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .38.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 86: Pruebas de Chi cuadrado.

En este caso, dado que el 50% de las casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y trabajamos con una tabla de 2x2, el test estadístico de elección se basa en el estadístico exacto de Fisher bilateral. Se han detectado diferencias altamente significativas entre grupos de reintervención por recidiva con respecto al porcentaje de individuos con tumorectomía (significación exacta bilateral NS; $p < 0,01$).

IV.3.2.a.4 RELACIÓN ENTRE ADENOMA PLEOMORFO, TIPO DE PAROTOMÍA E INTERVENCIÓN POR RECIDIVA

En este apartado relacionamos, en los casos de Adenoma pleomorfo, el tipo de parotidectomía y la intervención por recidiva, para analizar si existe relación entre la recidiva tumoral de los Adenomas pleomorfos con el tipo de parotidectomía realizada. Los datos obtenidos se muestran en la **Tabla 87**.

			Intervención Recidiva		Total
			No	Si	
Tipo de parotidectomía	Tumorectomía (1)	Recuento	15	7	22
		% dentro de Intervención Recidiva	9.3%	50.0%	12.5%
	P. Superficial (2)	Recuento	124	3	127
		% dentro de Intervención Recidiva	76.5%	21.4%	72.2%
	P. total y radical (3 y 4)	Recuento	23	4	27
		% dentro de Intervención Recidiva	14.2%	28.6%	15.3%
Total		Recuento	162	14	176
		% dentro de Intervención Recidiva	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 87: Tabla de contingencia de las variables Tipo de parotidectomía e Intervención por recidiva en pacientes afectados por Adenoma pleomorfo.

RESULTADOS

Se detectan diferencias estadísticas altamente significativas entre los grupos de Intervención por Recidiva con respecto a la distribución del tipo de parotidectomía (Chi cuadrado de Pearson= 24,271**; gl=2; p<0,001). En los pacientes intervenidos por recidiva, en el 50 % de los casos se les había realizado tumorectomía frente a un 9,3% en los no intervenidos de recidiva.

Un 50% de las casillas tiene un esperado inferior a 5, pero parece clara la asociación entre la intervención de recidiva y la tumorectomía en caso de Adenoma pleomorfo. La agrupación de Parotidectomía superficial, total y radical, entendida como conjunto de situaciones distintas a tumorectomía muestra claramente esta asociación. La distribución se muestra en la **Tabla 88**.

			Intervención Recidiva		Total
			No	Si	
Tipo de parotidectomía en dos categorías	Tumorectomía (1)	Recuento	15	7	22
		% dentro de Intervención Recidiva	9.3%	50.0%	12.5%
	P. superficial, total y radical (2, 3 y 4)	Recuento	147	7	154
		% dentro de Intervención Recidiva	90.7%	50.0%	87.5%
Total		Recuento	162	14	176
		% dentro de Intervención Recidiva	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 88: Tabla de contingencia de las variables Tipo de parotidectomia en dos categorías e Intervención por recidiva en pacientes afectados por Adenoma pleomorfo.

Los resultados de los test estadísticos aplicados se muestran en la **Tabla 89**.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19.556 ^a	1	.000	
Corrección por continuidad	16.008	1	.000	
Estadístico exacto de Fisher				.000
N de casos válidos	176			

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.75.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 89: Pruebas de Chi cuadrado.

En este caso, dado que el 50% de las casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y trabajamos con una tabla de 2x2, el test estadístico de elección se basa en el estadístico exacto de Fisher bilateral. Se han detectado diferencias altamente significativas entre grupos de intervención por recidiva con respecto al porcentaje de individuos con tumorectomía (significación exacta bilateral NS; $p < 0,01$).

IV.3.2.b CIRUJANO

Cada cirujano se ha identificado con un número. La **Tabla 90** muestra la distribución de las categorías de la variable "Cirujano (número del cirujano)" para cada grupo de Síndrome de Frey.

RESULTADOS

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Cirujano	1	Recuento	18	12	30
		% dentro de SDR.FREY	7.8%	11.8%	9.0%
	2	Recuento	50	11	61
		% dentro de SDR.FREY	21.6%	10.8%	18.3%
	3	Recuento	15	11	26
		% dentro de SDR.FREY	6.5%	10.8%	7.8%
	4	Recuento	28	16	44
		% dentro de SDR.FREY	12.1%	15.7%	13.2%
	5	Recuento	33	15	48
		% dentro de SDR.FREY	14.3%	14.7%	14.4%
	6	Recuento	23	10	33
		% dentro de SDR.FREY	10.0%	9.8%	9.9%
	7	Recuento	22	7	29
		% dentro de SDR.FREY	9.5%	6.9%	8.7%
	8	Recuento	15	9	24
		% dentro de SDR.FREY	6.5%	8.8%	7.2%
	9	Recuento	15	6	21
		% dentro de SDR.FREY	6.5%	5.9%	6.3%
	10	Recuento	12	5	17
		% dentro de SDR.FREY	5.2%	4.9%	5.1%
Total		Recuento	231	102	333
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 90: Tabla de contingencia de las variables “Cirujano” y “Síndrome de Frey”.

No se ha detectado una asociación significativa entre Cirujano y grupos de Síndrome de Frey (Chi cuadrado de Pearson =9,317 NS; gl=9; p=0,409).

Los resultados del análisis de supervivencia considerando los diversos Cirujanos se muestran en las **Tablas 91 y 92**.

Cirujano	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
1	30	12	18	60.0%
2	61	11	50	82.0%
3	26	11	15	57.7%
4	44	16	28	63.6%
5	48	15	33	68.8%
6	33	10	23	69.7%
7	29	7	22	75.9%
8	24	9	15	62.5%
9	21	6	15	71.4%
10	17	5	12	70.6%
Global	333	102	231	69.4%

Tabla 91: Resumen del procesamiento de los datos.

Cirujano	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1	1019.141	186.157	654.273	1384.008	1185.000	537.100	132.284	2237.716
2	1300.023	152.289	1001.537	1598.509	1497.000	434.512	645.356	2348.644
3	432.509	94.537	247.217	617.801	288.000	77.714	135.681	440.319
4	1869.363	511.858	866.120	2872.605	786.000	575.362	.000	1913.709
5	4032.801	1089.705	1896.980	6168.622	3161.000	1841.132	.000	6769.619
6	2112.553	832.710	480.441	3744.664	1514.000	739.684	64.219	2963.781
7	1035.583	218.833	606.671	1464.496	826.000	365.747	109.136	1542.864
8	1289.331	373.667	556.944	2021.718	1062.000	431.679	215.910	1908.090
9	3046.321	706.492	1661.596	4431.046	4748.000	.000	.	.
10	451.346	83.233	288.210	614.482
Global	2615.010	459.134	1715.107	3514.912	1460.000	255.390	959.435	1960.565

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 92: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable "Cirujano".

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas en funciones de supervivencia entre los cirujanos que realizaron la intervención (Chi cuadrado =14,361NS; gl=9; p=0,110).

IV.3.2.c TIEMPO DESDE LA FECHA DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA HASTA LA FECHA DE ALTA

La **Tabla 93** y la **Figura 29** muestran la descriptiva de los valores observados.

La prueba de Levene no ha detectado diferencias significativas entre las varianzas de los grupos de Síndrome de Frey (F=0,347 NS; p=0,556). El test de t tampoco ha detectado diferencias significativas entre las medias de los grupos de Síndrome de Frey (t=-0,714NS, gl=332, p=0,476).

SDR. FREY				Estadístico	Error típ.
Tiempo de	No	Media		2.95	.156
Intervención	(Censurado)	Intervalo de confianza para la	Límite inferior	2.64	
hasta		media al 95%	Límite superior	3.26	
Alta		Media recortada al 5%		2.64	
		Mediana		3.00	
		Varianza		5.634	
		Desv. típ.		2.374	
		Mínimo		0	
		Máximo		19	
		Rango		19	
		Amplitud intercuartil		2	
		Asimetría		3.130	.160
		Curtosis		14.643	.318
Sí		Media		3.18	.327
(Evento)		Intervalo de confianza para la	Límite inferior	2.53	
		media al 95%	Límite superior	3.83	
		Media recortada al 5%		2.79	
		Mediana		3.00	
		Varianza		10.919	
		Desv. típ.		3.304	
		Mínimo		0	
		Máximo		33	
		Rango		33	
		Amplitud intercuartil		1	
		Asimetría		7.541	.239
		Curtosis		67.026	.474

Tabla 93: Descriptiva de los valores de la variable “Tiempo desde la fecha de la intervención quirúrgica hasta la fecha de alta”.

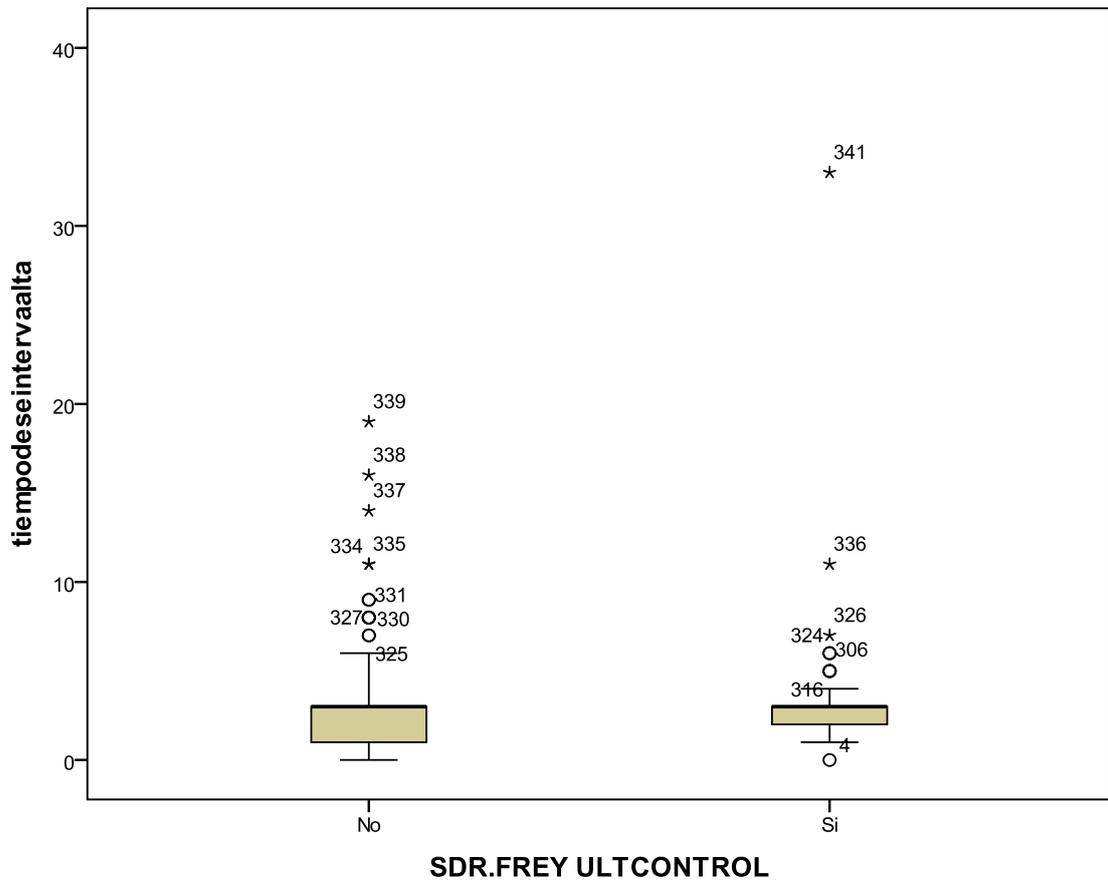


Figura 29: Gráfica de cajas referente al Tiempo desde la fecha de la intervención quirúrgica hasta la fecha de alta en los dos grupos de Síndrome de Frey.

IV.3.2.d REINTERVENCIONES

Las reintervenciones de las cirugías de la glándula parótida responden a dos causas: tratamiento de recidiva tumoral o tratamiento de complicaciones postquirúrgicas.

IV.3.2.d.1 REINTERVENCIONES DE TRATAMIENTO POR RECIDIVA TUMORAL

IV.3.2.d.1.1 INTERVENCIÓN POR RECIDIVA

La **Tabla 94** muestra la distribución de las categorías de la variable “Intervención por Recidiva (Sí/No)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Intervención por Recidiva	No	Recuento	224	92	316
		% dentro de SDR.FREY	97.0%	90.2%	94.9%
	Si	Recuento	7	10	17
		% dentro de SDR.FREY	3.0%	9.8%	5.1%
Total	Recuento		231	102	333
	% dentro de SDR.FREY		100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 94: Tabla de contingencia de las variables “Intervención por recidiva” y “Síndrome de Frey”.

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Síndrome de Frey con respecto a proporción de intervención por recidiva (Chi-cuadrado de Pearson con corrección por continuidad =5,376 *; gl=1; p=0,020). En el grupo de pacientes con Síndrome de Frey (“Eventos”), la proporción de reintervención por recidiva es mayor.

Los resultados del análisis de supervivencia para los distintos valores de la variable “Intervención por Recidiva (Sí/No)” se muestran en las **Tablas 95 y 96**.

RESULTADOS

Intervención por Recidiva	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	316	92	224	70.9%
Si	17	10	7	41.2%
Global	333	102	231	69.4%

Tabla 95: Resumen del procesamiento de los casos.

Intervención Recidiva	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	1411.169	148.697	1119.722	1702.615	1087.000	256.116	585.012	1588.988
Si	3972.836	1001.053	2010.772	5934.899	2163.000	1597.331	.000	5293.769
Global	2615.622	459.229	1715.532	3515.711	1460.000	255.365	959.484	1960.516

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 96: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Intervención por recidiva”.

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia entre pacientes con y sin intervención por recidiva (Chi cuadrado= 0,215NS, gl=1; p=0,643).

IV.3.2.d.1.2 REINTERVENCIÓN POR RECIDIVA

Algunos sujetos carecían de información para esta variable. La **Tabla 97** muestra la distribución de las categorías de la variable “Reintervención por recidiva (Sí/No)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Reintervención por Recidiva	No	Recuento	226	96	322
		% dentro de SDR.FREY	98.3%	94.1%	97.0%
	Si	Recuento	4	6	10
		% dentro de SDR.FREY	1.7%	5.9%	3.0%
Total		Recuento	230	102	332
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 97: Tabla de contingencia de las variables “Reintervención por recidiva” y “Síndrome de Frey”.

Los resultados de los tests estadísticos para la comparación de las distribuciones de la variable “Reintervención por recidiva (Sí/No)” entre los grupos de Síndrome de Frey se muestran en la **Tabla 98**.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.152 ^a	1	.042	
Corrección por continuidad	2.855	1	.091	
Estadístico exacto de Fisher				.074
N de casos válidos	332			

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3.07.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 98: Pruebas de Chi cuadrado.

En este caso, dado que el 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y trabajamos con una tabla de 2x2, el test estadístico de elección se basa en el estadístico exacto de Fisher.

RESULTADOS

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre grupos de Frey con respecto al porcentaje de reintervención por recidiva (significación exacta bilateral NS; $p>0,05$).

Los resultados del análisis de supervivencia para los valores de la variable “Reintervención por recidiva (Sí/No)” se muestran en las **Tablas 99 y 100**.

Reintervención por Recidiva	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	322	96	226	70.2%
Si	10	6	4	40.0%
Global	332	102	230	69.3%

Tabla 99: Resumen del procesamiento de los casos.

Reintervención por Recidiva	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2810.044	512.641	1805.267	3814.821	1185.000	223.228	747.473	1622.527
Si	1895.290	841.656	245.645	3544.935	1599.000	649.060	326.842	2871.158
Global	2609.262	458.266	1711.060	3507.463	1185.000	242.654	709.398	1660.602

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 100: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Reintervención por recidiva”.

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia con respecto a la reintervención por recidiva (Chi cuadrado= 0,416NS, $gl=1$; $p=0,519$).

IV.3.2.d.1.3 RELACIÓN ENTRE INTERVENCIÓN POR RECIDIVA Y REINTERVENCIÓN POR RECIDIVA

Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 101**.

			Reintervención por Recidiva		Total
			No (Censurados)	Sí (Eventos)	
Intervención por Recidiva	No	Recuento % dentro de Reintervención Recidiva	307 95.6%	7 70.0%	314 94.9%
	Si	Recuento % dentro de Reintervención Recidiva	14 4.4%	3 30.0%	17 5.1%
Total		Recuento % dentro de Reintervención Recidiva	321 100.0%	10 100.0%	331 100.0%

Tabla 101: Tabla de contingencia de las variables “Intervención por recidiva” y “Reintervención por recidiva”.

Los resultados de los tests estadísticos para la comparación de las distribuciones de la variable “Intervención por Recidiva (Sí/No)” para cada grupo de “Reintervención por recidiva (Sí/No)” se muestran en la **Tabla 102**.

RESULTADOS

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13.084 ^a	1	.000	.011
Corrección por continuidad	8.351	1	.004	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	331			

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .51.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 102: Pruebas de Chi cuadrado.

En este caso, dado que el 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y trabajamos con una tabla de 2x2, el test estadístico de elección se basa en el estadístico exacto de Fisher bilateral. Se han detectado diferencias estadísticamente significativas (significación exacta bilateral: $p < 0,05$).

Existe relación entre Intervención de una recidiva y reintervención posterior de pacientes tras la intervención que ha permitido su reclutamiento. En pacientes intervenidos de una recidiva tumoral, la proporción de los que vuelven a ser intervenidos por una nueva recidiva es mayor.

IV.3.2.d.2 REINTERVENCIONES POR TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

Algunos sujetos carecían de información para esta variable. La **Tabla 103** muestra la distribución de las categorías de la variable “Reintervención por complicaciones (Sí/No)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Reintervención por Complicaciones	No	Recuento	220	96	316
		% dentro de SDR.FREY	96.1%	95.0%	95.8%
	Si	Recuento	9	5	14
		% dentro de SDR.FREY	3.9%	5.0%	4.2%
Total		Recuento	229	101	330
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 103: Tabla de contingencia de las variables “Reintervención por complicaciones” y “Síndrome de Frey”.

Los resultados de los tests estadísticos para la comparación de las distribuciones de la variable “Reintervención por complicaciones (Sí/No)” entre los grupos de Síndrome de Frey se muestran en la **Tabla 104**.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.180 ^a	1	.672	.768
Corrección por continuidad	.016	1	.899	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	330			

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.28.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 104: Pruebas de Chi cuadrado.

En este caso, dado que el 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y trabajamos con una tabla de 2x2, el test estadístico de elección se basa en el estadístico exacto de Fisher bilateral. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre grupos de Síndrome de Frey con respecto al porcentaje de reintervención por complicaciones (significación exacta bilateral NS; $p > 0,05$).

RESULTADOS

Los resultados del análisis de supervivencia para los valores de la variable “Reintervención por complicaciones (Sí/No)” se muestran en las **Tablas 105 y 106**.

Reintervención Complicaciones	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	316	96	220	69.6%
Si	14	5	9	64.3%
Global	330	101	229	69.4%

Tabla 105: Resumen del procesamiento de los casos.

Reintervención Complicaciones	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2595.703	458.426	1697.188	3494.218	1185.000	296.491	603.878	1766.12 2
Si	837.505	207.583	430.642	1244.368
Global	2607.995	458.329	1709.669	3506.321	1185.000	243.995	706.769	1663.23 1

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 106: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Reintervención por complicaciones”.

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia con respecto a la reintervención por complicaciones (Chi cuadrado =2,197NS; gl01; p=0,138).

IV.3.2.e COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

IV.3.2.e.1 DESCRIPTIVA

La **Tabla 107** muestra la distribución de las categorías de la variable “Complicaciones (Sí/No)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Complicaciones	No	Recuento	136	37	173
		% dentro de SDR.FREY	58.6%	36.3%	51.8%
	Si	Recuento	96	65	161
		% dentro de SDR.FREY	41.4%	63.7%	48.2%
Total	Recuento		232	102	334
	% dentro de SDR.FREY		100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 107: Tabla de contingencia de las variables “Complicaciones” y “Síndrome de Frey”.

Se han detectado diferencias estadísticas altamente significativas entre los grupos de Síndrome de Frey en cuanto a la proporción de complicaciones (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 13,289**; $gl=1$; $p<0,001$). En el grupo de “Eventos” la proporción de complicaciones es mayor.

Los resultados del análisis de supervivencia para los distintos valores de la variable “Complicaciones (Sí/No)” se muestran en las **Tablas 108 y 109**.

RESULTADOS

Complicaciones	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	173	37	136	78.6%
Si	161	65	96	59.6%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 108: Resumen del procesamiento de los datos.

Complicaciones	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	4568.529	649.163	3296.169	5840.889	8425.000	.000	.	.
Si	1456.406	232.357	1000.986	1911.826	826.000	204.092	425.980	1226.020
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 109: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Complicaciones”.

El test de Breslow ha detectado diferencias estadísticas altamente significativas entre las funciones de supervivencia con respecto a la aparición de complicaciones (Chi cuadrado=8,483**, gl=1; p=0,004). Cuando hay complicaciones, la media y la mediana del tiempo hasta el Frey se acortan.

La gráfica de la curva de supervivencia es interesante (**Figura 30**).

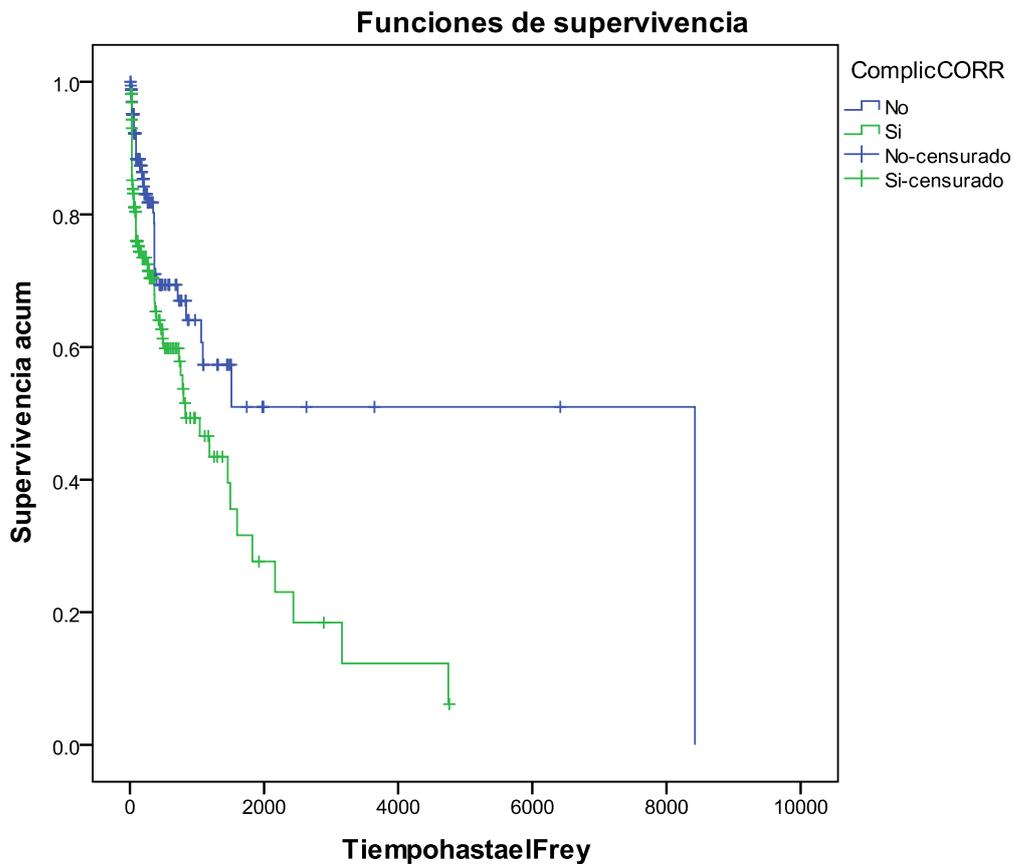


Figura 30: Funciones de supervivencia para presencia y ausencia de complicaciones.

Como puede verse, la supervivencia es mejor cuando no hay complicaciones: al mismo valor de la variable “Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey” le corresponde una mayor proporción de supervivencia acumulada.

IV.3.2.e.2 DISTRIBUCIÓN DE LAS COMPLICACIONES

La **Tabla 110** y la **Figura 31** muestran la distribución de las complicaciones observadas en los grupos del Síndrome de Frey (“Censurados” y “Eventos”) y en el total.

RESULTADOS

Complicación	Censurados		Eventos		Total	
	Observado	%	Observado	%	Observado	%
Paresia, hematoma, infección	2	2.17	0	0.00	2	1.29
Paresia, hematoma, fístula salival	1	1.09	1	1.59	2	1.29
Paresia, hematoma	5	5.43	3	4.76	8	5.16
Paresia, inflamación, fístula salival	1	1.09	1	1.59	2	1.29
Paresia, inflamación	1	1.09	1	1.59	2	1.29
Paresia, infección	2	2.17	1	1.59	3	1.93
Paresia, fístula salival	2	2.17	6	9.52	8	5.16
Paresia	47	51.09	40	63.49	87	56.13
Hematoma, fístula salival	3	3.26	0	0.00	3	1.93
Hematoma	7	7.61	4	6.35	11	7.10
Inflamación, infección, fístula salival	1	1.09	0	0.00	1	0.64
Inflamación	3	3.26	0	0.00	3	1.93
Infección, fístula salival	0	0.00	1	1.59	1	0.64
Infección	6	6.52	0	0.00	6	3.87
Fístula salival	11	11.95	5	7.94	16	10.32

Tabla 110: Distribución de complicaciones observadas en “censurados”, “eventos” y “total de sujetos analizados”.

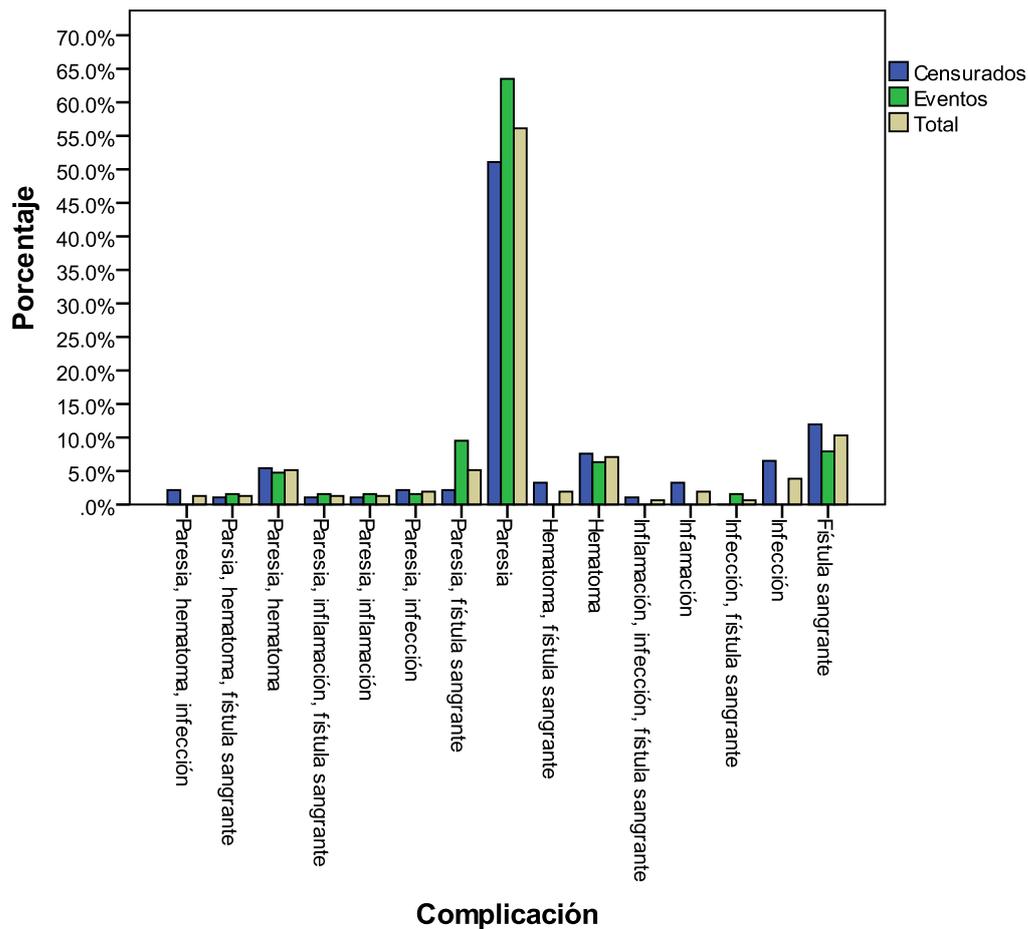


Figura 31: Gráfica de barras que muestra la distribución de complicaciones observadas en “Censurados”, “Eventos” y “Total”.

IV.3.2.e.3 PARESIA FACIAL

La **Tabla 111** muestra la distribución de las categorías de la variable “Paresia (Sí/No)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurados)	Sí (Eventos)	
Paresia	No	Recuento	171	49	220
		% dentro de SDR.FREY	73.7%	48.0%	65.9%
	Si	Recuento	61	53	114
		% dentro de SDR.FREY	26.3%	52.0%	34.1%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 111: Tabla de contingencia de las variables “Paresia facial” y Síndrome de Frey.

Se han detectado diferencias estadísticas altamente significativas entre los grupos de Síndrome de Frey en cuanto a la proporción de paresia (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 19,637**; gl=1; $p < 0,001$). En el grupo de “Eventos” la proporción de paresia es mayor.

Los resultados del análisis de supervivencia para los distintos valores de la variable “Paresia (Sí/No)” se muestran en las **Tablas 112 y 113**.

Paresia	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	220	49	171	77.7%
Si	114	53	61	53.5%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 112: Resumen del procesamiento de los casos.

RESULTADOS

Paresia	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	4093.361	624.340	2869.655	5317.068	1514.000	284.022	957.318	2070.682
Si	1427.951	252.638	932.781	1923.122	800.000	143.705	518.339	1081.661
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 113: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable "Paresia facial".

Los pacientes con paresia inician antes el Síndrome de Frey, con una media de 1427 días respecto a los 4093 días de los que no presentaron paresia. También la mediana del tiempo de supervivencia es menor en los individuos con paresia.

El test de Breslow ha detectado diferencias estadísticas altamente significativas entre las funciones de supervivencia con respecto a la aparición de paresia (Chi cuadrado = 9,374**; gl=1; p=0,002), con menores tiempos medios y medianos cuando se presenta paresia.

La gráfica de la curva de supervivencia es interesante (**Figura 32**).

La supervivencia es mejor si no existe paresia. En este caso, para el mismo tiempo se observan una mayor proporción de supervivencia acumulada.

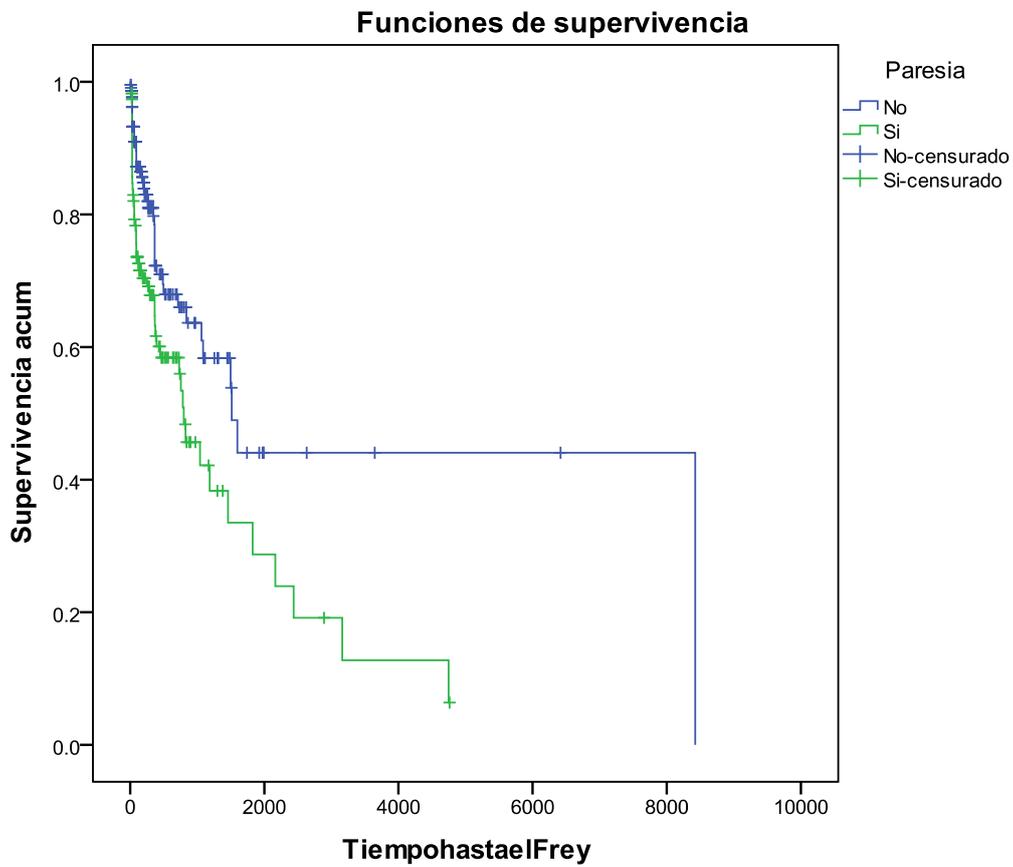


Figura 32: Funciones de supervivencia para presencia y ausencia de Paresia facial.

IV.3.2.e.3 FÍSTULA SALIVAL

La **Tabla 114** muestra la distribución de las categorías de la variable “Fístula Salival (Sí/No)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

RESULTADOS

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Fistula Salival	No	Recuento	211	88	299
		% dentro de SDR.FREY	91.7%	86.3%	90.1%
	Si	Recuento	19	14	33
		% dentro de SDR.FREY	8.3%	13.7%	9.9%
Total		Recuento	230	102	332
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 114: Tabla de contingencia de las variables “Fístula salival” y “Síndrome de Frey”.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Síndrome de Frey en cuanto a la proporción de fístula (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 1,786NS; gl=1, p=0,181).

Los resultados del análisis de supervivencia para los distintos valores de la variable “Fístula Salival (Sí/No)” se muestran en las **Tablas 115 y 116**.

Fistula Salival	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	299	88	211	70.6%
Si	33	14	19	57.6%
Global	332	102	230	69.3%

Tabla 115: Resumen del procesamiento de los casos.

Fístula Salival	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2798.027	497.094	1823.723	3772.330	1460.000	239.110	991.344	1928.656
Si	881.594	180.430	527.951	1235.237	374.000	477.163	.000	1309.240
Global	2613.420	458.884	1714.008	3512.832	1460.000	255.446	959.326	1960.674

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 116: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Fístula salival”.

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia con respecto a la aparición de fístula (Chi cuadrado= 1,444NS, gl=1; p=0,230).

IV.3.2.E.5 HEMATOMA

La **Tabla 117** muestra la distribución de las categorías de la variable “Hematoma (Sí/No)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Hematoma	No	Recuento	214	94	308
		% dentro de SDR.FREY	92.2%	92.2%	92.2%
Si	Recuento	18	8	26	
	% dentro de SDR.FREY	7.8%	7.8%	7.8%	
Total	Recuento	232	102	334	
	% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabla 117: Tabla de contingencia de las variables “Hematoma” y Síndrome de Frey.

RESULTADOS

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Síndrome de Frey en cuanto a la proporción de hematoma (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 0,000 NS; gl=1; p=1,000).

Los resultados del análisis de supervivencia para los distintos valores de la variable “Hematoma (Sí/No)” se muestran en las **Tablas 118 y 119**.

Hematoma	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	308	94	214	69.5%
Si	26	8	18	69.2%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 118: Resumen del procesamiento de los casos.

Hematoma	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2626.887	463.572	1718.287	3535.488	1460.000	202.492	1063.116	1856.884
Si	735.967	157.235	427.787	1044.147
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 119: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Hematoma”.

Las intervenciones que tuvieron como complicación un hematoma importante tardaron una media de aproximadamente 736 días de media en presentar Síndrome de Frey, tiempo menor que el correspondiente a los individuos que no lo presentaron (2627 días, aproximadamente). El bajo número de

“Eventos” y su agrupación en el tiempo no permite el cálculo de la mediana en el grupo con hematoma.

El test de Breslow ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia con respecto a la aparición de hematoma (Chi cuadrado =4,057*; gl=1; p=0,044).

La gráfica de la curva de supervivencia es interesante (**Figura 33**).

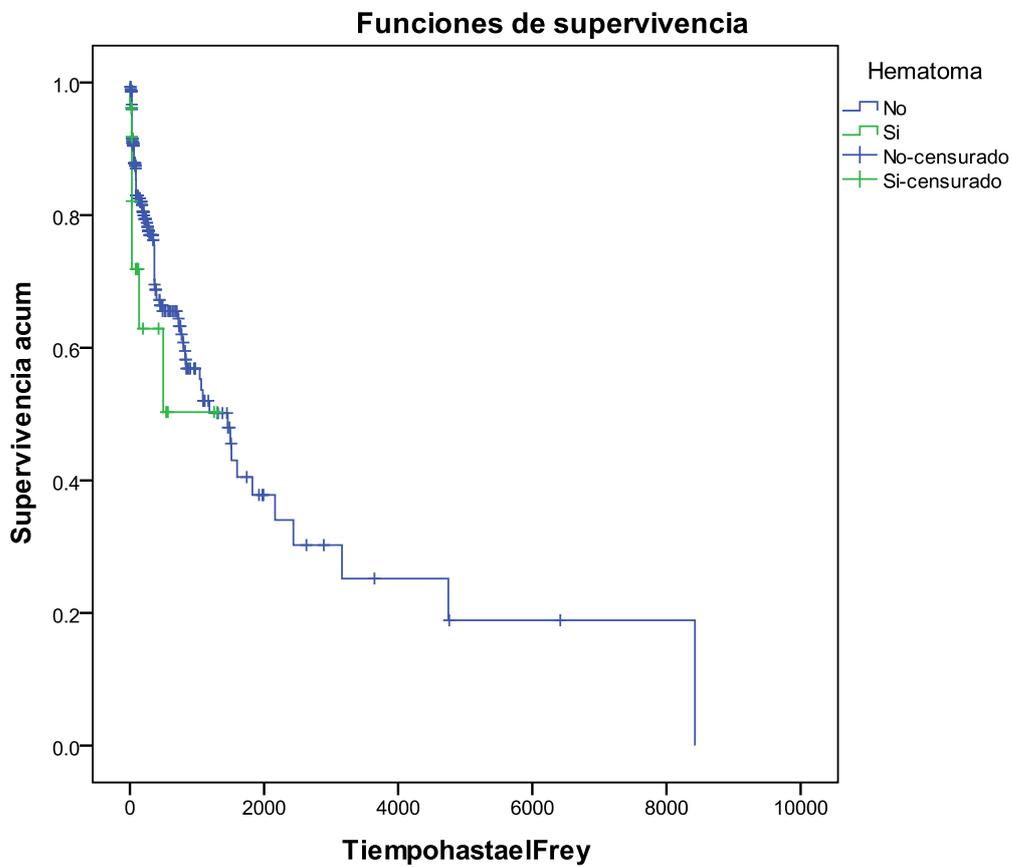


Figura 33: Funciones de supervivencia para presencia y ausencia de Hematoma.

A pesar del bajo número de individuos con hematoma, la supervivencia es mejor si no hay hematoma; para un mismo valor del tiempo, la proporción acumulada de supervivencia es mayor si no hay hematoma.

RESULTADOS

IV.3.2.e.6 INFECCIÓN

La **Tabla 120** muestra la distribución de las categorías de la variable “Infección (Sí/No)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Infección No	Recuento	221	100	321	
	% dentro de SDR.FREY	95.3%	98.0%	96.1%	
Si	Recuento	11	2	13	
	% dentro de SDR.FREY	4.7%	2.0%	3.9%	
Total	Recuento	232	102	334	
	% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabla 120: Tabla de contingencia de las variables “Infección” y “Síndrome de Frey”.

Los resultados de los tests estadísticos para la comparación de las distribuciones de la variable “Infección (Sí/No)” entre los grupos del Síndrome de Frey se muestran en la **Tabla 121**.

	Valor	Gl	Sig. Asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.464 ^a	1	.226	.358
Corrección por continuidad	.815	1	.367	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	334			

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3.97.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 121: Pruebas de Chi cuadrado.

En este caso, dado que el 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y trabajamos con una tabla de 2x2, el test estadístico de elección se

basa en el estadístico exacto de Fisher bilateral. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre grupos de Frey con respecto a la presencia de infección (significación exacta bilateral NS; $p>0,05$).

Los resultados del análisis de supervivencia para los distintos valores de la variable “Infección (Sí/No)” se muestran en las **Tablas 122 y 123**.

Infección	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	321	100	221	68.8%
Si	13	2	11	84.6%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 122: Resumen del procesamiento de los casos.

Infección	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	2564.562	452.267	1678.120	3451.004	1185.000	296.858	603.157	1766.843
Si	1172.154	135.192	907.177	1437.131
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 123: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Infección”.

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia con respecto a la aparición de infección (Chi cuadrado=0,183 NS; $gl=1$; $p=0,669$).

RESULTADOS

IV.3.2.e.7 INFLAMACIÓN

La **Tabla 124** muestra la distribución de las categorías de la variable “Inflamación (Sí/No)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Inflamación	No	Recuento	226	100	326
		% dentro de SDR.FREY	97.4%	98.0%	97.6%
	Si	Recuento	6	2	8
		% dentro de SDR.FREY	2.6%	2.0%	2.4%
Total		Recuento	232	102	334
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 124: Tabla de contingencia de las variables “Inflamación” y Síndrome de Frey.

Los resultados de los test estadísticos para la comparación de las distribuciones de la variable “Inflamación (Sí/No)” entre los grupos de Síndrome de Frey se muestran en la **Tabla 125**.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.119 ^a	1	.731	1.000
Corrección por continuidad ^b	.000	1	1.000	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	334			

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.44.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 125: Pruebas de Chi cuadrado.

En este caso, dado que el 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y trabajamos con una tabla de 2x2, el test estadístico de elección se

basa en el estadístico exacto de Fisher bilateral. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre grupos de Síndrome de Frey con respecto a la presencia de inflamación (significación exacta bilateral NS; $p > 0,05$).

Los resultados del análisis de supervivencia para los distintos valores de la variable “Inflamación (Sí/No)” se muestran en las **Tablas 126 y 127**.

Inflamación	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	326	100	226	69.3%
Si	8	2	6	75.0%
Global	334	102	232	69.5%

Tabla 126: Resumen del procesamiento de los casos.

Inflamación	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			No	2606.574			458.263	1708.379
Si	702.500	154.891	398.914	1006.086
Global	2616.905	459.432	1716.419	3517.392	1460.000	255.325	959.563	1960.437

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 127: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable “Inflamación”.

El test de Breslow no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia con respecto a la aparición de inflamación (Chi cuadrado = 1,034NS; $gl=1$; $p=0,309$).

RESULTADOS

IV.3.2.e.8 OTRAS COMPLICACIONES

Entre los pacientes con Síndrome de Frey, 85 no habían presentado otras complicaciones (83,3%), frente a 212 (91,4%) entre los que no habían desarrollado este síndrome. Dado que los resultados son muy variables y que no permiten una agrupación clara de categorías, sólo se presenta una descriptiva de otras complicaciones para los individuos que la presentan (**Tabla 128 y Figuras 34, 35 y 36**), sin realizar test estadísticos.

Otras complicaciones	SDR. FREY No (Censurado)		SDR. FREY Si (Evento)		TOTAL	
	N. Observado	%	N. Observado	%	N. Observado	%
Bordes herida necróticos	0	,0%	1	5,9%	1,0%	2,7%
Cicatriz hipertrófica	1	5,0%	0	,0%	1	2,7%
Dehiscencia	2	10,0%	1	5,9%	3	8,1%
Dehiscencia sutura	2	10,0%	0	,0%	2	5,4%
Dolor	0	,0%	1	5,9%	1	2,7%
Hipertrofia cicatricial	0	,0%	1	5,9%	1	2,7%
Hipoacusia	0	,0%	1	5,9%	1	2,7%
Hundimiento	0	,0%	1	5,9%	1	2,7%
Linforrea, necrosis colgajo	1	5,0%	0	,0%	1	2,7%
Necrosis	1	5,0%	0	,0%	1	2,7%
Necrosis colgajo	0	,0%	1	5,9%	1	2,7%
Necrosis colgajo distal	1	5,0%	0	,0%	1	2,7%
Necrosis parcial colgajo	2	10,0%	1	5,9%	3	8,1%
Neuralgia del Trigémino Bilateral	1	5,0%	1	5,9%	2	5,4%
Neurinoma	1	5,0%	0	,0%	1	2,7%
Neurinoma de amputación	2	10,0%	0	,0%	2	5,4%
Neuroma de amputación	0	,0%	1	5,9%	1	2,7%
Queloides	1	5,0%	2	11,8%	3	8,1%
Recidiva no operada aún	1	5,0%	0	,0%	1	2,7%
Seroma	3	15,0%	4	23,5%	7	18,9%
Seroma, Parestesias	1	5,0%	0	,0%	1	2,7%
Tarsorrafia	0	,0%	1	5,9%	1	2,7%
Total	20	100,0 %	17	100,0 %	37	100,0 %

Tabla 128: Tabla de contingencia de las variables “Otras complicaciones” y Síndrome de Frey.

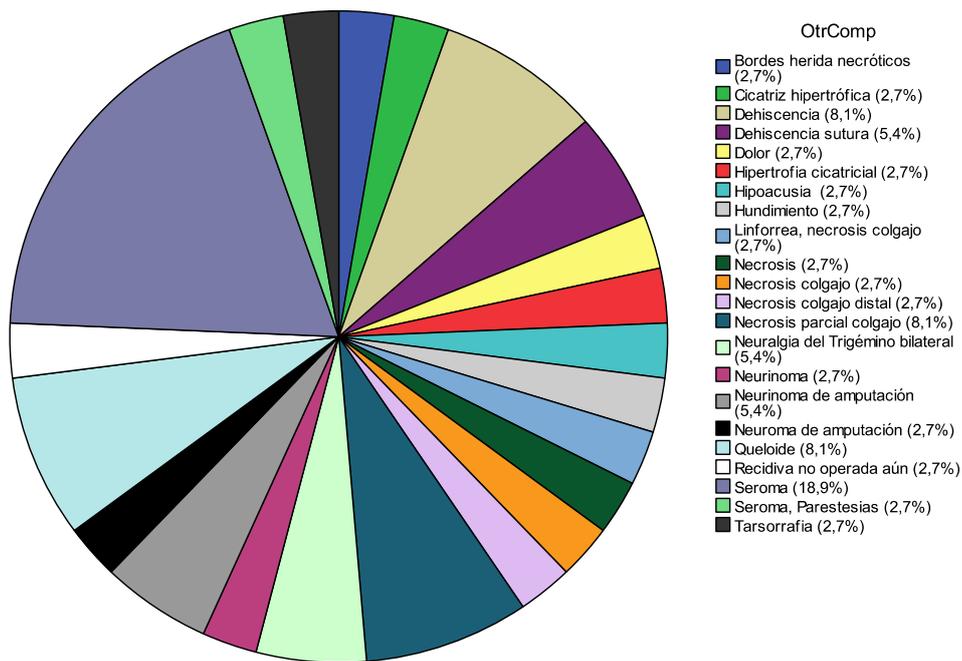


Figura 34: Gráfico de sectores para “Otras complicaciones” en “Censurados” y “Eventos”.

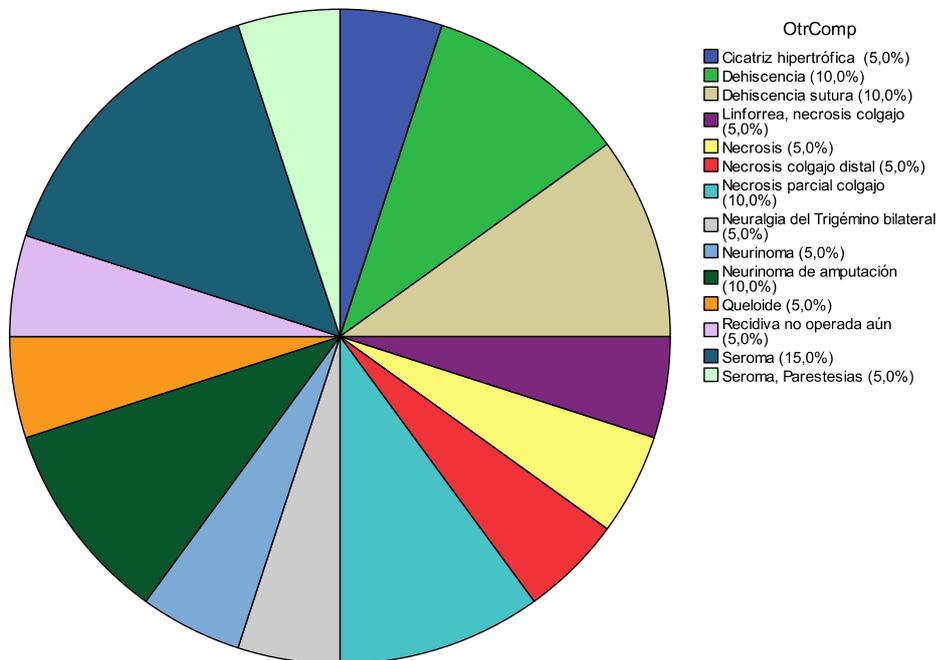


Figura 35: Grafico de sectores de “Otras complicaciones” en “Censurados”.

RESULTADOS

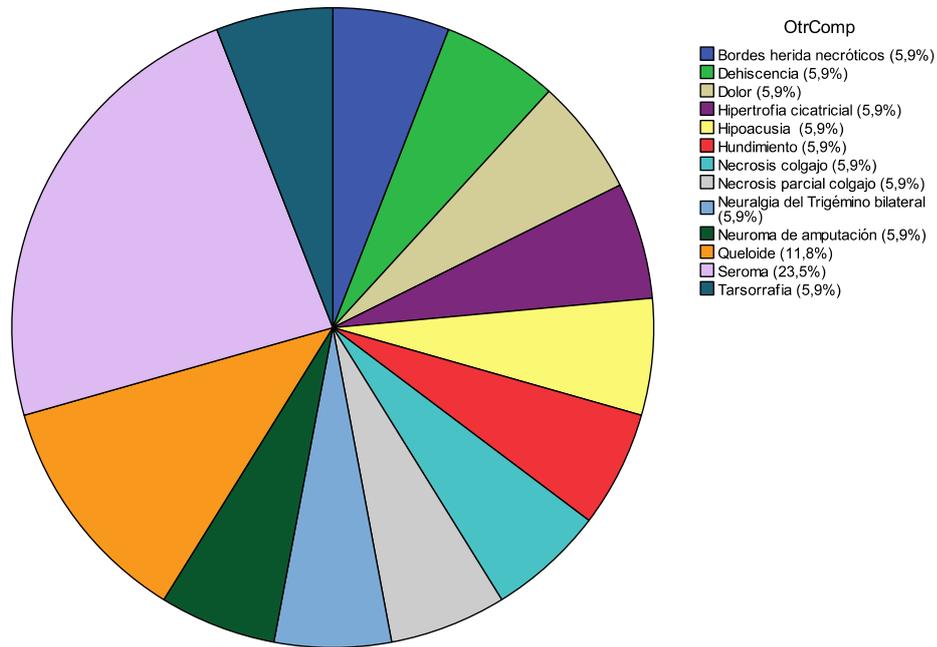


Figura 36: Grafico de sectores de “Otras complicaciones” en “Eventos”.

IV.4 EFECTOS DE LAS ACCIONES SUPUESTAMENTE PREVENTIVAS DEL SÍNDROME DE FREY

IV.4.1 TÉCNICA DEL COLGAJO DE SMAS

La **Tabla 129** muestra la distribución de las categorías de la variable “SMAS (Sí/No)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

			SDR.FREY		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
SMAS	No	Recuento	154	55	209
		% dentro de SDR.FREY	68.1%	59.1%	65.5%
	Si	Recuento	72	38	110
		% dentro de SDR.FREY	31.9%	40.9%	34.5%
Total		Recuento	226	93	319
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 129: Tabla de contingencia de las variables “SMAS” y Síndrome de Frey.

Los grupos de “Censurados” y “Eventos” no difieren significativamente en cuanto a proporción de individuos en los que se realizó el colgajo SMAS (Chi cuadrado de Pearson con corrección por continuidad = 1,982NS; gl=1, p=0,159).

Los resultados del análisis de supervivencia para los distintos valores de la variable “SMAS (Sí/No)” se muestran en las **Tablas 130 y 131**.

SMAS	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	209	55	154	73.7%
Sí	110	38	72	65.5%
Global	319	93	226	70.8%

Tabla 130: Resumen del procesamiento de los casos.

RESULTADOS

SMAS	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	1559.567	180.497	1205.793	1913.340	1087.000	302.529	494.042	1679.958
Sí	1100.577	194.586	719.188	1481.966	1062.000	187.254	694.982	1429.018
Global	1409.030	148.447	1118.074	1699.985	1087.000	256.054	585.134	1588.866

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha Censurado.

Tabla 131: Medias y medianas del tiempo de supervivencia, con sus errores típicos e intervalos de confianza, para la variable "SMAS".

El test de Breslow ha detectado diferencias estadísticamente significativas (Chi cuadrado=4,628NS; gl=1, p=0,031) entre las funciones de supervivencia según se haya realizado o no la técnica del colgajo de SMAS. En los pacientes en los que se realizó colgajo SMAS, el tiempo medio de aparición del Síndrome de Frey es menor que en los que no se realizó el colgajo. Por otra parte, también es menor la mediana del tiempo de supervivencia en los que se realizó el colgajo SMAS.

La gráfica de la curva de supervivencia es interesante (**Figura 37**).

La media y la mediana del tiempo hasta el Frey son mayores en los pacientes en los que no se realizó SMAS y la gráfica de éstos está casi siempre por encima, indicando una mayor proporción acumulada de supervivencia para el mismo valor del tiempo.

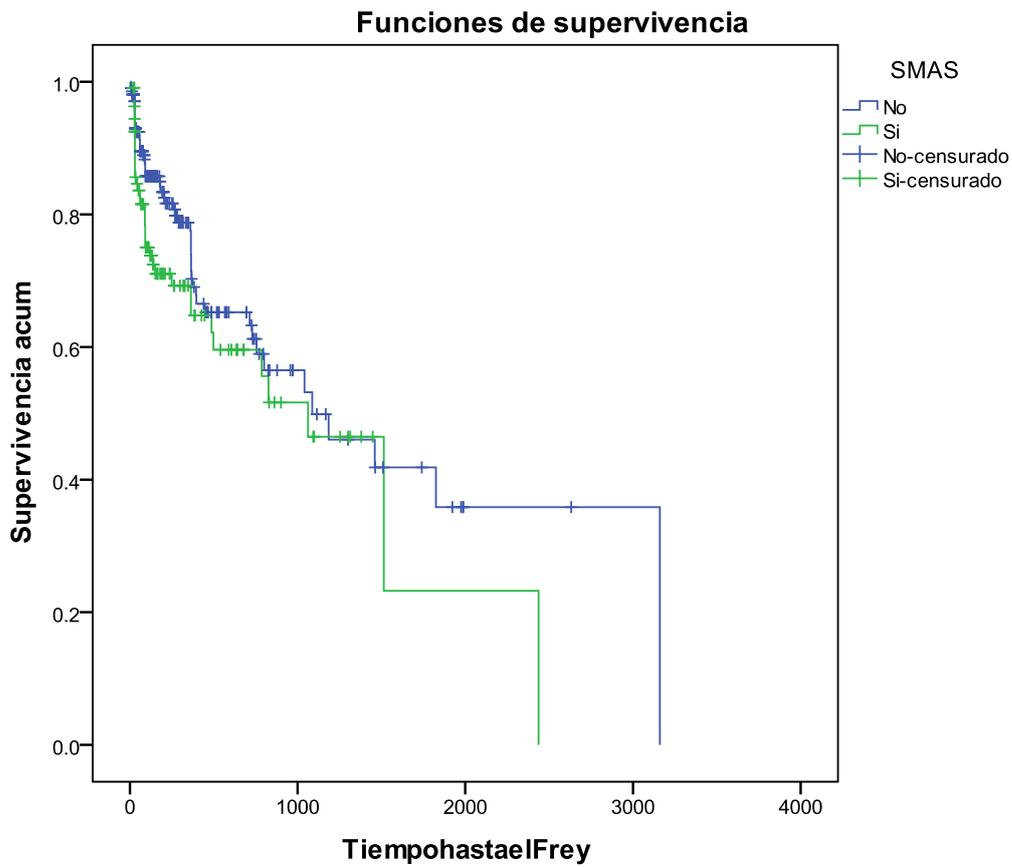


Figura 37: Funciones de supervivencia según se haya realizado o no la técnica del colgajo de SMAS.

IV.4.2 USO DE “TISSUCOL®”

La **Tabla 132** muestra la distribución de las categorías de la variable “Tissucol® (Sí/No)” para cada grupo de Síndrome de Frey.

RESULTADOS

		SDR.FREY		Total	
		No (Censurado)	Sí (Evento)		
Tissucol	No	Recuento	221	99	320
		% dentro de SDR.FREY	95.7%	99.0%	96.7%
	Sí	Recuento	10	1	11
		% dentro de SDR.FREY	4.3%	1.0%	3.3%
Total		Recuento	231	100	331
		% dentro de SDR.FREY	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 132: Tabla de contingencia de las variables “Tissucol” y “Síndrome de Frey”.

Los resultados de los test estadísticos para la comparación de las distribuciones de la variable “Tissucol® (Sí/No)” entre los dos grupos de Síndrome de Frey se muestran en la **Tabla 133**.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.407 ^a	1	.121	
Corrección por continuidad	1.483	1	.223	
Estadístico exacto de Fisher				.183
N de casos válidos	331			

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3.32.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 133: Pruebas de Chi cuadrado.

En este caso, dado que el 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y trabajamos con una tabla de 2x2, el test estadístico de elección se basa en el estadístico exacto de Fisher bilateral. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de Frey para la distribución de la administración de “Tissucol®” (significación exacta bilateral NS; $p > 0,05$).

Dado que sólo 11 individuos recibieron “Tissucol®” y sólo unos de ellos presentó Frey (“Evento”) no se ha realizado estudio de supervivencia para esta variable.

IV.4.3 RELACIÓN DEL “TISSUCOL®” CON LA FÍSTULA SALIVAL

La **Tabla 134** muestra la distribución de las categorías de la variable “Tissucol® (Sí/No)” para cada grupo de Fístula Salival (Sí/No).

		Fistula Salival		Total
		No (Censurados)	Sí (Eventos)	
Tissucol No	Recuento	288	30	318
	% dentro de Fistula Salival	97.0%	93.8%	96.7%
Sí	Recuento	9	2	11
	% dentro de Fistula Salival	3.0%	6.3%	3.3%
Total	Recuento	297	32	329
	% dentro de Fistula Salival	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 134: Tabla de contingencia de las variables “Tissucol” y “Fístula Salival”.

Los resultados de los test estadísticos para la comparación de las distribuciones de la variable “Tissucol® (Sí/No)” entre los dos grupos de Fístula Salival se muestran en la **Tabla 135**.

RESULTADOS

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.927 ^a	1	.336	.291
Corrección por continuidad	.198	1	.656	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	329			

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.07.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 135: Pruebas de Chi cuadrado.

En este caso, dado que el 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y trabajamos con una tabla de 2x2, el test estadístico de elección se basa en el estadístico exacto de Fisher bilateral. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de fístula (Sí/No) para la distribución de la administración de “Tissucol®” (significación exacta bilateral NS; $p > 0,05$).

IV.4.4 RELACIÓN DE “TISSUCOL®” CON HEMATOMA

La **Tabla 136** muestra la distribución de las categorías de la variable “Tissucol® (Sí/No)” para cada grupo de Hematoma (Sí/No).

			Hematoma		Total
			No (Censurado)	Sí (Evento)	
Tissucol	No	Recuento	298	22	320
		% dentro de Hematoma	97.7%	84.6%	96.7%
	Sí	Recuento	7	4	11
		% dentro de Hematoma	2.3%	15.4%	3.3%
Total		Recuento	305	26	331
		% dentro de Hematoma	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 136: Tabla de contingencia de las variables “Tissucol” y “Hematoma”.

Los resultados de los test estadísticos para la comparación de las distribuciones de la variable “Tissucol® (Sí/No)” entre los dos grupos de Hematoma se muestran en la **Tabla 137**.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12.776 ^a	1	.000	.007
Corrección por continuidad ^b	9.027	1	.003	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	331			

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .86.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 137: Pruebas de Chi cuadrado.

En este caso, dado que el 25% de las casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5 y trabajamos con una tabla de 2x2, el test estadístico de elección se basa en el estadístico exacto de Fisher bilateral. Se han detectado diferencias estadísticas altamente significativas entre los dos grupos de hematoma (Sí/No) para la distribución de la administración de “Tissucol®” (significación exacta bilateral: $p < 0,01$). El grupo con hematoma presenta una mayor proporción de administración de “Tissucol®” que el grupo sin hematoma.

IV.5 FACTORES DE RIESGO Y POSIBILIDAD DE PREDICCIÓN DE LA APARICIÓN DEL SÍNDROME DE FREY

Para el ajuste de un modelo de regresión de Cox se parte de los sujetos que se indican en la **Tabla 138**.

RESULTADOS

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Eventos	100	29.9%
	Censurados	223	66.8%
	Total	323	96.7%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	11	3.3%
	Casos con tiempo negativo	0	.0%
	Casos Censurados antes del Evento más temprano en un estrato	0	.0%
	Total	11	3.3%
Total		334	100.0%

a. Variable dependiente: Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey

Tabla 138: Resumen del procesamiento de los casos.

Los casos “Censurados” no se utilizan en la computación de los coeficientes de regresión, pero se usan en el cálculo de la función de riesgo de referencia.

Se han descartado 11 sujetos (2 “Eventos” y 9 “Censurados”) ya que carecen de dato válido en alguna de las variables consideradas para el ajuste del modelo de regresión de Cox.

Se consideran para dicho ajuste las variables que cumplan alguna de estas condiciones:

- En el análisis bivariante muestran alguna diferencia significativa entre los dos grupos de Síndrome de Frey.
- En el análisis de supervivencia muestran alguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las funciones de supervivencia.
- Otras variables que resulten de interés a priori, como el Sexo, la condición o no de Exfumadores, Reintervención por Complicaciones, Reintervención por Recidivas y Tamaño del Tumor.

Las variables categóricas consideradas para el ajuste del modelo de regresión de Cox con su correspondiente codificación, se muestran en la **Tabla 139**.

		Frecuencia	(1)	(2)
Sexo	1=Hombre	157	0	
	2=Mujer	166	1	
Tabaco	0=No	188	0	
	1=Si	135	1	
Exfumador	0=No	285	0	
	1=Si	38	1	
Tipo de Tumor (Benigno/ Maligno)	0=Tumor Benigno	292	0	
	1=Tumor Maligno	31	1	
SMAS	0=No	213	0	
	1=Si	110	1	
Intervención por Recidiva	0=No	306	0	
	1=Si	17	1	
Complicaciones	0=No	166	0	
	1=Si	157	1	
Paresia	0=No	213	0	
	1=Si	110	1	
Hematoma	0=No	297	0	
	1=Si	26	1	
Reintervención por Complicaciones	0=No	309	0	
	1=Si	14	1	
Reintervención por Recidiva	0=No	313	0	
	1=Si	10	1	
Tipo de parotidectomía	1= Tumorectomía	97	0	0
	2= P. superficial	173	1	0
	3=P. total y radical	53	0	1
Tipo de tumor en tres categorías	1=Adenoma pleomorfo	173	0	0
	2=Tumor de Warthin	76	1	0
	3=Resto tumores	74	0	1

Tabla 139: Codificaciones de variables categóricas.

RESULTADOS

La variable de referencia es la que se indica en la columna (1) con 0, sea cual sea nuestra codificación inicial de trabajo. El modelo permite estimar cuanto se incrementa la tasa de riesgo instantánea al pasar de $x=0$ a $x=1$, de forma que el cálculo se hace tomando de referencia $x=0$.

La variable Tipo de parotidectomía muestra tres categorías. Su codificación requiere introducir en el modelo $K-1=3-1=2$ variables binarias ficticias (variables “dummy”), que codificamos como indican las columnas (1) y (2), correspondientes a las variables “Tipo de parotidectomía (1)” y “Tipo de parotidectomía (2)”, respectivamente.

Así:

- “Tumorectomía”, es la categoría de referencia, que se codifica para Tipo de parotidectomía (1) como 0 y para Tipo de parotidectomía (2), como 0.
- “Parotidectomía superficial” se codifica para Tipo de parotidectomía (1) como 1 y para la Tipo de parotidectomía (2), como 0.
- “Parotidectomía total y radical” se codifica para Tipo de parotidectomía (1) como 0 y para la Tipo parotidectomía (2) como 1.

De este modo, la variable “Tipo de parotidectomía (1)” refleja el efecto de “Tipo de parotidectomía = 2” respecto al riesgo de los individuos con “Tipo de parotidectomía=1”. Por su parte, la variable “Tipo de parotidectomía (2)”, refleja el efecto de “Tipo de parotidectomía=3” respecto al riesgo de los individuos con “Tipo de parotidectomía=1”.

Del mismo modo, la variable “Tipo de Tumor en tres categorías” muestra también tres categorías. Su codificación requiere introducir en el modelo $K-1=3-1=2$ variables binarias ficticias (variables “dummy”), que codificamos como indican

las columnas (1) y (2), correspondientes a las variables “Tipo de Tumor en tres categorías (1)” y “Tipo de Tumor en tres categorías (2)”, respectivamente.

Así:

- “Adenoma pleomorfo”, es la categoría de referencia, que se codifica para “Tipo de Tumor en tres categorías (1)” como 0 y para “Tipo de Tumor en tres categorías (2)”, como 0.
- “Tumor de Warthin” se codifica para “Tipo de tumor en tres categorías (1)” como 1 y para la “Tipo de Tumor en tres categorías (2)”, como 0.
- “Resto de tumores” se codifica para “Tipo de Tumor en tres categorías (1)” como 0 y para la “Tipo de Tumor en tres categorías (2)” como 1.

De este modo, la variable “Tipo de Tumor en tres categorías (1)” refleja el efecto de “Tipo de Tumor en tres categorías =2” respecto al riesgo de los individuos con “Tipo de Tumor en tres categorías =1”. Por su parte, la variable “Tipo de Tumor en tres categorías (2)”, refleja el efecto de “Tipo de Tumor en tres categorías =3” respecto al riesgo de los individuos con “Tipo de Tumor en tres categorías =1”.

Al aplicar el procedimiento de inclusión por pasos, el programa presenta inicialmente un bloque 0 (bloque inicial), en el cual no se ha introducido ninguna variable en el modelo. La **Tabla140** muestra la significación de todos los modelos univariantes con las variables que hemos considerado para ajustar este modelo, es decir, la significación de cada variable explicativa no ajustada por las restantes variables.

RESULTADOS

	Puntuación	Gl	Sig.
Sexo	.089	1	.766
Tabaco	1.950	1	.163
Ex fumador	.545	1	.460
Tipo de Tumor (Maligno/Benigno)	3.272	1	.070
Tipo de Parotidectomía	19.927	2	.000
Tipo de Parotidectomía (1)	16.293	1	.000
Tipo de Parotidectomía (2)	.128	1	.720
SMAS	2.086	1	.149
Intervención por Recidiva	2.917	1	.088
Complicaciones	7.925	1	.005
Paresia	8.759	1	.003
Hematoma	1.649	1	.199
Reintervención por Recidiva	.056	1	.812
Reintervención por Complicaciones	.462	1	.497
Tipo de Tumor en tres categorías	7.460	2	.024
Tipo de Tumor en tres categorías (1)	1.971	1	.160
Tipo de Tumor en tres categorías (2)	3.503	1	.061
Tamaño del tumor	.449	1	.503
Edad en la Intervención	3.562	1	.059
Edad en la primera intervención conocida	1.750	1	.186

Chi-cuadrado residual = 46.371 con 18 gl Sig. = .000

Tabla 140: Variables que no están en la ecuación.

Las variables con $p < 0,05$ son significativas. En este bloque inicial, el valor de -2 logaritmo de la verosimilitud (-2LL) fue de 966,918.

En el bloque 1 comienzan a entrar variables en el modelo. El valor p que permite a cada variable de la lista entrar o salir del modelo será calculado con la prueba de Wald. La prueba de Wald se calcula como $(B/ET)^2$, donde B es el coeficiente β y ET es su error estándar. Una variable entra cuando $p < 0,05$ y sale

cuando $p > 0,10$. La prueba de Wald estudia la significación de cada una de las variables ajustada por las demás.

Los resultados al introducir paso a paso las variables en el bloque 1 se muestran en la **Tabla 141**.

Paso	-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
		Chi-cuadrado	Gl	Sig.	Chi-cuadrado	Gl	Sig.	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
1 ^a	944.142	19.927	2	.000	22.776	2	.000	22.776	2	.000
2 ^b	939.056	24.991	3	.000	5.086	1	.024	27.862	3	.000
3 ^c	934.093	29.350	4	.000	4.963	1	.026	32.825	4	.000
4 ^d	930.437	31.279	5	.000	3.656	1	.056	36.480	5	.000

a. Variables introducidas en el paso número 1: tipo de parotidectomía

b. Variables introducidas en el paso número 2: Complicaciones

c. Variables introducidas en el paso número 3: Tipo Tumor (Maligno/Benigno)

d. Variables introducidas en el paso número 4: Reintervención por Recidiva

e. Bloque inicial número 1. Método = Por pasos hacia adelante (Wald)

Tabla 141: Pruebas ómnibus sobre los coeficientes del modelo.

Las pruebas ómnibus son medidas de la bondad del ajuste del modelo. La tabla anterior presenta la evolución de -2 logaritmo de la verosimilitud (-2LL), a medida que se incorporan variables explicativas. Lo deseable es que a medida que se introduzcan variables significativas estos valores vayan disminuyendo.

La prueba de la razón de la verosimilitud permite estudiar la significación global del modelo y también la de una o varias de las variables del modelo. Se actúa a partir del incremento de la verosimilitud (ΔLL) producido al incorporar p variables al modelo y esto se testa con las Chi cuadrado que incluye la tabla.

La significación global testa la mejora de verosimilitud al crear modelos con más y más variables con respecto al modelo sin variables.

RESULTADOS

Para medir qué proporción de la variabilidad general explica el conjunto de variables del modelo calculamos R^2

$$R^2 = [LL(0)-LL(p) +p]/LL(0) = (966,918/-2 +930,437/2 +5)/ 966,918/-2 = 0,027$$

Esto nos indica que la proporción de la variabilidad general explicada por el conjunto de variables del modelo (R^2) es de 0,027 (2,7%). La **Tabla 142** muestra pormenorizadamente las características de los cuatro pasos necesarios para obtener el modelo más adecuado.

	B	ET	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)	95.0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1								
Tipo de Parotidectomía			17.646	2	.000			
Tipo de Parotidectomía (1)	1.335	.325	16.851	1	.000	3.799	2.009	7.186
Tipo de Parotidectomía (2)	.918	.384	5.724	1	.017	2.504	1.181	5.311
Paso 2								
Tipo de Parotidectomía			15.934	2	.000			
Tipo de Parotidectomía (1)	1.258	.327	14.785	1	.000	3.517	1.853	6.677
Tipo de Parotidectomía (2)	.811	.387	4.399	1	.036	2.250	1.055	4.802
Complicaciones	.467	.211	4.919	1	.027	1.596	1.056	2.412
Paso 3								
Tipo	-832	.411	4.094	1	.043	.435	.194	.974
Tumor(Maligno/Benigno)								
Tipo de Parotidectomía			14.921	2	.001			
Tipo de Parotidectomía (1)	1.260	.327	14.844	1	.000	3.525	1.857	6.691
Tipo de Parotidectomía (2)	1.017	.394	6.667	1	.010	2.766	1.278	5.986
Complicaciones	.510	.211	5.818	1	.016	1.664	1.100	2.518
Paso 4								
TipoTumor (Maligno/Benigno)	-1.077	.437	6.086	1	.014	.341	.145	.801
Tipo de Parotidectomía			17.150	2	.000			
Tipo de Parotidectomía (1)	1.459	.353	17.091	1	.000	4.303	2.154	8.594
Tipo de Parotidectomía (2)	1.264	.422	8.965	1	.003	3.541	1.548	8.101
Complicaciones	.487	.210	5.352	1	.021	1.627	1.077	2.458
Reintervención por Recidiva	1.019	.490	4.326	1	.038	2.770	1.061	7.234

Tabla 142: Resumen de los cuatro pasos necesarios para obtener el modelo más adecuado.

El tipo de tumor maligno es un factor de protección ya que el correspondiente exponente ($e^{\beta x} = 0,341$) es inferior a 1, lo indica un efecto protector del valor de la variable (Tumor maligno/ benigno=1, es decir tumor maligno) con respecto a su valor de referencia (Tumor maligno /benigno=0, es decir tumor benigno). El intervalo de confianza al 95% se indica en la tabla a continuación: estamos estudiando sólo una muestra de modo que el auténtico valor del exponente en la población, con una confianza del 95% estará comprendido entre 0,145 y 0,801.

Cuando se realiza una Parotidectomía superficial, se multiplica por 4,303 la tasa de riesgo instantáneo con respecto a los individuos con Tumorectomía. El intervalo de confianza al 95% se indica en la tabla a continuación: estamos estudiando sólo una muestra de modo que el auténtico valor de este exponente en la población, con una confianza del 95% estará comprendido entre 2,154 y 8,594.

En cuanto a la Parotidectomía total y radical, se multiplica por 3,541 la tasa de riesgo instantáneo con respecto a los individuos con Tumorectomía. El intervalo de confianza al 95% se indica en la tabla a continuación: estamos estudiando sólo una muestra de modo que el auténtico valor de este exponente en la población, con una confianza del 95% estará comprendido entre 1,548 y 8,101. Los valores son similares a los del caso anterior.

Cuando hay complicaciones (Complicaciones=1), se multiplica por 1,627 la tasa de riesgo instantáneo con respecto a los individuos sin complicaciones (Complicaciones=0). El intervalo de confianza al 95% se indica en la tabla a continuación: estamos estudiando sólo una muestra de modo que el auténtico valor de este exponente en la población, con una confianza del 95% estará comprendido entre 1,077 y 2,458.

RESULTADOS

Cuando se realiza Reintervención por Recidiva, se multiplica por 2,770 la tasa de riesgo instantáneo con respecto a los individuos Reintervención Recidiva=0. El intervalo de confianza al 95% se indica en la tabla a continuación: estamos estudiando sólo una muestra de modo que el auténtico valor de este exponente en la población, con una confianza del 95% estará comprendido entre 1,061 y 7,234.

La diversidad de amplitud de los intervalos de confianza se debe a que, al trabajar con distintas variables, hay diferente número de individuos sin dato, que por tanto son eliminados del estudio. Cuanto menor sea el número de individuos considerado, más amplio será el intervalo.

El modelo que admitimos como definitivo es el modelo del paso 4. Las variables que quedan fuera de la ecuación no son significativas ($p > 0,05$).

Se han considerado todas las interacciones de primer orden entre las variables explicativas en la ecuación (todas las combinaciones posibles de estas variables tomadas de dos en dos). Ninguna de las interacciones ha resultado significativa ($p > 0,05$).

Para poner de manifiesto la aplicación del modelo obtenido a la predicción de la supervivencia, a continuación se muestran una serie de ejemplos.

En un primer lugar, consideramos la estimación de la supervivencia para un sujeto promedio en la que cada una de las cinco variables explicativas toma el valor de la media de la muestra.

La **Tabla 143** muestra los valores medios de dichas variables.

Variable	Media
Tipo de Tumor (Maligno/Benigno)	.099
Tipo de Parotidectomía (1)	.533
Tipo de Parotidectomía (2)	.163
Complicaciones	.485
Reintervención de Recidiva	.030

Tabla 143: Valores medios de las variables en la ecuación de la regresión de Cox.

La gráfica de la función de supervivencia se muestra en la **Figura 38**.

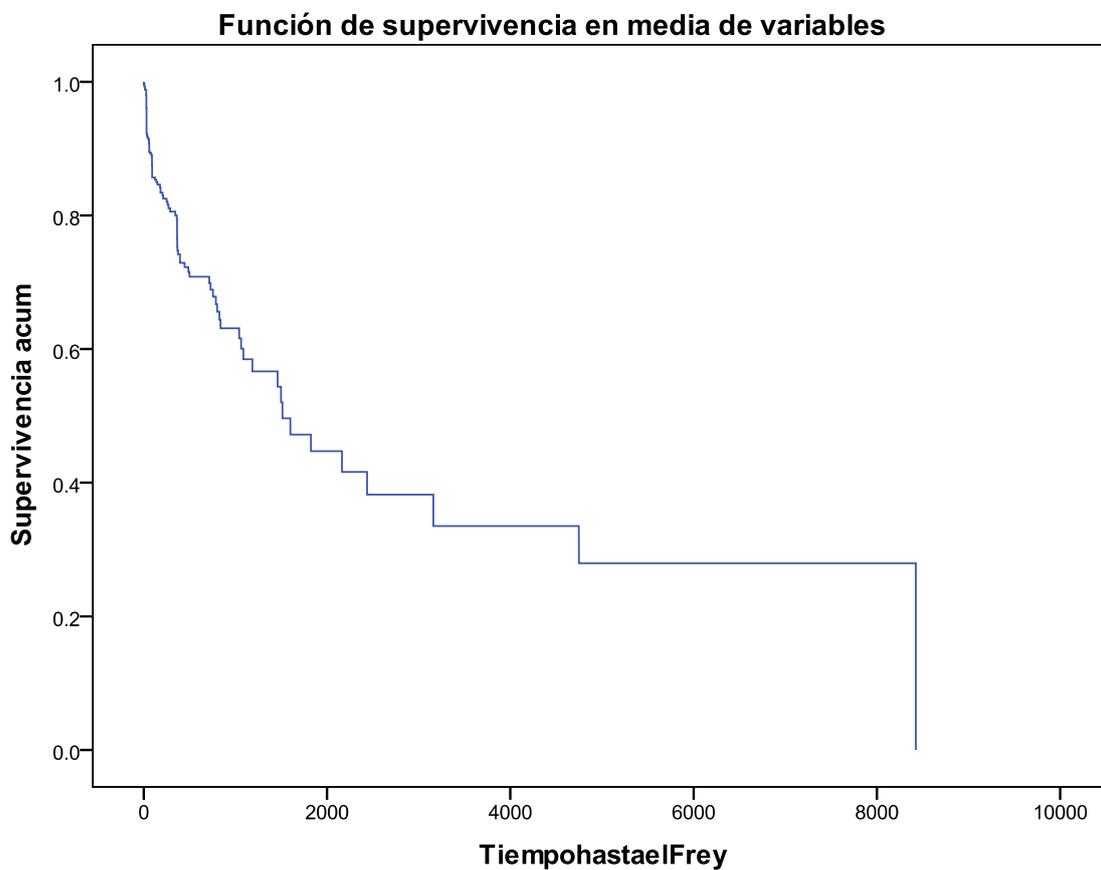


Figura 38: Función de supervivencia en la media de las variables de la regresión de Cox.

Consideramos a continuación un individuo que se encuentra en la situación de referencia para todas las variables. La **Tabla 144** muestra los valores de las variables explicativas en la situación de referencia bajo el epígrafe Patrón 1.

RESULTADOS

Variable	Media	Patrón 1
Tipo Tumor (Mal/Ben)	.099	.000
Tipo de Parotidectomía (1)	.533	.000
Tipo de Parotidectomía (2)	.163	.000
Complicaciones	.485	.000
Reintervención Recidiva	.030	.000

Tabla 144: Valores medios de las variables en la ecuación de la regresión de Cox y valores de dichas variables en la situación de referencia (Patrón 1).

La gráfica de la función de supervivencia en este caso se muestra en la **Figura 39.**

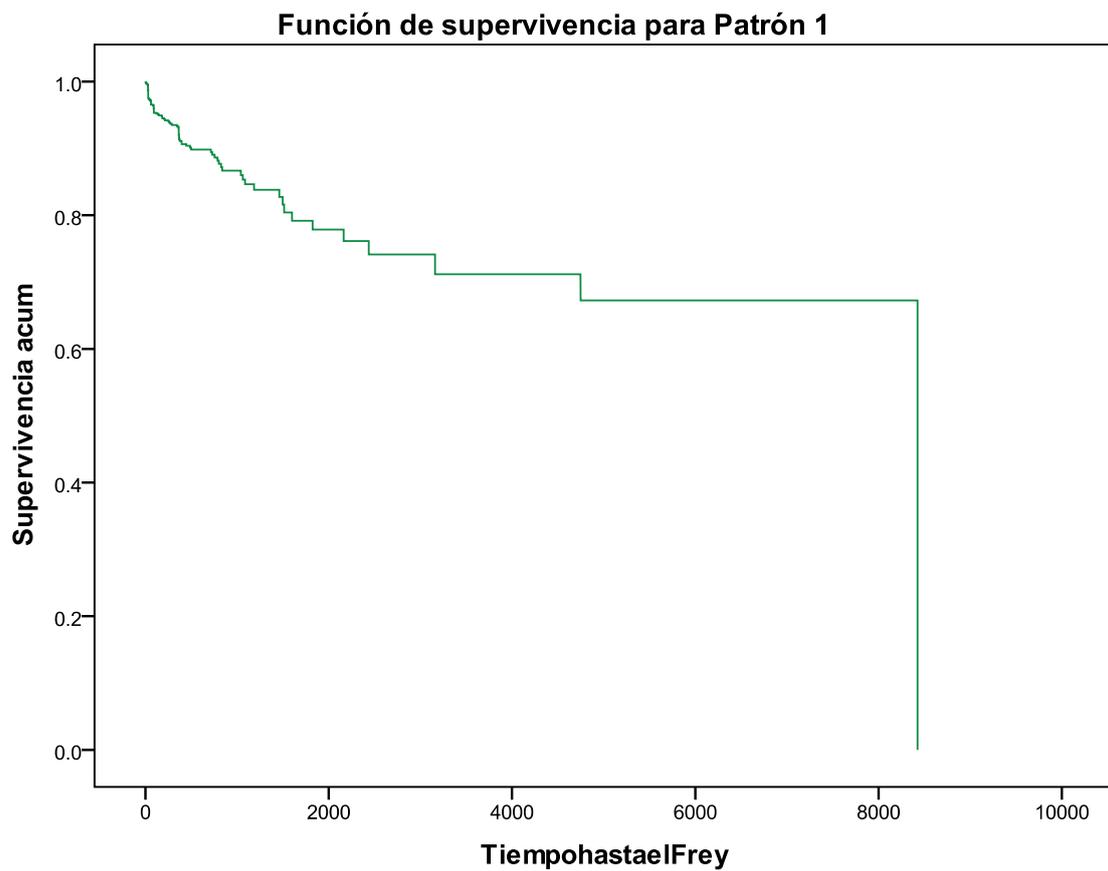


Figura 39: Función de supervivencia para los valores de referencia de las variables de la regresión de Cox (Patrón 1).

El modelo puede asimismo estimar la función de supervivencia para un individuo en una situación diferente, reflejada por los valores de la **Tabla 145** bajo el epígrafe patrón 2.

Este individuo ha sufrido un tumor benigno, ha sido sometido a una Parotidectomía superficial, presenta complicaciones y ha sufrido una reintervención de recidiva; se trata de la peor situación, a la vista de los resultados anteriores.

Variable	Media	Patrón 2
Tipo Tumor (Mal/Ben)	.099	1.000
Tipo de Parotidectomía (1)	.533	1.000
Tipo de Parotidectomía (2)	.163	.000
Complicaciones	.485	1.000
Reintervención de Recidiva	.030	1.000

Tabla 145: Valores medios de las variables en la ecuación de la regresión de Cox y valores de dichas variables en otra situación (Patrón 2).

La gráfica de la función de supervivencia en este caso se muestra en la **Figura 40**.

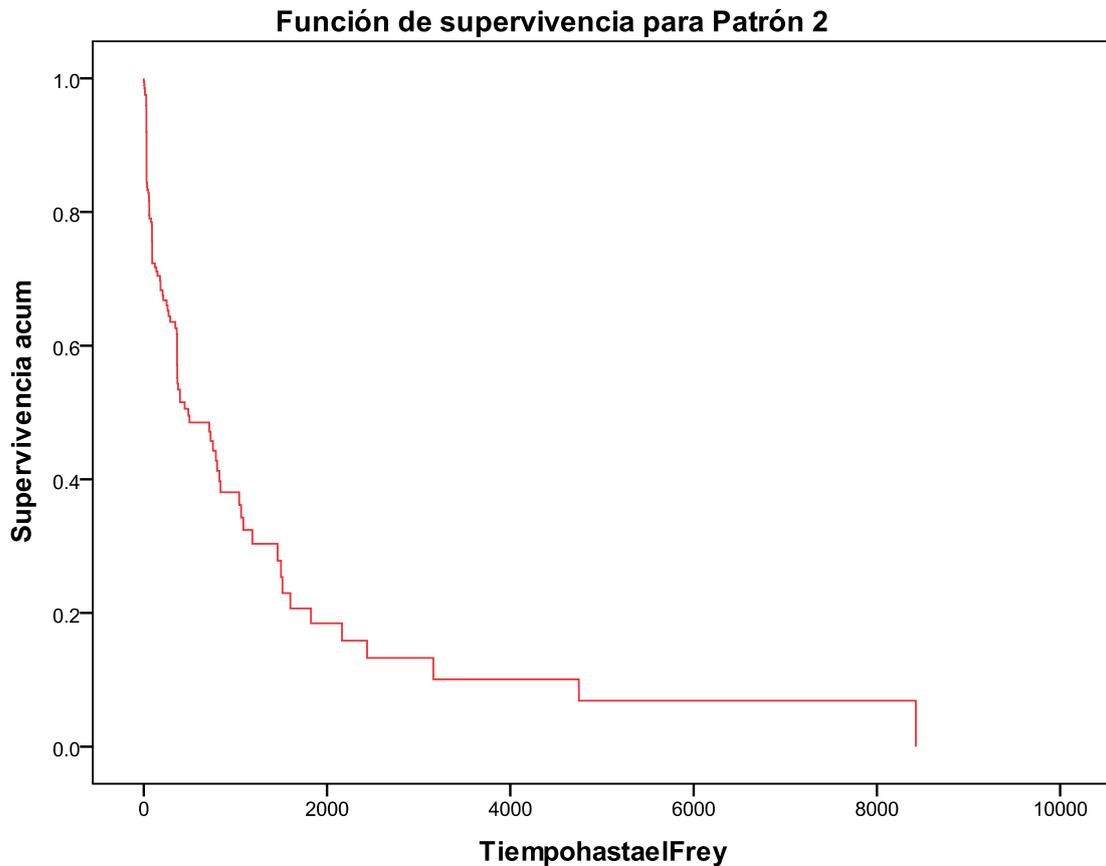


Figura 40: Función de supervivencia para otra situación de valores las variables de la regresión de Cox (Patrón 2).

Considerando estos tres ejemplos, la supervivencia predicha es mejor en el individuo de la situación de referencia.

Aunque el modelo ajustado sólo explica una pequeña parte de la variabilidad observada, se aprecia claramente como la supervivencia para individuos con los valores de referencia para las cinco variables es mejor que la los que tienen el valor medio de las variables y esta a su vez supera a la de los que tienen la combinación de valores más desfavorable.

DISCUSIÓN

V.1 CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME DE FREY

Los criterios diagnósticos objetivos se determinan mediante el test de Minor. Con este test se objetiva si existe sudoración, pero no todos los pacientes que son positivos en el test, notan sintomatología.

Los criterios diagnósticos subjetivos para designar a un paciente como Síndrome de Frey consisten en preguntar al propio paciente si es consciente o no de su sintomatología. En función de su respuesta (que refiera síntomas o no los refiera), lo etiquetaremos como afectado por el Síndrome de Frey (Sí, "Evento") o como no afectado por el Síndrome de Frey (No, "Censurado").

En nuestro estudio el criterio diagnóstico ha sido subjetivo. No se ha hecho el test de Minor porque creemos que lo importante para diagnosticar el Síndrome de Frey es si el paciente tiene síntomas y los refiere. Ser positivo para el test de Minor no tiene por qué tener repercusión en la práctica clínica.

Por otra parte, la alta correlación entre las quejas de los pacientes que sufren el Síndrome de Frey y los resultados del test de Minor (Santos, 2006), apoya nuestro diagnóstico basado en la entrevista a los pacientes.

Los resultados obtenidos demuestran que los síntomas que se presentan en el Síndrome de Frey son la sudoración gustatoria, presente en el 97,02% de los casos, el calor (22,55%), el eritema (13,37%) y el dolor (3,92%).

Estos resultados son similares a los referidos en la literatura estudiada, en la cual Haddock (1994) y Linder (1997) observaron un 80% de sudoración

gustatoria, eritema de la piel en un 40% y sensación de calor en un 20%, si bien la frecuencia de eritema observada por nosotros es algo mas baja.

Linder (1997) también observó que el 40% de los pacientes sintomáticos tenían dos o más síntomas. En nuestro estudio hemos observado que el 37,22% de los pacientes tuvieron más de un síntoma, mientras que un 62,78% tuvieron solo un síntoma.

La variable “Síndrome de Frey (Sí/No)” se refiere a la situación de los pacientes en el último control realizado. Sin embargo, los pacientes sin síntomas de Síndrome de Frey pueden no tenerlos simplemente por una cuestión de tiempo. No se trata, por tanto, de un diagnóstico definitivo.

También hemos valorado la afectación subjetiva del paciente frente a los síntomas, preguntándole si sus síntomas influyen en su calidad de vida, ya que pueden sufrir importante deterioro de sus relaciones interpersonales. Si el Síndrome de Frey se manifiesta de forma patente, supone una importante limitación para actos tan cotidianos como, por ejemplo, comer en público. Un 32,2% de los pacientes con Síndrome de Frey en nuestro estudio están afectados de forma importante en su calidad de vida.

Se ha observado una asociación significativa entre el número de síntomas y la afectación. Entre los pacientes con Síndrome de Frey que refieren una afectación importante, el 34,50% presentaban al menos 3 de los síntomas, mientras que entre aquellos que no experimentan una afectación importante en su vida diaria, este porcentaje desciende hasta el 5%.

DISCUSIÓN

Respecto a la duración de los síntomas, algunos autores como Laage-Hellman (1957), Laskawy (1999) y Malatskey (2002) aseguran que una vez instaurado el cuadro, permanece toda la vida, mientras que Pansino (1971) cree que el 5% de los afectados pueden presentar regresión espontánea.

Nosotros hemos observado solo tres casos de regresión espontánea, un 2,94% de los individuos afectados. En nuestra muestra, solo un paciente afectado por el Síndrome de Frey había realizado tratamiento (0,98% de los afectados), concretamente con crema de escopolamina, pero no ha experimentado mejoría clínica.

En los últimos años se han publicado múltiples artículos, proponiendo diversos tratamientos tanto quirúrgicos como no quirúrgicos, para solucionar la clínica de estos pacientes. Una vez instaurado, los tratamientos de que disponemos actualmente no proporcionan resultados totalmente satisfactorios, como indican Allison (1993) y Dulguerov (1999).

En el caso de los tratamientos médicos, los beneficios son temporales, y desde el punto de vista quirúrgico, la obtención de resultados estables en el tiempo conlleva la realización de técnicas agresivas (sección del nervio de Jacobson, sección del plexo timpánico, extirpación del nervio auriculotemporal, neurectomía timpánica...), que en la mayoría de los casos, no están justificadas por los síntomas presentados por el paciente.

Algunos autores como Laccourreye (1990) y Black (1990) aseguraron que los tratamientos tópicos con metilsulfato difemanil y hexahidrato de clorhidrio de aluminio respectivamente, proporcionaban una mejoría efectiva. El

primer autor reporta una mejoría parcial del 33% y total del 40%, admitiendo como efecto secundario la sequedad de boca.

V.2 TIEMPO HASTA EL INICIO DEL SÍNDROME DE FREY

El inicio de los síntomas es muy variable, desde unos días hasta meses o incluso muchos años después de la cirugía parotídea. Según Scouteris (1981) y Martín-Granizo (2004) se instaura más frecuentemente entre los 7 y 9 meses. Según Chedid (2011) y O'Neill (2008), la aparición del Síndrome de Frey puede ser desde unos días hasta años después de la cirugía, con una frecuencia mayor entre los 3 y 12 meses. Malatskey (2002) y Young (1956) vieron períodos de latencia de 8 años como máximo, Wenzel (2004) de 14 años, y Ronald (1967) de 17 años. En nuestro estudio, la media del tiempo hasta el inicio de dicho síndrome en los "Eventos" ha sido de $487,41 \pm 105,484$ días (equivalente a aproximadamente 1 año y 4 meses $\pm 3,5$ meses), con un mínimo de 1 día y un máximo de 8425 días (alrededor de 23 años).

Nuestra línea de trabajo se basa en la variable "Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey", o tiempo desde la intervención inicial hasta la aparición del mismo, ya que creemos que es la mejor forma de estudiar el síndrome debido a su variabilidad en el momento de aparición de los síntomas.

El método estadístico que hemos utilizado para estudiar dicho tiempo es un análisis de supervivencia. En este tipo de estudios tienen cabida tanto los individuos perdidos como aquellos que no muestran el síndrome en el momento del último control. Tanto unos como otros podrían experimentarlo posteriormente, más allá del momento en que fueron controlados por última vez,

y esta metodología permite trabajar con estos tiempos incompletos (Tiempos Censurados), durante los cuales se sabe fehacientemente que los pacientes estuvieron libres del Síndrome de Frey. La misma consideración reciben los pacientes fallecidos por causas no relacionadas con el Síndrome de Frey. Es posible utilizar el tiempo que vivieron libres de esta sintomatología con la consideración de "Censurados".

El estudio de la incidencia del Síndrome de Frey, igual que el inicio de los síntomas, también puede dar lugar a controversia. En la literatura esta incidencia es muy variable, desde el 2 al 98% según los autores (Guntinas-Lichius, 2006; Linder, 1997; Dulguerov, 1999). Esta variabilidad depende de los criterios diagnósticos y de la duración del seguimiento en el tiempo.

Los estudios de Linder publicados en 1997 presentan una incidencia subjetiva del 43% a los 12 meses. Los pacientes de nuestra muestra tienen en promedio un 50% de probabilidades de estar libres del Síndrome de Frey a los 4 años tras la intervención (mediana del tiempo de supervivencia: $1460,000 \pm 255,325$ días, aproximadamente $4 \pm 0,699$ años). En su estudio, Linder también observa una mayor incidencia de Síndrome de Frey en estudios prospectivos, ya que el conocimiento de los síntomas por parte del paciente y la observación de la piel facial son más cuidadosos por parte de ellos. Sus evaluaciones retrospectivas tienen una incidencia del 22%, frente a nuestro 30,54% (porcentaje de "Eventos" sobre pacientes totales), que también es retrospectivo.

La incidencia del Síndrome de Frey en nuestro estudio, ha sido del 30,54%, frente al 23% de Neumann en 2011 (aunque Neumann tiene un seguimiento máximo de 4 años). Sin embargo, y aunque hemos "reclutado" la muestra en un período de 10 años, hay algunos pacientes que habían sido

operados previamente, por lo que el tiempo de permanencia máximo en nuestro estudio (o seguimiento máximo) ha sido de 8425 días (algo más de 23 años).

En la literatura médica, hay una enorme variabilidad de estudios sobre el Síndrome de Frey. La mayoría de ellos tienen muestras demasiado pequeñas, y como consecuencia de ello, sus resultados no tienen suficiente potencia estadística (Murray, 1993; Guntinas-Lichius, 2006; Sanabria, 2011). Muchos de los estudios tienen un tiempo de seguimiento demasiado corto para que pueda aparecer el Síndrome de Frey, y esto puede conducir a errores.

La mayoría de artículos publicados, presentan estudios con muestras de 15 a 40 pacientes con seguimientos muy cortos, de menos de un año a 2 años. Por ejemplo, Angspatt (2011) tiene una muestra de 46 pacientes seguidos durante 6 meses, Meningaud (2006) presenta una muestra de 40 pacientes seguidos durante 1 año y Hönig (2004) tiene 20 pacientes que sigue durante 1 año.

Bianchi (2011) tiene una muestra mayor, de 274 pacientes, pero el seguimiento es solo de 18 meses. Los estudios con muestras de mayor tamaño y seguimientos más largos son el de Curry (2008), con una muestra de 248 pacientes y 3 años y medio de seguimiento, el de Bonnano (2000), con 160 pacientes y seguimientos de 5 a 22 años, y el de Guntina-Lichius (2006), con una muestra de 610 pacientes y un seguimiento de 1 a 7,7 años.

El número de pacientes totales de nuestro estudio ha sido de 334, de los cuales, 286 (85,63%) resultaron localizables y se pudo conocer su estado en la entrevista telefónica realizada, clasificándose como “Censurados” o como “Eventos”. En un bajo porcentaje de la muestra, el 14,37% del total (48

DISCUSIÓN

pacientes), no fue posible dicha entrevista, por diversas razones. De estos sujetos, 22 habían fallecido en el momento de la recogida de datos (6,6%) y 26 se consideraron como perdidos (7,8%) por no haber sido posible el contacto telefónico personal. En estos casos, a partir de la entrevista con los familiares del paciente y de la historia clínica, respectivamente, se obtuvieron los datos referentes a su estado con respecto al Síndrome de Frey y el tiempo en que se mantuvieron libres del mismo.

Dada la prolongada duración del periodo de estudio y la baja proporción de sujetos perdidos, no creemos que se haya producido un sesgo importante referente a las conclusiones de este estudio.

El tiempo mínimo de participación (1 día) corresponde a un “Evento”. Así pues, no hay razón aparente para descartar ningún sujeto con tiempo incompleto (“Censurado”), siempre que su tiempo de permanencia supere 1 día, como es el caso.

Para que los tiempos incompletos (“Censurados”), sobre todo en el caso de los pacientes que aún no habían mostrado el Síndrome de Frey al cierre del estudio, permitan una estimación no sesgada de las probabilidades de supervivencia, es necesario que sean independientes los tiempos incompletos y los tiempos de supervivencia que se hubieran observado, si el seguimiento de los individuos “Censurados” no se hubiera interrumpido.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0,05$) en cuanto a tiempo de participación, de modo que podemos suponer la independencia entre dichos tiempos.

V.3 EFECTOS DE LAS CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES DE LOS PACIENTES SOBRE LA APARICIÓN DEL SÍNDROME DE FREY

A fin de estudiar la asociación de diversas variables con la aparición del Síndrome de Frey, se han realizado test estadísticos de comparación de proporciones o de medias entre los grupos analizados (Síndrome de Frey Sí/No) para cada variable estudiada.

De acuerdo con las consideraciones realizadas en el apartado anterior, los valores de esta variable deben interpretarse según la nomenclatura del análisis de supervivencia en el sentido de que “No Frey” es “Censurado” y “Sí Frey” es “Evento”.

Dado que no puede asegurarse que los Censurados no presentarán en el futuro el Síndrome de Frey, lo más importante es determinar si dichas variables influyen en el Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey y en la proporción de individuos libres del Síndrome de Frey que tenemos en cada momento.

V.3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

IV.3.1.a EDAD

Linder (1997), Guntinas-Lichius (2006) y Singh (2011), no observaron ninguna relación entre la edad y el Síndrome de Frey.

Sin embargo, en el presente estudio hemos detectado diferencias significativas entre “Censurados” y “Eventos” en cuanto a la media de edad en la

intervención que determina su reclutamiento y también en la primera intervención conocida, de forma que los Eventos tienen menores valores medios. Por otra parte, en “Eventos” la edad media al inicio del Síndrome (47,96 años) es muy similar a la edad media en la intervención que determina su reclutamiento (47,81 años) y también en la primera intervención conocida (46,95 años). Estos resultados sugieren una relación entre edades jóvenes de intervención y aparición del Síndrome de Frey.

V.3.1.b SEXO

No se ha encontrado asociación entre las variables “Síndrome de Frey (Sí/No)” y “Sexo”, ni se ha detectado ningún efecto del sexo sobre la función de supervivencia. Otros autores como Li (2006), Neumann (2011) y Singh (2011) tampoco encontraron relación en sus estudios entre el Síndrome de Frey y el sexo del paciente.

V.3.1.c PROCEDENCIA GEOGRÁFICA

Sólo se ha encontrado un estudio sobre la posible relación entre la procedencia geográfica y el Síndrome de Frey, el de Luna-Ortiz (2004). Este estudio presenta una incidencia similar entre mejicanos y estadounidenses, pero advierte que comparando sus estudios con los estudios europeos, la incidencia de Síndrome de Frey en los europeos es mayor que en los americanos. Este autor compara su estudio con el estudio que presenta la mayor serie internacional de casos de Síndrome de Frey, el de Laccourreye (1998). Los datos disponibles sugieren que la severidad es mayor en la población europea, comparado con el estudio de Luna-Ortiz (2004) de población americana. Según Luna-Ortiz (2004), las diferencias pueden ser atribuidas a las diferencias en el tipo y selección de los

pacientes estudiados, y no al tipo de cirugía realizada, ya que no parece que haya diferencias entre las técnicas quirúrgicas.

En nuestro estudio no existe ningún paciente americano que permita realizar este tipo de comparación.

Por otra parte, solo se observan “Eventos” en pacientes españoles y asiáticos, todos ellos operados y residentes en nuestro país, siendo muy pequeña la representación asiática en nuestra muestra (2 “Censurados” y 2 “Eventos”). No se ha encontrado asociación entre las variables “Síndrome de Frey (Sí/No)” y “Procedencia geográfica”, ni se ha detectado ningún efecto de la “Procedencia geográfica” sobre la variable “Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey”.

V.3.1.d HÁBITOS TÓXICOS

En el estudio se ha detectado una proporción significativamente mayor de fumadores en el grupo de “Censurados” con respecto al grupo de “Eventos”.

Este resultado apuntaría a un posible efecto protector del tabaco con respecto a la aparición de Síndrome de Frey, pero también podría explicarse por el hecho de que los no fumadores actuales podrían haberlo sido en el pasado. Sin embargo, no se detectan diferencias significativas en cuanto a proporción de exfumadores entre los dos grupos de Síndrome de Frey. Asimismo, dentro de los no fumadores la proporción de exfumadores no presenta diferencias significativas entre los grupos de Síndrome de Frey.

Por otra parte, no debe olvidarse que los pacientes que no presentaban el Síndrome en el momento del último control podrían desarrollarlo más tarde, por

lo que resulta más importante la comparación de las funciones de supervivencia para aseverar la relación de cualquier variable con el Síndrome de Frey. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre fumadores y no fumadores, ni entre exfumadores y no exfumadores, para las funciones de supervivencia. Así pues, no se puede afirmar un efecto preventivo real del tabaco sobre la aparición del Síndrome de Frey.

Al igual que ocurre con el hábito tabáquico, el estudio del hábito enólico no ha detectado ninguna asociación significativa con el Síndrome de Frey ni efecto alguno sobre el tiempo hasta la aparición de dicho síndrome.

V.3.1.e ANTECEDENTES PERSONALES

Se han estudiado las patologías previas de cada paciente, con las variables “Hipertensión Arterial (HTA)”, “Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID)” y “Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID)”, “Obesidad”, “Dislipemia”, “Patología Respiratoria” y “Patología Cardíaca”. Ninguna de las variables ha demostrado asociación con el Síndrome de Frey ni efecto sobre el tiempo hasta su aparición. En el apartado “Otros antecedentes personales” se presenta una gran variedad de antecedentes, que por la dificultad en su agrupación en categorías globales, tiene un interés meramente descriptivo.

No es posible la estimación de la mediana del tiempo de supervivencia en pacientes que padecían DMID debido a que se han estudiado muy pocos sujetos correspondientes a esta categoría y sólo hay un “Evento”. El mismo resultado se aprecia en los sujetos que padecían Obesidad: hay pocos individuos con obesidad y ninguno de ellos mostró Síndrome de Frey.

V.3.1.f TIPO DE TUMOR PAROTÍDEO

El Adenoma pleomorfo es el tipo de tumor más frecuentemente encontrado en esta muestra, siendo la proporción de un 53% del total de tumores, la misma proporción que se ha visto en los estudios de Allison (1993), Sadner (1996) y Sedhom (1997).

El Adenoma pleomorfo es, por lo tanto, la indicación más frecuente de las cirugías de parótida.

El segundo tipo de tumor más frecuente en nuestra muestra es el tumor de Warthin, con una proporción del 23,4%, seguido del carcinoma escamoso (5,1%), los lipomas (3%) y de los oncocitomas y los quistes linfopiteliales y epidermoides (2,1%). El resto de tumores (mioepitelioma, quiste bronquial, cistoadenoma papilar, adenoma de células basales, adenoma papilar linfomatoide, linfangioma quístico, sialoadenitis crónica, proliferación linfoide nodular, malformación arteriovenosa, carcinoma de células acinares, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide quístico, carcinoma linfopitelial, linfoma y adenocarcinoma) tienen un porcentaje individual muy bajo.

A la vista de esta irregular distribución de tipos de tumores, y para incrementar la potencia de los test estadísticos aplicados, se ha optado por realizar tres agrupaciones: “Adenoma pleomorfo, tumor de Warthin o resto de tumores”, “malignidad o benignidad” y según “tumores frecuentes y poco frecuentes”.

La primera agrupación se ha realizado para determinar si alguno de estos dos tumores tiene una relación directa con el Síndrome de Frey o con el tiempo

hasta su aparición, teniendo como control el resto de tumores. El grupo de “Eventos” muestra una frecuencia significativamente mayor de Adenoma pleomorfo, mientras que el grupo de “Censurados” muestra una proporción significativamente mayor de tumor de Warthin.

Hay pocos “Eventos” con tumor de Warthin y se producen en tiempos similares, por lo que no se ha podido estimar la mediana del tiempo de supervivencia en este grupo de individuos.

En el análisis de supervivencia, no se han detectado diferencias significativas entre Adenoma pleomorfo y tumor de Warthin, pero sí entre Adenoma pleomorfo y el resto de tumores, con menores valores de la proporción acumulada de supervivencia en el Adenoma pleomorfo respecto al resto de tumores.

No se ha encontrado en la literatura médica, autores que relacionen el tipo histológico con el Síndrome de Frey. Guntinas-Lichius (2006), Neumann (2010) y Singh (2011) aseguran que no existe ninguna relación entre Síndrome de Frey y tipo histológico.

Cuando se agrupan los tumores en función de su malignidad o benignidad, se observa una discrepancia en la comparación de tiempos medios y medianos entre los tipos de tumores. Dado que las funciones de supervivencia son fuertemente asimétricas, es preferible comparar los tiempos medianos. La función de supervivencia en tumores malignos se mantiene en general por encima de la función correspondiente a los tumores benignos: a igualdad de tiempo transcurrido, la proporción de individuos libres del Síndrome de Frey es significativamente mayor en el caso de tumores malignos.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de tumores infrecuentes y frecuentes de los grupos de “Eventos” y “Censurados”. Tampoco se han detectado diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de los dos tipos considerados de tumores.

V.3.1.g TAMAÑO DEL TUMOR PAROTÍDEO

El tamaño tumoral medio ha sido de $28,61 \pm 1,311$ mm en el grupo de “Eventos” y de $25,81 \pm 1,651$ mm en el grupo de “Censurados”. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre estas medias.

Patologías como la sialoadenitis crónica, la proliferación linfoide nodular y la malformación arteriovenosa son enfermedades difusas, sin tumor, por lo que no se ha podido estudiar el tamaño tumoral.

Linder en 1997, Guntinas-Lichius en 2006, Neumann en 2010 y Singh en 2011 no detectaron una relación entre el tamaño tumoral y el Síndrome de Frey.

V.3.1.h TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS DE LOS TUMORES MALIGNOS DE PARÓTIDA

La radioterapia ha sido valorada en el pasado como un posible tratamiento para el Síndrome de Frey, ya que se tenía la creencia de que con radioterapia se eliminaban los síntomas. No se llegó a instaurar como tratamiento porque la radiación es potencialmente cancerígena. Algunos autores hablaron de la radioterapia como tratamiento, por ejemplo Bednarek (1976), Scouteris (1981) o Casler (1991). No obstante, otros autores desmienten esta creencia. Según Luna-Ortiz (2004), aproximadamente un tercio de los pacientes

de su estudio que recibieron radioterapia como tratamiento complementario de los tumores malignos de parótida desarrollaron Síndrome de Frey, a pesar del hecho que la radioterapia como modo de tratamiento se puso de moda décadas atrás.

Este efecto protector de la radioterapia podría explicar la mejor supervivencia de los individuos con tumor maligno frente al Síndrome de Frey. Por otra parte, también los individuos con tumor maligno se someten a tratamientos con quimioterapia, en combinación o no con radioterapia, y estos tratamientos también podrían explicar esta mejor supervivencia. Sin embargo, el bajo número de individuos con tumor maligno que recibe algún tipo de tratamiento es tan bajo que no permite obtener resultados significativos.

V.3.1.h.1 RADIOTERAPIA POSTQUIRÚRGICA

En la muestra considerada, 33 pacientes presentaron tumor maligno, de los cuales 10 fueron tratados con radioterapia y 3 con radioterapia y quimioterapia, posteriormente a la cirugía. Se engloban los individuos con tratamiento combinado en el grupo de individuos tratados con radioterapia, dado que su bajo número no permite un análisis específico.

No se ha detectado una asociación estadísticamente significativa entre radioterapia y aparición de Síndrome de Frey. El escaso número de “Eventos” entre los individuos tratados ha impedido la estimación del tiempo mediano hasta el Frey. Tampoco se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia de tratados y no tratados con radioterapia, debido al escaso número de “Eventos” en ellos.

V.3.1.h.2 QUIMIOTERAPIA POSTQUIRÚRGICA

De los 33 pacientes que presentaron tumor maligno, sólo 1 fue tratado con quimioterapia y 3 se trataron conjuntamente con quimioterapia y radioterapia.

Ninguno de estos cuatro individuos presentó Síndrome de Frey.

Entre los “Eventos”, ningún paciente había recibido quimioterapia, pero entre los Censurados el porcentaje alcanzaba el 15,4%. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre estas proporciones. En el análisis de supervivencia, tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre tratados y no tratados.

V.3.1.h.3 EXISTENCIA DE TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO CON QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA

También se ha considerado en los pacientes con tumores malignos la distribución del tratamiento postquirúrgico en general, ya sea radioterapia, quimioterapia o ambas combinadas.

Entre los “Eventos”, sólo un 28,6% habían recibido tratamiento, frente a un 46,2% de los “Censurados”. Sin embargo, no se ha detectado una asociación significativa entre el hecho de recibir tratamiento y ausencia del Síndrome de Frey.

Tampoco se han detectado diferencias significativas en cuanto a las curvas de supervivencia de tratados y no tratados. No ha sido posible estimar el tiempo mediano hasta el Frey en los tratados.

El bajo número de individuos disponible para estas comparaciones podría explicar estos resultados. Dado el bajo número de pacientes con tumor maligno y la distribución de tratamientos postquirúrgicos entre ellos, no tiene sentido plantear otros tipos de comparación.

V.3.1.i CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS DE LOS PACIENTES

V.3.1.i.1 TIPO DE PAROTIDECTOMÍA

El tipo de parotidectomía que se va a realizar se decide según la histopatología de la PAAF (Punción-Aspiración con Aguja Fina) el tamaño tumoral, la localización del tumor y las cirugías anteriores.

Los tumores benignos habitualmente se tratan con tumorectomía, excepto cuando se trata de los Adenomas pleomorfos. Los Adenomas pleomorfos se suelen tratar con parotidectomía superficial si el tumor se localiza, como es habitual, en la parte superficial de la glándula parótida.

Cuando los tumores benignos se hallan en el lóbulo profundo de la glándula parótida, la cirugía indicada es una parotidectomía total. Esta intervención extirpa todo el tejido glandular parotídeo disecando y conservando el tronco del nervio facial y sus ramas.

En el caso de los tumores malignos, la intervención habitualmente realizada es la parotidectomía radical, con extirpación de todo el tejido glandular sin respetar el nervio facial, siendo extirpado el nervio y sus ramas junto con la glándula y el tumor. El motivo de la extirpación del nervio es el gran tropismo que presentan determinados tumores por los nervios, por lo que si se preserva el nervio facial, existe más riesgo de persistencia tumoral o recidiva del tumor. Hay pocas intervenciones de parotidectomía radical debido a la baja frecuencia de tumores malignos de parótida.

Según Laskawi (1999), la total o parcial extirpación de la glándula parótida y la disección del nervio facial, que está relacionado con las fibras parasimpáticas del nervio auriculotemporal, pueden conducir a un Síndrome de Frey. Koch (2010) y Santos (2006) aseguran que las complicaciones se reducen en las intervenciones con menor tejido glandular extirpado. No obstante, Taylor (2000) opina que cualquier abordaje de la glándula parótida donde exista una lesión del tejido glandular puede causar Síndrome de Frey cuando se produzca la regeneración de los nervios dañados.

Otros autores como Linder (1997), Guntinas-Lichius (2006), Neumann (2010) y Singh (2011), creen que no existe relación entre el Frey y el tejido glandular extirpado. Luna-Ortiz (2004) también asegura que no existen diferencias estadísticamente significativas entre parotidectomías parciales o totales.

Según nuestro estudio, la técnica quirúrgica realizada en la cirugía de glándula parótida está relacionada con el desarrollo del Síndrome de Frey. Se ha observado que el tiempo medio de inicio del Síndrome de Frey ha sido menor en las intervenciones con más tejido glandular extirpado. En la tumorectomía, el

tiempo medio estimado para la aparición del Frey es mayor que en el resto de intervenciones.

El bajo número de sujetos correspondientes a la parotidectomía radical, junto con su bajo número de “Eventos”, con unos tiempos de supervivencia muy similares, imposibilitan la estimación de la mediana del tiempo de supervivencia. Asimismo, el bajo número de “Eventos” de la categoría “tumorectomía” impide una adecuada estimación del intervalo de confianza de la mediana.

El resultado referente a la curva de supervivencia de parotidectomía radical, que no presenta diferencias significativas con respecto a las de los otros tipos de intervenciones, podría explicarse por el bajo número de individuos de nuestro estudio sometidos a este tipo de intervención.

Para aumentar la potencia estadística del test estadístico, hemos agrupado este tipo de intervención con la parotidectomía total. Estas dos intervenciones son básicamente la misma, ya que en las dos se extirpa la práctica totalidad de la glándula parótida. La única diferencia entre ellas es que en la total se conserva el nervio facial y sus ramas, y en la radical se extirpa junto con la glándula.

La supervivencia de las categorías agrupadas “parotidectomía radical + parotidectomía total” fue significativamente inferior a la de la tumorectomía.

Según los resultados, si no extirpamos tejido glandular y solo realizamos extirpación tumoral, existe menos riesgo de aparición de Síndrome de Frey.

El peligro de realizar la mínima extirpación tumoral es el riesgo de recidiva de ciertos tumores.

Muchos autores, como por ejemplo Laccourreye (1994), Paris (2004), Zernial (2007) o Koch (2010), opinan que la realización de tumorectomía en los Adenomas pleomorfos tiene un riesgo aumentado de recidiva, por eso se realiza parotidectomía superficial habitualmente.

Nuestros resultados apoyan esta opinión. Se ha analizado la relación entre el tipo de parotidectomía y reintervención por recidiva específicamente en los Adenomas pleomorfos, dada su frecuencia. En este caso, se aprecia una relación altamente significativa entre “recidiva” y “tipo de parotidectomía”, ya que la proporción de tumorectomías alcanza el 100% en pacientes con reintervención por recidiva, mientras que sólo supone el 11% en pacientes sin reintervención por recidiva.

Se ha analizado también la relación entre el tipo de parotidectomía e intervención por recidiva específicamente en los Adenomas pleomorfos, dada su frecuencia. En este caso se aprecia una relación altamente significativa entre intervención por recidiva y tipo de parotidectomía, ya que la proporción de tumorectomías alcanza el 50% en pacientes con intervención por recidiva, mientras que sólo supone el 9,3% en pacientes sin intervención por recidiva.

Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos por Paris (2004).

V.3.1.i.2 CIRUJANO

No se ha detectado una asociación significativa entre la variable “Cirujano” y grupos de Síndrome de Frey. Tampoco se han detectado diferencias estadísticamente significativas en las funciones de supervivencia entre los cirujanos que realizaron la intervención.

Es de destacar que el bajo número de individuos operados, así como el escaso número de “Eventos”, con unos tiempos de supervivencia muy similares, imposibilitan la estimación de la mediana del tiempo de supervivencia (caso del cirujano 10) o del intervalo de confianza de dicha mediana (caso del cirujano 9).

V.3.1.i.3 TIEMPO DESDE LA FECHA DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA HASTA LA FECHA DE ALTA

Para estimar la duración del ingreso, se han contabilizado los días transcurridos entre la fecha de la intervención y la fecha del alta hospitalaria.

La duración media de ingreso para estas intervenciones ha sido alrededor de $2,95 \pm 0,156$ días en “Censurados” y de $3,18 \pm 0,327$ días en “Eventos”. Por tanto, es de alrededor de 3 días en ambos casos, sin que se hayan detectado diferencias significativas entre estos valores. No se ha encontrado en la literatura médica ninguna referencia al tiempo de ingreso hospitalario tras la intervención.

V.3.1.i.4 REINTERVENCIONES

En los estudios de Linder (1997) y de Ru (2007), las cirugías repetidas incrementan el porcentaje de Síndrome de Frey.

V.3.1.i.4.1 REINTERVENCIONES POR TRATAMIENTO DE RECIDIVA TUMORAL

En nuestro estudio tenemos varios pacientes con reintervenciones por recidiva tumoral:

V.3.1.i.4.1.1 INTERVENCIÓN POR RECIDIVA

Sólo 17 individuos de nuestro estudio habían sufrido una intervención previa de cirugía de tumor parotídeo. De ellos, 10 fueron “Eventos” y 7 “Censurados”. En el grupo de pacientes con Síndrome de Frey (“Eventos”), la proporción de sujetos con intervención por recidiva es significativamente mayor, lo que está de acuerdo con los resultados de Linder (1997) y de Ru (2007).

En los no operados previamente se ha estimado un tiempo medio hasta la aparición del Síndrome de Frey de 1411,169 días (3,86 años), mientras que los intervenidos anteriormente muestran un tiempo medio de 3972,836 días (10,88 años). Asimismo, el tiempo mediano es superior en los operados previamente. Es preciso recordar que la variable Tiempo hasta el inicio del Síndrome de Frey se considera desde la primera intervención documentada, por eso los operados anteriormente pueden presentar tiempos hasta la aparición del Síndrome de Frey mayores que los no operados anteriormente.

Así pues, no es plausible una relación causa-efecto entre la existencia de una operación anterior y un mayor tiempo hasta el Frey. Sin embargo, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia de pacientes con y sin intervención por recidiva.

V.3.1.i.4.1.2 REINTERVENCIÓN POR RECIDIVA

Sólo 10 individuos de nuestro estudio han sido reintervenidos por una recidiva tumoral. De ellos, 6 fueron “Eventos” y 4 “Censurados”. Este escaso número de pacientes reintervenidos por esta causa puede ser el motivo por el que no se ha detectado una asociación significativa entre reintervención por recidiva tumoral y Síndrome de Frey, ni tampoco una diferencia significativa entre las funciones de supervivencia de reintervenidos por recidiva y no reintervenidos.

V.3.1.i.4.1.3 RELACIÓN ENTRE INTERVENCIÓN POR RECIDIVA Y REINTERVENCIÓN POR RECIDIVA

Finalmente, entre los pacientes que son reintervenidos por una recidiva tumoral, un 30% ya habían sufrido una operación anterior a la operación de referencia, mientras que este porcentaje es de sólo un 4,4% en los que no necesitan una reintervención por recidiva. Se ha detectado una asociación significativa entre reintervención por recidiva tumoral y operación anterior. Por lo tanto, los pacientes que han presentado en algún momento una recidiva, tienen mayor riesgo de nueva recidiva que los pacientes que hasta el momento del estudio no hayan presentado recidiva.

V.3.1.i.4.2 REINTERVENCIONES POR TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

Sólo 14 pacientes fueron reintervenidos por algún tipo de complicación postquirúrgica. Entre los “Eventos”, un 5% fueron reintervenidos por complicaciones frente a un 3,9% en los “Censurados”.

No se han detectado diferencias significativas en cuanto a estos porcentajes entre los grupos de Frey.

El escaso número de individuos que precisaron una reintervención por complicaciones, junto con el bajo número de “Eventos” y la semejanza de tiempos hasta el Frey, imposibilitaron la estimación de la mediana del tiempo de supervivencia en los pacientes reintervenidos por complicaciones.

Por tanto, no se ha demostrado que la reintervención por complicaciones tenga alguna influencia en el desarrollo del Síndrome de Frey.

V.3.1.j.5 COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

En nuestro estudio también hemos analizado las complicaciones que presentaron las cirugías de parótida y su relación con el Síndrome de Frey. Según Santos en 2005, las complicaciones pueden estar asociadas a mayor frecuencia de Síndrome de Frey, y éstas pueden estar asociadas a la técnica quirúrgica adoptada.

DISCUSIÓN

De las 334 intervenciones, 161 (48,20%) tuvieron algún tipo de complicación. De las que tuvieron alguna complicación, 65 (40,37%) fueron “Eventos”, respecto a 96 (59,63%) que fueron “Censurados”.

En el grupo de “Eventos”, el porcentaje de complicaciones fue mayor de forma altamente significativa, lo que demuestra una asociación altamente significativa entre la aparición de complicaciones y el Síndrome de Frey. En el análisis de supervivencia también se detectaron diferencias altamente significativas, con tiempos medios y medianos hasta la aparición del Frey menores en presencia de complicaciones.

Las complicaciones observadas han sido las siguientes: la paresia facial, la fístula salival, el hematoma, la infección y la inflamación.

La complicación postquirúrgica más frecuentemente observada ha sido la paresia facial. Esta complicación se presenta de forma aislada en el 56,13% de los pacientes que mostraron complicaciones y este porcentaje asciende hasta el 73,54% cuando aparece en asociación con otras complicaciones.

En el grupo de “Eventos”, el porcentaje de paresia facial fue mayor de forma altamente significativa, lo que demuestra una asociación altamente significativa entre esta complicación y el Síndrome de Frey. En el análisis de supervivencia también se detectaron diferencias altamente significativas, con tiempos medios y medianos hasta la aparición del Frey menores en presencia de paresia.

La fístula salival se presenta de forma aislada en el 10,32% de los pacientes que mostraron complicaciones y este porcentaje asciende hasta el 21,27% cuando aparece en asociación con otras complicaciones.

No se ha detectado una asociación significativa entre aparición de fístula y Síndrome de Frey. Tampoco se han detectado diferencias significativas en cuanto a las funciones de supervivencia entre pacientes con o sin fístula salival.

El hematoma se presenta de forma aislada en el 7,10% de los pacientes que mostraron complicaciones, y este porcentaje asciende hasta el 16,77% cuando aparece en asociación con otras complicaciones.

Se ha observado un mismo porcentaje de aparición de hematoma tanto en “Eventos” como en “Censurados”, de forma que no se ha detectado una asociación significativa entre esta complicación y el Síndrome de Frey.

Sin embargo, en el análisis de supervivencia se detectaron diferencias significativas, con tiempos medios hasta la aparición del Síndrome de Frey menores en presencia de hematoma. No es posible estimar la mediana del tiempo hasta el Síndrome de Frey en el grupo de pacientes que presentaron hematoma dado el bajo número de Eventos y su agrupación en el tiempo.

La infección se presenta de forma aislada en el 3,87% de los pacientes que mostraron complicaciones y este porcentaje asciende hasta el 8,37% cuando aparece en asociación con otras complicaciones.

No se ha detectado una asociación significativa entre aparición de infección y Síndrome de Frey. Tampoco se han detectado diferencias

significativas en cuanto a las funciones de supervivencia entre pacientes con o sin infección. No es posible estimar la mediana del tiempo hasta el Síndrome de Frey en el grupo de pacientes que presentaron infección dado el bajo número de “Eventos” y su agrupación en el tiempo.

La inflamación se presenta de forma aislada en el 1,93% de los pacientes que mostraron complicaciones y este porcentaje asciende hasta el 5,15% cuando aparece en asociación con otras complicaciones.

No se ha detectado una asociación significativa entre aparición de inflamación y Síndrome de Frey. Tampoco se han detectado diferencias significativas en cuanto a las funciones de supervivencia entre pacientes con o sin inflamación. No es posible estimar la mediana del tiempo hasta el Síndrome de Frey en el grupo de pacientes que presentaron inflamación dado el bajo número de “Eventos” y su agrupación en el tiempo.

V.4 EFECTOS DE LAS ACCIONES SUPUESTAMENTE PREVENTIVAS DEL SÍNDROME DE FREY

La hipótesis fisiopatológica más aceptada en el Síndrome de Frey es la de una reinervación cruzada anómala de las fibras parasimpáticas del V par craneal, que llegan a las glándulas sudoríparas de dichas zonas. El nervio auriculotemporal, rama del maxilar inferior, está compuesto por fibras mixtas, simpáticas (que inervan los vasos subcutáneos y las glándulas sudoríparas ecrinas) y parasimpáticas (que inervan a las glándulas salivares), además de

fibras sensitivas que dan la sensibilidad del trago y la porción ascendente del hélix.

Cuando existe un daño en este nervio, se puede formar un trayecto aberrante que une las fibras simpáticas con las parasimpáticas. Esto hace que los estímulos parasimpáticos den lugar a vasodilatación e hiperhidrosis en vez de salivación (Síndrome Auriculotemporal o Síndrome de Frey).

Como prevención de este síndrome, se han utilizado diversas técnicas que consisten en la interposición de algún tipo de material entre el lecho quirúrgico de la parotidectomía y el tejido celular subcutáneo.

Teóricamente, las barreras que se interponen entre la piel y la parótida tendrían que prevenir el crecimiento de las fibras parasimpáticas que cubren las glándulas sudoríparas (Kornblut, 1974; Guntinas-Lichius, 2006). Otra vez, los resultados son muy contradictorios. Algunos autores creen que estas barreras ayudan en la prevención del Síndrome de Frey (Dulguerov, 1999; Filho, 2004). Otros estudios son incapaces de mostrar un efecto de estas barreras para disminuir la incidencia de sudoración facial desagradable (Taylor, 2000; Fee, 2004; Guntinas-Lichius, 2006).

Los materiales más utilizados como barrera han sido el músculo esternocleidomastoideo, descrito en los estudios de autores como Allison (1993), Kerawala (2002) y Santos (2006), y el colgajo de SMAS, descrito desde 1996 por múltiples autores como Dulguerov (1999), Ahmed (1999), Bonanno (2000), Sood (1999) o Paris (2007).

DISCUSIÓN

La técnica del colgajo de SMAS es la más utilizada, puesto que se aprovecha la misma incisión necesaria para el acto quirúrgico, sin afectar a estructuras vecinas. Además aporta la mejora estética del hundimiento de la zona por el efecto tensor de la sutura por planos. Hay muchos defensores de su efectividad en la prevención del Síndrome de Frey, como por ejemplo Linder (1997), Casler (1991), Bonnnano (2000), Hönig (2004), Meningaud (2006), Paris (2007), Zhao (2008), Curry (2008), Yoo (2011), Arden (2011) o Bianchi (2011).

Rappaport (1985) obtuvo una prevención del 99% con el SMAS. Casler (1991) y Allison (1993) obtuvieron una incidencia de Síndrome de Frey del 0% con SMAS y del 47% sin SMAS. En contrapartida encontramos a Taylor (2003) y Wille-Bischofberger (2007), que aseguran en su estudio que el SMAS no previene el Síndrome de Frey a la larga.

En nuestro Servicio, se realiza prevención del Síndrome de Frey únicamente con el colgajo SMAS. En 209 pacientes (65,5%), no se practicó el colgajo de SMAS. El hecho de que en un número no despreciable de casos no se realice ésta técnica, tiene que ver con el aumento del tiempo quirúrgico, con la realización técnica del colgajo cuando está limitada por factores como la superficialidad del tumor, que hace que no sea posible levantar el colgajo de SMAS, o la infiltración de piel o tejido celular subcutáneo por tumores malignos, en los que no es posible la conservación del SMAS por razones oncológicas de márgenes quirúrgicos de resección.

Por lo tanto, hay casos en los que no se puede realizar un colgajo de SMAS o éste es “parcial” o “incompleto”. Esta condición ha sido considerada en la recogida de datos de nuestra muestra, como no realización del colgajo de SMAS.

No se encontró una asociación significativa entre la realización del colgajo y la condición de Evento o Censurado del paciente. Por otra parte, el análisis de supervivencia muestra que en las cirugías con colgajo SMAS, el tiempo medio y mediano hasta la aparición del Síndrome de Frey es menor, con una proporción acumulada de supervivencia significativamente menor.

Esto nos indica que el colgajo de SMAS no solo no protege del Síndrome de Frey, sino que además, el inicio de los síntomas es más precoz. Una posible explicación a estos resultados podría ser una mayor probabilidad de complicaciones postoperatorias cuando se realiza el colgajo SMAS.

También se ha estudiado la relación del “Tissucol®” con el Síndrome de Frey. El “Tissucol®” es un adhesivo de fibrina utilizado para conseguir hemostasia, sellado y adhesión de tejido en intervenciones quirúrgicas. El “Tissucol®” es ampliamente utilizado en cirugías que presentan un alto riesgo de sangrado difuso en el lecho quirúrgico.

En nuestro servicio, el “Tissucol®” se utilizó en algunas cirugías no como prevención del Síndrome de Frey, sino para realizar un efecto hemostático sobre el campo operatorio. No obstante, se ha estudiado su eficacia respecto a la prevención del Síndrome de Frey, ya que constituye una barrera física entre el lecho quirúrgico y la piel.

El “Tissucol®” únicamente se utilizó en 11 de los pacientes considerados, observándose que 10 de los cuales fueron “Censurados” y solo uno fue “Evento”.

No se detectó una asociación significativa entre el uso de “Tissucol®” y el estado de “Evento” o “Censurado” del paciente. El escaso número de individuos

sometidos a este tratamiento, con sólo un “Evento”, impidió la realización del análisis de supervivencia.

Por otra parte, nos parece importante destacar que se ha detectado una asociación significativa entre la utilización de “Tissucol®” y la aparición de hematomas.

No se ha detectado ninguna asociación significativa del uso de “Tissucol®” con la aparición de fístula salival.

Otros autores también analizan materiales exógenos para prevenir el Síndrome de Frey. Ye (2008), Govindaraj (2001) y Sinha (2011) en sus artículos estudian la matriz de dermis acelular o “Aloderm®” (injertos de piel humana tratados que se utilizan como apósito biológico) como material de barrera entre el lecho quirúrgico y la piel. Ye (2008) asegura buenos resultados con “Alloderm®” para proteger del Síndrome de Frey, como también Govindaraj (2001) y Sinha (2003), que observan una menor incidencia de Frey, pero con un aumento de la tasa de seroma o sialocele (salida de saliva por una fístula de la herida quirúrgica de la cirugía de parótida).

V.5 FACTORES DE RIESGO Y POSIBILIDAD DE PREDICCIÓN DE LA APARICIÓN DEL SÍNDROME DE FREY

Resultaría de gran interés poder determinar, antes de la cirugía, cuales son los pacientes con más riesgo de sufrir Síndrome de Frey, pero existe mucha controversia sobre la posible existencia de factores de riesgo que favorecen la aparición de dicho síndrome. Muchos autores como Linder (1997) o Laage-Hellman (1958) creen que es imposible de determinar preoperatoriamente qué pacientes tienen un riesgo más alto de desarrollarlo (Guntinas-Lichius, 2006).

Uno de los problemas en la evaluación del éxito de los procedimientos quirúrgicos para prevenir el Síndrome de Frey, es la necesidad de un largo seguimiento en vistas a la larga historia natural del mismo (Moulton-Barret, 1996).

Los estudios que analizan el Síndrome de Frey, en general son muestras de pocos pacientes, y las técnicas diagnósticas y quirúrgicas empleadas para prevenir el Síndrome de Frey, presentan una amplia heterogeneidad. Por los citados motivos, las investigaciones publicadas que analizan la prevención del Síndrome de Frey en la cirugía de parótida, son difíciles de interpretar (Dulguerov, 1999; Kim, 1999; Guntinas-Lichius, 2006).

Para solucionar estos problemas, hemos abordado el estudio del Síndrome de Frey desde la perspectiva del análisis de supervivencia y de la regresión de Cox, que permite detectar variables explicativas, cuantificar su importancia y crear un modelo para predecir la supervivencia de los pacientes.

DISCUSIÓN

El modelo de regresión de Cox se ha construido aplicando el procedimiento de inclusión de variables explicativas por pasos, de forma que se analiza la significación de cada una de las variables explicativas ajustada por las demás y sólo las que son estadísticamente significativas permanecen en el modelo. Por esta razón, del total de variables consideradas inicialmente para el ajuste del modelo sólo permanecen en el mismo las siguientes:

- Tipo de tumor (Maligno/Benigno)
- Tipo de Parotidectomía (1)
- Tipo de Parotidectomía (2)
- Complicaciones
- Reintervención de recidiva

Las conclusiones a las que hemos llegado tras la regresión de Cox, en lo que respecta a cada una de las cinco variables, han sido:

La existencia de tumores malignos es un factor protector con respecto al desarrollo de Síndrome de Frey. Esto podría explicarse por los tratamientos a los que suelen someterse los pacientes con tumores malignos después de la intervención, si bien el bajo número de individuos con tumor maligno no nos ha permitido obtener resultados concluyentes.

Si realizamos una parotidectomía superficial, el riesgo de desarrollar con posterioridad Síndrome de Frey se multiplica por 4,303 respecto a las tumorectomías.

Los pacientes con parotidectomías totales y radicales tienen un riesgo 3,541 mayor de sufrir Síndrome de Frey que los que fueron sometidos a tumorectomías.

En los pacientes que experimentan complicaciones de la cirugía, el riesgo de desarrollar Síndrome de Frey se multiplica por 1,627 respecto a aquellos que no sufrieron complicaciones postoperatorias.

En las reintervenciones por recidiva, el riesgo de desarrollar Síndrome de Frey es 2,770 veces mayor que cuando no se producen este tipo de intervenciones.

Es destacable que ni en el análisis bivariante ni en el análisis de supervivencia se observa una asociación significativa de la variable “reintervención por recidiva” con el Síndrome de Frey. Sin embargo, la regresión de Cox permite ajustar el efecto de cada variable teniendo en cuenta las demás, de forma que tras la regresión, es posible detectar un efecto significativo de esta variable. Su introducción en el modelo se justifica por el cambio altamente significativo que produce globalmente al pasar del bloque anterior sin variables, y aunque el cambio que produce en el paso anterior esté ligeramente por encima del nivel aceptado para la significación ($p=0,056$).

Con el conjunto de cinco variables incluidas en el modelo de regresión de Cox obtenido se explica el 2,7% de la variabilidad general en supervivencia observada en el Síndrome de Frey. Todas las variables incluidas en el modelo tienen una influencia significativa en esta supervivencia, que hemos cuantificado, pero otras variables actualmente desconocidas y por tanto no incorporadas en este estudio también influirán.

DISCUSIÓN

Un grupo de variables que podrían arrojar nueva luz sobre este problema serían variantes genéticas. El actual desarrollo de las técnicas de Genética Molecular, que hacen accesible todo el genoma, proporciona una posibilidad real de incorporar variables genéticas a este tipo de estudios, de forma que sería posible explicar un mayor porcentaje de la variabilidad general.

El modelo de Cox permite predecir la supervivencia de los sujetos en función de sus valores en las variables incluidas en el modelo. Aunque el modelo ajustado sólo explica una pequeña parte de la variabilidad observada, se aprecia claramente como la supervivencia para individuos con los valores de referencia para las cinco variables es mejor que la de individuos con el valor medio de las variables y esta a su vez supera a la de los individuos con la combinación de valores más desfavorable.

RESUMEN

RESUMEN

El Síndrome de Frey o Síndrome Auriculotemporal o sudoración gustatoria es una de las complicaciones más frecuentes de las parotidectomías y su secuela más significativa. El presente trabajo es un estudio retrospectivo que tiene por objeto caracterizar dicho síndrome y estudiar la relación de diversas características clínicas y quirúrgicas de los pacientes con la aparición del mismo. Entre las características quirúrgicas, se hace especial hincapié en la posible acción preventiva de la realización de la técnica del colgajo del Sistema Musculoaponeurótico Superficial (SMAS). Para ello se ha seleccionado una muestra de 334 pacientes del archivo del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Miguel Servet, centrada en las cirugías sobre la glándula parótida realizadas en el periodo comprendido entre los años 2002 y 2012.

La incidencia del Síndrome de Frey en nuestro estudio es del 30,54%. El síntoma que se presenta de forma más frecuente en el Síndrome de Frey es la sudoración gustatoria que está presente en el 97,02% de los casos estudiados.

El momento de aparición del síndrome es muy variable, desde unos días hasta varios años tras la intervención. El tiempo transcurrido entre la intervención y la aparición del Síndrome de Frey se ha estudiado mediante análisis de supervivencia. Se ha detectado un efecto significativo ($p < 0,05$) sobre la función de supervivencia de las variables siguientes: tipo de tumor en dos categorías (maligno/benigno), tipo de tumor en tres categorías (Adenoma pleomorfo/ tumor de Warthin/ resto tumores), realización del colgajo de SMAS, tipo de parotidectomía y presencia de complicaciones quirúrgicas.

Es de destacar que el análisis de supervivencia muestra un menor tiempo medio hasta la aparición del Síndrome de Frey en las cirugías con colgajo SMAS, con una mayor probabilidad de desarrollar Síndrome de Frey.

Se ha ajustado un modelo de regresión de Cox, que permite identificar y cuantificar factores de riesgo en cuanto a la aparición del Síndrome de Frey y constituye de este modo una buena herramienta para la predicción de este problema. Para ello, se han considerado las variables anteriormente indicadas con efecto significativo sobre la función de supervivencia, así como aquellas que pueden tener un efecto de ajuste del modelo: sexo, tabaquismo actual, condición de exfumador, intervención por recidiva, presencia de hematoma, reintervención por recidiva, reintervención por complicaciones postquirúrgicas, tamaño del tumor, edad en la intervención, edad en la primera intervención conocida.

Cuando se realiza una parotidectomía superficial, se multiplica por 4,303 la tasa de riesgo instantáneo con respecto a los individuos con tumorectomía. En cuanto a la parotidectomía total y radical, se multiplica por 3,541 la tasa de riesgo instantáneo con respecto a los individuos con tumorectomía. Si aparecen complicaciones postquirúrgicas se multiplica por 1,627 la tasa de riesgo instantáneo con respecto a los individuos sin complicaciones. Cuando se realiza reintervención por recidiva, se multiplica por 2,770 la tasa de riesgo instantáneo con respecto a los individuos sin esta reintervención. El resto de las variables consideradas no interviene en el modelo, ya que al ajustar su efecto por el de las otras variables, no se detectan efectos significativos ($p > 0,05$).

SUMMARY

Frey's syndrome or Auriculotemporal syndrome or gustatory sweating is one of the most frequent complications and it's one of the most meaningful sequel in parotidectomies. The present work is a retrospective study that aims to characterize the syndrome and to study the relationship between various clinical and surgical characteristics of patients with this syndrome. Among the surgical characteristics, particular emphasis is placed on the possible preventive action with performing the Superficial Musculoaponeurotic System (SMAS) flap technique. We have selected a sample of 334 patients from the registry of the Service of Oral and Maxillofacial Surgery at the Hospital Miguel Servet, centered on the parotid gland surgeries performed in the period between 2002 and 2012.

The incidence of Frey syndrome in our study is 30.54%. The symptom that occurs more frequently in Frey's syndrome is the gustatory sweating, which is present in 97.02% of the cases studied.

The time of onset of the syndrome varies widely, from a few days to several years after surgery. The time between surgery and the onset of Frey syndrome was studied by survival analysis. We have found a significant effect ($p < 0.05$) on the survival function of the following variables: type of tumor in two categories (malignant / benign tumors), type of tumor in three categories (pleomorphic adenoma / tumor Warthin / other tumors), performance of the SMAS flap, parotidectomy type and presence of surgical complications.

It is noteworthy that the survival analysis shows a lower mean time to onset of Frey syndrome in SMAS flap surgeries, with a greater likelihood of Frey's Syndrome develop.

We have fitted a Cox regression model, which allows to identify and

quantify risk factors for the occurrence of Frey's syndrome and thus constitutes a good tool for prediction of this problem. To do this, we have considered the above mentioned variables with significant effect on the survival function, as well as those that may have adjustment effects on model: sex, current smoking, former smoker status, operation for recurrence, presence of hematoma, reoperation for recurrence, reoperation for postoperative complications, tumor size, age at surgery, age at first surgery known.

When a superficial parotidectomy is performed, the hazard rate is 4,303 times higher than for the individuals subjected to tumorectomy. The hazard rate for the total and radical parotidectomy is 3.541 times higher than for the tumorectomy. The hazard ratio comparing presence to absence of postoperative complications is 1.627. The reoperation for recurrence multiplies by 2.770 the hazard rate with respect to patients without this reoperation. The rest of the considered variables do not intervene in the model, since their effects are not significant when adjusted by the selected variables ($p > 0.05$).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El Síndrome de Frey está presente en 102 (30,54%) de los pacientes estudiados, y sólo en 3 casos (2,94%) se presentó una regresión espontánea.
2. El inicio de los síntomas tras la parotidectomía fue variable, siendo la media de aproximadamente 1 año y 4 meses, con un mínimo de 1 día y un máximo de 23 años.
3. El síntoma más frecuente ha sido la sudoración gustatoria, que está presente en un 97,02% de los casos, y de éstos un 32,6% de los pacientes admiten tener una afectación importante en su calidad de vida.
4. No hemos encontrado una asociación significativa entre antecedentes personales, sexo y procedencia geográfica de los pacientes y el tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas en el Síndrome de Frey.
5. No se han detectado diferencias significativas entre los pacientes con Adenoma pleomorfo y tumor de Warthin respecto a la probabilidad de desarrollar Síndrome de Frey. Sin embargo, los pacientes con Adenoma pleomorfo presentan una probabilidad significativamente mayor de aparición de éste síndrome con respecto al resto de tumores.
6. La técnica quirúrgica realizada en la cirugía de glándula parótida está relacionada con el desarrollo del Síndrome de Frey, de modo que el tiempo medio de inicio del Síndrome de Frey es mayor en caso de tumorectomía que en intervenciones con más tejido glandular extirpado (parotidectomía superficial, total y radical).

7. Se ha detectado una asociación altamente significativa entre la presencia de complicaciones postquirúrgicas y el Síndrome de Frey, así como un acortamiento del tiempo medio hasta su aparición.
8. El análisis de supervivencia muestra que en las cirugías con colgajo SMAS, el tiempo medio hasta la aparición del Síndrome de Frey es menor, y presentan una mayor probabilidad de desarrollar éste síndrome.
9. En nuestro estudio, el colgajo de SMAS no protege frente a la aparición del Síndrome de Frey, y cuando éste se produce, la aparición de los síntomas es más precoz.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguirre JM, Echebarría MA, Martínez-Conde R, Rodríguez C, Burgos JJ, Rivera JM. Warthin tumor. A new hypothesis concerning its development. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:60-3.
2. Ahmed OA, Kolhe PS. Prevention of Frey's syndrome and volume deficit after parotidectomy using the superficial temporal artery fascial flap. *Br J Plast Surg* 1999;52:256-60.
3. Allison GR, Rappaport I. Prevention of Frey's syndrome with superficial musculoaponeurotic system interposition. *Am J Surg* 1993;166:407-10.
4. Alonso L, Lavi-Polar J, Garcia-Peña F. Síndrome de Frey tratamiento con toxina botulínica tipo A Botox. Reporte de dos casos. *Rev Venez Cir* 2008;61:112-5.
5. Ambro BT, Goodstein LA, Morales RE, Taylor RJ. Evaluation of Superficial Musculoaponeurotic System Flap and Fat Graft Outcomes for Benign and Malignant Parotid Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; doi: 10.1177/0194599812474969.
6. Angspatt A, Yangyuen T, Jindarak S, Chokrungravanont P, Siriwan P. The role of SMAS flap in preventing Frey's syndrome following standard superficial parotidectomy. *J Med Assoc Thai* 2004;87:624-7.
7. Appiani A. Surgical management of parotid tumors. *Revista Argentina de Cirugia* 1967;21:236-9.
8. Appiani E, Delfino MC. Plastic incisions for facial and neck tumors. *Ann Plast Surg* 1984;13:335-52.
9. Arad A, Blitzer A. Botulinum toxin in the treatment of autonomic nervous system disorders. *J Operative techniques otolaryndology-head neck Surg* 2004;15:118-21.

10. Arad-Cohen A, Blitzer A. Botulinum toxin treatment for symptomatic Frey's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:237-40.
11. Arden RL, Miguel GS. Aesthetic parotid surgery: Evolution of a Technique. *Laryngoscope* 2011;13:121-7.
12. Avelar JM, Psillakis J. The use of galea flaps in craniofacial deformities. *Ann Plast Surg* 1981;6:464-9.
13. Bachmann G, Behandling A. Frey's syndrome med botulinumtoksin. *Medisin OG Vitenskap Oversiktsartikkel* 2005;27:5.
14. Baker DC, Shaw WW, Conley J. Microvascular free dermisfat flaps for reconstruction after ablative head and neck surgery. *Arch Otolaryngol* 1980;106:449-53.
15. Barnes L, Everson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Pathology and genetics, head and neck tumours. World Health Organization classification of tumors. Ed. Lyon: IARC Press. 2005 p.209-81.
16. Bassoe P. The auriculo-temporal syndrome and other vasomotor disturbances about the head. *Med Clin North Am* 1932;16:405-7.
17. Bailey A, Moersch FP. Phantom limb. *Can Med Assoc J* 1941;45:37-42.
18. Beale P. Frey's syndrome after cisplatin-based chemotherapy for testicular teratoma. *Ann Oncol* 1998;9:118-9.
19. Bednarek J, Reid W, Matsumoto T. Frey's syndrome. *Am J Surg* 1976 May;131:592-4.
20. Beerens AJ, Snow GB. Botulinum toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome. *Br J Surg* 2002;89:116-9.
21. Belli E, Valentini V, Matteini C. The role of SMAS in the prevention of Frey's syndrome. *Minerva Stomatol* 1996;45:569-74.

BIBLIOGRAFÍA

22. Berenhoiz L, Kessler A, Segal S. Platysma myocutaneous flap for intraoral reconstruction: an option in the compromised patient. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28:285-7.
23. Beutner D, Wittekindt C, Dinh S, Huttenbrink KB, Guntinas-Lichius O. Impact of lateral parotidectomy for benign tumors on quality of life. *Acta Otolaryngol* 2006;126:1091-5.
24. Bianchi B, Ferri A, Ferrari S, Copelli C, Sesenna E. Improving esthetic results in benign parotid surgery: statistical evaluation of facelift approach, sternocleidomastoid flap, and superficial musculoaponeurotic system flap application. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:1235-41.
25. Bischofberger A, Linder T, Melik N, Schmid S. Indications and effects of the SMAS in parotid surgery. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;125:112-5.
26. Black MJ, Gunn A. The management of Frey's syndrome with aluminium chloride hexahydrate antiperspirant. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:49-52.
27. Blair VP. Surgery diseases of the mouth and jaws. Surgery. Mosby (St. Louis). 1918:492-523.
28. Blumenfeld R, Friedman JE. Intratympanic surgical treatment of Frey's syndrome. *Arch Otolaryngol* 1967;86:2-7.
29. Bonnano PC, Casson PR. Frey's syndrome: a preventable phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:452-6;457-8.
30. Bonnano PC. Dermis-fat graft after parotidectomy to prevent 'Frey's syndrome and the concave deformity. *Ann Plast Surg* 1994;33:235-7.
31. Bonnano PC, Palaia D, Rosenberg M, Casson P. Prophylaxis against Frey's syndrome in parotid surgery. *Ann Plast Surg* 2000;44:498-501.
32. Boyer FC, Gardner WJ. Paroxysmal lacrimation (syndrome of cocodrile tears) and its surgical treatment. *Arch Neurol Psychiatry* 1949;61:56-64.

33. Boynton JF, Cohen BE, Barrera A. Rhytidectomy and parotidectomy combined in the same patient. *Aesthetic Plast Surg* 2006;30:125-31.
34. Bouman HD, Lentzer EM. The treatment of hyperhidrosis of hands and feet with constant current. *Am J Phys Med* 1952;31:158-69.
35. Bozzetti A, Biglioli F, Salvato G, Brusati R. Technical refinements in surgical treatment of benign parotid tumours. *J Cranio-Maxillofac Surg* 1999; 27:289-93.
36. de Bree R, van der Waal I, Leemans CR. Management of Frey syndrome. *Head and Neck* 2007;29:773-8.
37. Bremerich A, Eufinger H, Rustemeyer J, Schaus M. Frey syndrome. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2001;5:33-6.
38. Breslow N.E. A generalizad Kruskal-Wallis test for comparing K samples subject to unequal patterns of censorships. *Biométrica* 1970;57, 579-94.
39. Bron LP, O'Brien CJ. Facial nerve function after parotidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1091-3.
40. Brotons C. Estudios analíticos en la práctica clínica (II). Investigación pronóstica y seguimiento de pacientes. Estudio de Cohortes. Manual de Medicina Basada en la Evidencia. Elementos para su desarrollo y aplicación en Atención primaria. Jarpyo Editores, S.A. (Madrid). 1998.
41. Bugis S, Young J, Archival S. Sternocleidomastoid flap following parotidectomy. *Head Neck* 1990;12:430-35.
42. Bushara KO, Park DM. Botulinum toxin and sweating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1437-8.
43. Capaccio P, Torretta S, Osio M, Minorati D, Ottaviani F, Sambataro G, et al. Botulinum toxin therapy: a tempting tool in the management of salivary secretory disorders. *Am J Otolaryngol* 2008;29:333-8.

BIBLIOGRAFÍA

44. Casler JD, Conley S. Sternocleidomastoid muscle transfer and superficial musculoaponeurotic system plication in the prevention of Frey's syndrome. *Laryngoscope* 1991;101:95-100.
45. Cassady CL. A new concept in the treatment of Frey's syndrome: the use of interpositional dermal grafts. An experimental study in the dog. *Laryngoscope* 1977;87:962-74.
46. Celesteyn L, Helman J, King S, Van der Vyvere G. Temporoparietal fascia flaps and superficial musculoaponeurotic system placcation in parotid surgery reduces Frey's syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:1284-97.
47. Celoria G, Falco E, Nardini A, Franceschini L, Rezac C, Saccomano G, De Franchi G, Mura A. Frey's syndrome: physiopathology and medical therapy. *Minerva Chir* 1995;50:1025-7.
48. Chapnic JS. The controversy of Warthin's tumor. *Laryngoscope* 1983;93:695-716.
49. Chedid HM, Rapoport A, Aikawa KF, Menezes Ados S, Curioni OA. Warthin's tumor of the parotid gland: study of 70 cases. *Rev Col Bras Cir* 2011;38:90-4.
50. Chen WL, Yang ZH, Li JS, et al. Plastic surgical treatment of extensive hemangiomas in the oral and maxillofacial regions in children. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 2005;21:461-3.
51. Chen W, Li J, Yang Z, Yongjie W, Zhiquan W, Wang Y. SMAS fold flap and ADM repair of the parotid bed following removal of parotid haemangiomas via pre and retroauricular incisions to improve cosmetic outcome and prevent Frey's syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:894-9.
52. Clauser L, Polito J, Mandrioli S, Tieghi R, Denes SA, Gàlie M. Structural fat grafting in complex reconstructive surgery. *J Craniofac Surg* 2008;19:187-91.

53. Clayman MA, Clayman SM, Seagle MB. A review of the surgical and medical treatment of Frey syndrome. *Ann Plast Surg* 2006;57:581-4.
54. Cohen S. Personal experience with an alternative incision for parotidectomy. *J Otolaryngol* 1988;17:382-4.
55. Cohen AA, Blitzler A. Botulinum toxin treatment of symptomatic Frey's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:237-40.
56. Conley JJ, Clairmont AA. Dermal-fat-fascia grafts. *Otolaryngol* 1978;86:641-9.
57. Converse J. Principles and procedures in correction, reconstruction and transplantation. In: Converse J, editor. *Reconstructive plastic surgery*. Ed. Philadelphia: Saunders. 1977;2534-48.
58. Cox DR. Regresión models and life-tables (with discussion). *J of the Royal Statistical Society* 1972;34:187-220.
59. Cox DR. Partial likelihood. *Biométrica* 1975; 62:269-76.
60. Curry JM, Fisher KW, Heffelfinger RN, Rosen MR, Keane WM, Pribitkin EA. Superficial musculoaponeurotic system elevation and fat graft reconstruction after superficial parotidectomy. *Laryngoscope* 2008;118:210-5.
61. Curry JM, King N, Reiter D, Fisher K, Heffelfinger RN, Pribitkin EA. Meta-analysis of surgical techniques for preventing parotidectomy sequelae. *Arch Facial Plast Surg* 2009;11:327-31.
62. Doménech JM, Riba MD. Una síntesis de los métodos estadísticos bivariantes. Ed. Herder (Barcelona). 1987.
63. Doménech JM, Sarriá A. Análisis de la supervivencia. Unidad didáctica 15 en Análisis multivariante en Ciencias de la Salud: Modelos de regresión. Ed. Signo S.A. (Barcelona). 1995.

BIBLIOGRAFÍA

64. Doménech JM, Sarriá A. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para datos de supervivencia. Unidad didáctica 16 en Análisis multivariante en Ciencias de la Salud: Modelos de regresión. Ed. Signo S.A. (Barcelona). 1995.
65. Dong L, Xiao T, Cheng L, Shao S, Ying X, Xian-Tao Z. The sternocleidomastoid muscle flap for the prevention of Frey syndrome and cosmetic deformity following parotidectomy: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Lett* 2013;5:1335-42.
66. Drobik C, Laskawi R. Frey's syndrome: Treatment with botulinum toxin. *Acta Otolaryngol* 1995;115:459-61.
67. Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendai G, Piletta P, Marchal F, Lehmann W. Prevention of Frey's syndrome during parotidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:833-9.
68. Dulguerov P, Marchal F, Gysin C. Frey syndrome before Frey: the correct history. *Laryngoscope* 2000;109:1471-3.
69. Dunaway DJ, McLean NR. Gustatory sweating in a free flap. *Br J Plast Surg* 1996;49:471-2.
70. Eisele DW. Simple method for the assessment of Frey's syndrome. *Laryngoscope* 1992;102:583-4.
71. Elliott RM, Weinstein GS, Low DW, Wu LC. Reconstruction of complex total parotidectomy defects using the free anterolateral thigh flap: a classification system and algorithm. *Ann Plast Surg* 2011;66:429-37.
72. Ertc O, Banerjee AK, Kark AE. Complications of parotid surgery: the need for selectivity. *Br J Surg* 1989;76:1034-5.

73. Everson JW, Cawson RA. Warthin's tumor (cystoadenolymphoma) of salivary glands. A clinicopathologic investigation of 278 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Patol* 1986;61:256-62.
74. Falahat F, Martín-Granizo R, Berguer A, De Pedro M, Alonso A, Domínguez L. Empleo del colgajo de sistema músculo-aponeurótico superficial (SMAS) en la cirugía de parótida. *Rev. Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2002;24:129-35.
75. Farrell ML, Kalnins IK. Frey's syndrome following parotid surgery. *Aust N Z J Surg* 1991;61:295-301.
76. Fee WEJ, Tran IE. Functional outcome after total parotidectomy reconstruction. *Laryngoscope* 2004;114:223-6.
77. Ferraro G, Altieri A, Grella E, D'Andrea F. Botulinum toxin: 28 patients affected by Frey's syndrome treated with intradermal injections. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:344-6.
78. Filho WQ, Dedivitis RA, Rapoport A, Guimarães AV. Sternocleidomastoid muscle flap preventing Frey syndrome following parotidectomy. *World J Surg* 2004;28:361-4.
79. Forbes J, Doy R. Unilateral gustatory sweating. *Cent Afr J Med* 1963;9:398-404.
80. Ford F, Woodhall B. Phenomena due to misdirection of regenerating fibres of cranial, spinal and autonomic nerves. *Arch Surg* 1938;36:480-96.
81. Foustanos A, Zavrídes H. Face-lift approach combined with a superficial musculoaponeurotic system advancement flap in parotidectomy. *British J Oral Maxillofac Surg* 2007;45:652-5.
82. Fox JW, Edgerton MT. The fan flap: and adjunct to ear reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1976;58:663-7.
83. Frey L. Le syndrome du nerf auriculo-temporal. *Rev neurol* 1923 ;2 :97-104.

BIBLIOGRAFÍA

84. Frey L. Przyczynki do nauki o topografji w trzonie mozgowym. Ogniska w wyzszych pietrach mostu Varola. *Nerol Pol* 1925;8:124-6.
85. Frey L. Przypadek tetniaka splotwatego rdzenia. *Neurol Pol* 1926;9:21-9.
86. Freedberg AS, Shaw RS, McManus MJ. The auriculotemporal syndrome: A clinical and phenomenologic study. *J Clin Invest* 1948;27:669-77.
87. Gaillard C, Perie S, Susini B, St Guily JL. Facial nerve dysfunction after parotidectomy: the role of local factors. *Laryngoscope* 2005;115:287-291-3.
88. Gardner WJ, McCubbin JW. Auriculotemporal syndrome: gustatory sweating due to misdirection of regenerated nerves fibers. *JAMA* 1956;160:272-7.
89. Gavrić M. Auriculotemporal syndrome as a consequence of parotidectomy. *Stomatol Glas Srb* 1991;37:385-91.
90. Gennaro P, Di Curzio P, Mitro V, Facchini A, Saponaro G, Cascino F, Amodeo G, Gabriele G, Ungari C. Use of irradiate animal pericardium membrane for prevention of Frey's syndrome after parotidectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:548-51.
91. Giannone N, Lo Muzio L, Politi M. Extracapsular lumpectomy and SMAS flap for benign parotid tumours: an early outcome in a small number of cases on Frey's syndrome and facial nerve dysfunction. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36:239-43.
92. Glaister DH, Hearnshaw JR, Heffron PF, Peck AW, Patey DH. The mechanism of post-parotidectomy gustatory sweating (the auriculo-temporal syndrome). *Br Med J* 1958;2:942-6.
93. Golding-Wood PH. Tympanic neurectomy. *J Laryngol Otol* 1960;76:683-93.
94. Gooden EA, Gullane PJ, Irish J, Katz M, Carroll C. Role of the sternocleidomastoid muscle flap preventing Frey's syndrome and maintaining facial contour following superficial parotidectomy. *J Otolaryngol* 2001;30:98-101.

95. Goodman RS. Frey's syndrome: secondary to condylar fracture. *Laryngoscope* 1986;96:1397-8.
96. Gordon AB, Fiddian RV. Frey's syndrome after parotid surgery. *Am J Surg* 1976;132:54-8.
97. Gosain AK, Yousif NJ, Madiedo G, Larson DL, Matloub HS, Snger JR. Surgical Anatomy of the SMAS: A Reinvestigation. *Plast Reconstr Surg* 1992;92:1254-63.
98. Govindaraj S, Cohen M, Genden EM, Costantino PD, Urken ML. The use of acellular dermis in the prevention of Frey's syndrome. *Laryngoscope* 2001;111:1993-8.
99. Grice K, Sattar H, Baker H. Treatment of idiopathic hyperhidrosis with iontophoresis of tap water and poldine methosulphate. *Br J Dermatol* 1972;86:72-8.
100. Grzybowski A, Sak J. Lucja Frey (1889–1942): Life destroyed by the Holocaust—on the 70th anniversary of her death. *Clinics in Dermatology* 2012;30:355-9.
101. Guang-Yan YU. Oral and maxilofacial tumors. Ed. Peking: The people Sanitation Publishing Company. 2002 p.363-73.
102. Guntinas-Lichius O, Gabriel B, Klussmann JP. Risk of facial palsy and severe Frey's syndrome after conservative parotidectomy for benign disease: analysis of 610 operations. *Acta Otolaryngol* 2006;126:1104-9.
103. Haddock A, Porter SR, Scully C, Smith I. Submandibular gustatory sweating. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:317-9.
104. Hamilton RB, Nettle WJ. Gustatory rhinorrhea after radical parotidectomy. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1990;24:163-6.

BIBLIOGRAFÍA

105. Harada T, Inoue T, Harashina T, Hatoko M, Ueda K. Dermis-fat graft after parotidectomy to prevent Frey's syndrome and the concave deformity. *Ann Plast Surg* 1993;31:450-2.
106. Hartl DM, Julieron M, LeRidant AM, Janot F, Marandas P, Travagli JP. Botulinum toxin A for quality of life improvement in post-parotidectomy gustatory sweating (Frey's syndrome). *J Laryngol Otol* 2008;122:1100-4.
107. Harris EK, Albert A. Survivorship analysis for clinical studies. Ed. Marcel Dekker. 1991.
108. Hauser-Kronberger C, Saria A, Jacker GW. Peptidergic innervation of the human parotid and submandibular glands. *HNO* 1992;40:429-36.
109. Haxton HA. Gustatory sweating. *Brain* 1948;71:16-25.
110. Hays LL. The Frey syndrome: a review and double blind evaluation of the topical use of a new anticholinergic agent. *Laryngoscope* 1978;88:1796-824.
111. Hegazy MA, El Nahas W, Roshdy S. Surgical outcome of modified versus conventional parotidectomy in treatment of benign parotid tumors. *J Surg Oncol* 2011;103:163-8.
112. Heller KS, Attie JN. Treatment of Warthin's tumor by enucleation. *Am J Surg* 1988;156:294-6.
113. Higier S. Das aurículo-temporale syndrome und seine pathogenese. *Z Ges Neur Psych* 1926 ;106 :114-9.
114. Hönig JF. Facelift approach with a hybrid SMAS rotation advancement flap in parotidectomy for prevention of scars and contour deficiency affecting the neck and sweat secretion of the cheek. *J Craniofac Surg* 2004;15:797-803.
115. Hönig JF. Omega incision face-lift approach and SMAS rotation advancement flap in parotidectomy for prevention of contour deficiency

- and conspicuous scars affecting the neck. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:612-8.
116. Huber A, Schmid S, Fisch U. Pleomorphes Adenom der Glandula parotidea. *HNO* 1994;42:553-8.
117. Hunt W, Joseph D, Newell R, Hanna HH, Gustatory sweating: report of a case treated by tympanic neurectomy. *Arch Otolaryngol* 1966;83:260-5.
118. Hussain A, Murray DP. Preservation of the superficial lobe for deep-lobe parotid tumors: a better aesthetic outcome. *Ear Nose Throat J* 2005;84:518-24.
119. Hüttenbrink KB, Hüttenbrink B. Gustatory sweating following parotidectomy. Frey's syndrome. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1986;65:130-4.
120. Isogai N, Kamiishi H. Patterns of thermoregulation associated with cold intolerance after digital replantation. *Microsurgery* 1996;16:556-65.
121. Isogai N, Kamiishi H. Application of medical thermography to the diagnosis of Frey's syndrome. *Head Neck* 1997;19:143-7.
122. Jason H, Sofia A, Ryan FO. Designing a bipediced sternocleidomastoid muscle flap for parotidectomy contour deformities. *Ear Nose Throat J* 2006;85:20-1.
123. Javer MA. Intraoral minor salivary gland tumors: a review of 75 cases in a Libyan population. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:150-4.
124. Jiang P, Zhong S, Xu D. An anatomic study on the superficial musculoaponeurotic system (SMAS) in the face. *Chin J Clin Anat* 1999;17:320-3.

BIBLIOGRAFÍA

125. Johns ME, Shikhani AH. Surgery of salivary glands. In: Complications in otolaryngology head and neck surgery. Ed. Philadelphia: BC Decker. 1986 p.153-162.
126. Jones FR, Schwartz BM, Silverstein P. Use of a nonimmunogenic acellular dermal allograft for soft tissue augmentation. *Aesthetic Surg Q* 1996;16:196-201.
127. Jost G, Legent F, Baupelot S. Filling of residual depressions after parotidectomy by a sterno-cleido-mastoid strip. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1968;85:357-60.
128. Jost G, Levet Y. Parotid fascia and face listing: A critical evaluation of the SMAS concept. *Plast Reconstr Surg* 1984;74:42-51.
129. Jost G, Guenon P, Gentil S. Parotidectomy: a plastic approach. *Aesthetic Plast Surg* 2000;24:1-4.
130. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J American Statistical Association* 1958; 53,457-81.
131. Kaplan MJ, Johns ME. Malignant neoplasms. In: Cummings CW Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Ed. Mosby (Toronto). 1993 p.1043-1078.
132. Kerawala CJ, Mc Aloney N, Stasses LFA. Prospective randomised trial of the benefits of a sternocleidomastoid flap after superficial parotidectomy. *British J Oral Maxillofac surg* 2002; 40:468-72.
133. Kierner A, Zelenka I, Gstoettner W. The sternocleidomastoid-its indications and limitations. *Laryngoscope* 2001;111:2201-4.
134. Kim SY, Mathog RH. Platysma muscle-cervical fascia-sternocleidomastoid muscle (PCS) flap for parotidectomy. *Head Neck* 1999;21:428-33.

135. Kim JT, Naidu S, Kim YH. The buccal fat: a convenient and effective autologous option to prevent Frey syndrome and for facial contouring following parotidectomy. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:1706-9.
136. Koch M, Zenk J, Iro H. Long-term results of morbidity after parotid gland surgery in benign disease. *Laryngoscope* 2010;120:724-30.
137. Kornblut AD, Westphal P, Miehle A. The effectiveness of a sternocleidomastoid muscle flap in preventing post-parotidectomy occurrence of the Frey syndrome. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1974;77:368-73.
138. Kornblut AD, Westphal P, Miehle A. A reevaluation of the Frey syndrome following parotid surgery. *Arch Otolaryngol* 1977;103:258-61.
139. Kornblut AD. Sternocleidomastoid muscle transfer in the prevention of Frey's syndrome. *Laryngoscope* 1991;101:571-2.
140. Kornblut AD. The fallacy of preventing Frey syndrome during parotidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:556-7.
141. Kreyden O, Scheidegger E. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. *Clinics in Dermatology* 2004;22:40-4.
142. Küttner C, Berens A, Tröger M, Keil C, Eckardt A. Frey syndrome after lateral parotidectomy. Follow-up and therapeutic outlook. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2001;5:144-9.
143. Kyrgidis A, Triaridis S. Facelift approach in benign parotid surgery, frey syndrome, and total superficial parotidectomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:2486-7.
144. Laage-Hellman JE. Gustatory sweating and flushing after conservative parotidectomy. *Acta Otolaryngol* 1957;48:234-52.

BIBLIOGRAFÍA

145. Laage-Hellman JE. Gustatory sweating and flushing; aetiological implications of latent period and mode of development after parotidectomy. *Acta Otolaryngol* 1958;49:306-14.
146. Laccourreya O, Bonan B, Brasnu D, Laccourreya H. Treatment of Frey's syndrome with topical 2% diphemanil methylsulfate (Prantal): a double-blind evaluation of 15 patients. *Laryngoscope* 1990;100:651-3.
147. Laccourreya O, Bernard D, de Lacharriere O, Bazin R, Brasnu D. Frey's syndrome analysis with biosensor. A preliminary study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:940-4.
148. Laccourreya O, Bernard D, de Lacharière O, Bazin R, Jouffre V, Brasnu D. Contribution of L lactate and amino-acid enzymatic biosensors for the analysis of Frey syndrome]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1994;111:347-52.
149. Laccourreya O, Muscatelo L, Naude C, Bonan B, Brasnu D. Botulinum toxine type A for Frey's syndrome: a preliminary prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:52-5.
150. Laccourreya O, Akl E, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D, Brasnu D, Bonan B. Recurrent gustatory sweating (Frey syndrome) after intracutaneous injection of botulinum toxin type A: incidence, management, and outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:283-6.
151. Langdon JD. Complications of parotid gland surgery. *J Max Fac Surg* 1984;12:225-9.
152. Langerskiöld A. Gustatory local hyperhidrosis following injuries in the parotid region. *Acta Chir Scand* 1946;93:294-306.

153. Laskawi R, Schott T, Mirzaie-Petri M, et al. Surgical management of pleomorphic adenomas of the parotid gland: a follow up study of three methods. *J Oral Maxfac Surg* 1996;54:1176-9.
154. Laskawi R, Rohlmann A, Landgrebe M, et al. Rapid astroglial reactions in the motor-cortex of adult rats following peripheral facial nerve lesion. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254:81.
155. Laskawi R, Drobik C, Schönebeck U. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome) *Laryngoscope* 1998;108:381-4.
156. Laskawi R, Ellies M, Rödel R, Schoenebeck C. Gustatory sweating: clinical implications and etiologic aspects. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:642-8.
157. Li DZ, Wu YH, Wang XL, Liu SY, Li ZJ. Prospective cohort study on prevention of Frey syndrome in parotid surgery. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2006;144:1033-5.
158. Linder TE, Huber A, Schmid S. Frey's syndrome after parotidectomy: a retrospective and prospective analysis. *Laryngoscope* 1997;107:1496-501.
159. List CF, Peet MM. Sweat secretion in man. IV. Sweat secretion of the face and its disturbances. *A.M.A. Arch Neurol Psychiat* 1938;40:443-75.
160. Liu H, Li Y, Dai X. Modified face-lift approach combined with a superficially anterior and superior-based sternocleidomastoid muscle flap in total parotidectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;23:1-7.
161. Lohuis PJFM, Tan ML, Bonte K, et al. Superficial parotidectomy via facelift incisión. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:276-80.
162. Luna-Ortiz K, Sansón-RíoFrío JA, Mosqueda-Taylor A. Frey syndrome. A proposal for evaluating severity. *Oral Oncol* 2004;40:501-5.

BIBLIOGRAFÍA

163. MacKinnot C, Lovie M. An alternative treatment for Frey Syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:745-6.
164. Madorsky SJ, Allison GR. Management of buccal space tumors by rhytidectomy approach with superficial musculoaponeurotic system reconstruction. *Am J Otolaryngol* 1999;20:51-5.
165. Malatskey S, Rabinovich I, Fradis M, Peled M. Frey syndrome--delayed clinical onset: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:338-40.
166. Marchal F, Sacoun A, Pieyre JM. Advantage of lifting in parotidectomy. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;125:116-21.
167. Marshall AH, Quraishi SM, Bradley PJ. Patient's perspectives on the short- and long- term outcomes following surgery for benign parotid neoplasms. *J Laryngol Otol* 2003;117:624-9.
168. Martín-Granizo R. Manual de Cirugía Oral y Maxilofacial. Ed. GlaxoSmithKline. 2004 p.1003.
169. May JS, McGuirt WF. Frey's syndrome: treatment with topical glycopyrrolate. *Head Neck* 1989;11:85-9.
170. McGurk M, Renehan A, Gleave EN, Hancock BD. Clinical significance of the tumor capsule in the treatment of parotid pleomorphic adenomas. *Br J Surg* 1996;83:1747-9.
171. Mealey BL. Bilateral gustatory sweating as a sign of diabetic neuropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:113-5.
172. Mehle ME, Kraus DH, Wood BG, Benninger MS, Eliachar I, Levine HL, Tucker HM, Lavertu P. Facial nerve morbidity following parotid surgery for benign disease: the Cleveland Clinic Foundation experience. *Laryngoscope* 1993;103:386-8.

173. Mellor TK. Frey's syndrome following fracture of the mandibular condyle: case report and literature review. *Injury* 1996;27:359-360.
174. Meningaud JP, Bertolus C, Bertrand JC. Parotidectomy: Assessment of a surgical technique including facelift incision and SMAS advancement. *J Cranial-Maxillofac Surg* 2006;34:34-37.
175. Mienlke A. Nervale Krankheiten der Speicheldrüsenregion. In: Seifert G, Miehle A, Haubrich J, Chilla A. Ed. Speicheldrüsenkrankheiten. 1984 p.344-348.
176. Milton JS. Estadística para Biología y Ciencias de la Salud. Ed. McGraw-Hill/ Interamericana (Madrid). 1999.
177. Minor V. Eines neues verfahren zu der klinischen untersugung der schweissabsouderung. *Dtsch Z Nervenhe* 1928;101:258-61.
178. Mitz V, Peyronie M. The superficial musculoaponeurotic system (SMAS) in the parotid and cheek area. *Plast Reconstr Surg* 1976;58:80-8.
179. Moltrecht M, Michel O. The woman behind Frey's syndrome: The tragic life of Lucja Frey. *Laryngoscope* 2004; 114:2205-6.
180. Monkhouse WS. Cranial Nerves: Functional Anatomy. Ed. Kilmacanogue. 1996 p.75-86.
181. Moreno C, Serrano H, Monje F, Pérez C, Morillo AJ, Mateo J, Moreno JC, Ruiz L. Colgajo de SMAS en la prevención del síndrome de Frey. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2006;28:182-7.
182. Morfit HM, Kramish D. Auriculotemporal syndrome (Frey's syndrome) following surgery of parotid tumors. *Am J Surg* 1961; 102:777-80.
183. Morris JL, Jobling P, Gibbons IL. Differential inhibition by botulinum neurotoxin A of cotransmitters released from autonomic vasodilator neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:2124-32.

BIBLIOGRAFÍA

184. Moulton-Barrett R, Allison G, Rappaport I. Variation's in the use of SMAS (Superficial Musculoaponeurotic System) to prevent Frey's Syndrome after parotidectomy. *Int.Surg* 1996;81:174-6.
185. Mra Z, Komisar A, Blaugrund SM. Functional facial nerve weakness after surgery for benign parotid tumors: a multivariate statistical analysis. *Head Neck* 1993;15:147-52.
186. Murphy P, Hussain A, McLay KA. Parotidectomy through a rhytidectomy incision. *Clin Otolaryngol* 1997;22:206-8.
187. Murray WB, Gouws E. "No difference v. not enough evidence"- calculating the power and beta error. *S Afr Med J* 1993;83:863-5.
188. Myers EN, Conley J. Gustatory sweating after radical neck dissection. *Arch Otolaryngol* 1970;91:534-9.
189. Nesathurai S. Clonidine in the management of asymmetrical gustatory facial sweating: an N-of-I trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:906-8.
190. Neumann A, Rosenberger D, Vorsprach O, Dazert S. The incidence of Frey syndrome following parotidectomy: results of a survey and follow-up. *HNO* 2011;59:173-8.
191. Nichols RD, Stine PH, Bartschi LR. Facial nerve function in 100 consecutive parotidectomies. *Laryngoscope* 1979;89:1930-4.
192. Nitzan D, Kronenberg J, Horowitz Z, et al. Quality of life following parotidectomy for malignant and benign disease. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:1060-7.
193. Nolte D, Gollmitzer I, Loeffelbein DJ, Hölzle F, Wolff KD. Botulinumtoxin zur Behandlung des gustatorischen Schwitzens. Eine Prospektive randomisierte Therapiestudie. *Mund liefer GesichtsChir* 2004;8:369-75.

194. Nosan KD, Ochi JW, Davidson TM. Preservation of facial contour during parotidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:293-8.
195. Nouraei SAR, Al-Yaghchi C, Ahmed J, Kirkpatrick N, Mansuri S, Singh A. An anatomical comparison of Blair and facelift incisions for parotid surgery. *Clin Otolaryngol* 2006;31:531-4.
196. O'Brien CJ. Current management of benign parotid tumors- the role of limited superficial parotidectomy. *Head Neck* 2003;25:946-52.
197. O'Neill JP, Condron C, Curran A, Walsh A. Lucja Frey-historical relevance and syndrome review. *Surgeon* 2008;6:178-81.
198. Owen ER, Banerjee AK, Kissin M, Kark AE. Complications of parotid surgery: the need for selectivity. *Br J Surg* 1989;76:1034-5.
199. Pagani D, Capaccio P, Fontanella W, Sambataro G, Broich G, Pignataro L. Vertical Platysma Myocutaneous Flap Reconstruction for T2-staged Oral Carcinoma. *Anticancer research* 2007; 27:2961-4.
200. Pansino F. Auriculotemporal syndrome (Frey's syndrome). *Oral surg, oral patho, oral radio & endo* 1971;31:39-40.
201. Paris J, Facon F, Chrestian MA, Giovanni A, Zanaret M. Récidives d'adénomes pléiomorphes parotidiens, evolution et concepts. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2004;125:75-80.
202. Paris J, Richard O, Lafont B, Facon F, Bruzzo M. Aesthetic parotidectomy: face lift incision and SMAS flap. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2007;128:261-4.
203. Park BC, Ryu MH, Kim TG, Kim YH. Treatment of Frey's syndrome patients with botulinum toxin A. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 2009;36:283-8.

BIBLIOGRAFÍA

204. Párraga-Linares L, Aguirre-Urizar JM, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Papillary cystoadenoma lymphomatosum (Warthin-like) of minor salivary glands. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14:597-600.
205. Pérez Delgado L, Fernández Liesa R, Herrera Tolosana S, Tejero-Garcés Galve G, Guallar Larpa M, Ortiz García A. Síndrome de Frey: Tratamiento con toxina botulínica. *ORL Aragón* 2010;13:31-33.
206. Powell ME, Clairmont AA. Complications of parotidectomy. *South Med J* 1983;76:1109-12.
207. Rappaport I, Allison GR. Superficial musculoaponeurotic system ameliorating of parotidectomy defects. *Ann Plastic Surg* 1985;14:315-23.
208. Rodríguez-Bigas MA, Sako K, Razack MS, Shedd DP, Bakamjian VY. Benign parotid tumors: a 24-year experience. *J Surg Oncol* 1991;46:159-61.
209. Ronald HS, Hayes M. Gustatory sweating following parotid surgery and radical neck dissection. *Ann Surg* 1967;165:118-27.
210. Ross JA. Results of tympanic neurectomy for Frey's syndrome. *Trans Pac Coast Otoophthalmol Soc Annu Meet* 1970;51:87-98.
211. de Ru JA, van Benthem PP, Bleys RL, Hordijk GJ. Prevention of Frey syndrome in parotid gland surgery. *J Otolaryngol* 2007;36:291-5.
212. Rubinstein RY, Rosen A., Leeman D. Frey Syndrome: Treatment with temporoparietal fascia flap interposition. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125: 808-11.
213. Rustemeyer J, Eufinger H, Bremerich A. The incidence of Frey's syndrome. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36:34-7.
214. Sadner O, García M. Trastornos del sistema nervioso que afectan el área bucal y maxilofacial. *Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericana* 1996; 34:84-106.

215. Samaniego E, Prada C, Rodríguez-Prieto MA. Planos quirúrgicos en cabeza y cuello. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:167-74.
216. Sanabria A, Kowalski LP, Bradley PJ, Hartl DM, Bradford CR, de Bree R, Rinaldo A, Ferlito A. Sternocleidomastoid muscle flap in preventing Frey's syndrome after parotidectomy: A systematic review. *Head Neck* 2011;34:589-98.
217. Santa Cruz Ruiz S, Muñoz A, Santa Cruz P, Gil M, Batuecas C. Idiopathic Frey's syndrome under the appearance of a recurrent otitis externa. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005;56:83-5.
218. Santos RC, Chagas JF, Bezerra TF, Baptistella JE, Pagani MA, Melo AR. Frey syndrome prevalence after partial parotidectomy. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72:112-5.
219. Sato K, Richardson A, Timm DE. One step iodine starch method for direct visualization of sweating. *Am J Med Sci* 1988;295:528-31.
220. Sawhney TN, Chakravarti RN. Behavior of dermal fat transplants. *Br J Plast Surg* 1969;22:169-81.
221. Schiffter R, Schliack H. Das sogenannte Geschmacksschwitzen. *Fortschr Neurol Psychiatry* 1968;36:261-70.
222. Schmelzer A, Rosin V, Steinbach E, et al. Therapy of Frey's syndrome with an anhidrotic gel. *Laryngorhinootologie* 1992;71:59-63.
223. Scouteris C, Rapidis A, Angelopoulos A, Langdon J. Frey's syndrome. *Oral Surg, Oral patho, Oral radio & endo* 1981;52:368-71.
224. Seckel, et al. Rapid regeneration of the chronically damaged facial nerve following ipsilateral free gracilis transfer. *Plast Reconstr Surg* 1983;71:845-54.

BIBLIOGRAFÍA

225. Sedhom A, Wilson M, Tyko L, Demian R. Auriculotemporal syndrome with canities. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997;35:222-5.
226. Shemen LJ. Expanded polytef for reconstruction postparotidectomy defects and preventing Frey's syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1307-8.
227. Shemen L, Wolf J, Turner J. Modified rhytidectomy incision for parotidectomy. *Oper Tech Otolaryngol* 2006;17:210-3.
228. Shuman AG, Bradford CR. Ethics of Frey syndrome: ensuring that consent is truly informed. *Head Neck* 2010;32:1125-8.
229. Singh N, Kohli M, Kohli H. Innovative technique to reduce incidence of Frey's syndrome after parotid surgery. *Am Surg* 2011;77:351-4.
230. Singleton GT, Cassisi NJ. Frey's syndrome: incidence related to skin flap thickness in parotidectomy. *Laryngoscope* 1980;90:1636-9.
231. Sinha UK, Saadat D, Doherty CM, Rice DH. Use of AlloDerm implant to prevent frey syndrome after parotidectomy. *Arch Facial Plast Surg* 2003;5:109-12.
232. Sobotta P. Atlas de Anatomía Humana. Ed. Elsevier Masson. 2012.
233. Sood S, Qurishi MS, Bradley PJ. Frey's syndrome and parotid surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;291-301.
234. Sood S, Quiraishi M, Jennings C, Bradley P. Frey's syndrome following parotidectomy: prevention using a rotation sternocleidomastoid muscle flap. *Clinical Otorinolaryngology & Allied Sciences* 1999;24:365-7.
235. Spiro RH, Martin H. Gustatory sweating following parotid surgery and radical neck dissection. *Ann Surg* 1967;165:118-26.
236. Sultan MR, Wider TM, Hugo NE. Frey's syndrome: Prevention with temporoparietal fascial flap interposition. *Ann Plast Surg* 1995;34:292-6.

237. Sui LP. Prevention of Frey's syndrome following parotidectomy. *Zhonghua Kou Qiang Ke Za Zhi* 1984;19:173-4.
238. Taddeo P, Renou G, Der Agopian P, Senechal G. A case of cryptogenetic Fre's syndrome. *Ann Otolaryngol Chir Vervicofac* 1978;95:703-5.
239. Tankel H. Case of gustatory sweating. *J Neurol* 1951;14:129-33.
240. Taylor SM, Yoo J, Matthews TW, Lampe HB, Trites JR. Frey's syndrome and parotidectomy flaps: a retrospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:201-3.
241. Taylor SM, Yoo J. Prospective cohort study comparing subcutaneous and sub-superficial musculoaponeurotic system flaps in superficial parotidectomy. *J Otolaryngol* 2003;32:71-6.
242. Tegtmeier RE, Gooding RA. The use of a fascial flap in ear reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1977;60:406-11.
243. Teknos TN; Nussenbaum B, Bradford CR, Prince ME, El-Kashlan H, Chepeha DB. Recosntruction of complex parotidectomy defects using the lateral arm free tissue transfer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:183-91.
244. Terris DJ, Tuffo KM, Fee WE. Modified facelift incision for parotidectomy. *J Laryngol Otol* 1994;108:574-8.
245. Tessier P. Face lifting and frontal rhytidectomy. Transactions of the VII International Congress of Plastic and reconstructive surgery. Ed. Fonseca. 1979:393-6.
246. Thaller S, Kim S, Patterson H, Wildman M, Daniller A. The submuscular aponeurotic system (SMAS): a histological and comparative anatomy evaluation. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:690-6.

BIBLIOGRAFÍA

247. Thomas A. Le double reflex vaso-dilateur et sudoral de la face consecutive aux blessures de la loge parotidienne. *Rev Neurol* 1927;1:447-60.
248. Thomson AS, Bryan HC. Jr. Histogenesis of papillary cystadenoma lymphomatosum (Warthin tumor) of the parotid salivary gland. *Am J Pathol* 1950;26:807-49.
249. Tiago RSL, Castro GA, Ricardo LAC, Bühler RB, Fava AS. Adenoma pleomórfico de parótida: aspectos clínicos diagnósticos y terapéuticos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003;69:485-9.
250. Timosca GC. Sternocleidomastoid muscle flaps following parotidectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994;32:262-4.
251. Toldi J, Laskawi R, Landgrebe M, et al. Biphasic reorganization of somatotopy in the primary motor cortex follows facial nerve lesion in adult rats. *Neurosci Lett* 1996;203:179-81.
252. Torretta S, Pignataro L, Capaccio P, Brevi A, Mazzola R. The buccal fat: a convenient and effective autologous option to prevent Frey syndrome and for facial contouring following parotidectomy. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:998-9.
253. Tugnoli V, Marchese Ragona R, Elropra R, et al. The role of gustatory flushing in Frey's syndrome and its treatment with botulinum toxin type A. *Clin Auton Res* 2002;12:174-8.
254. Uprus V, Gaylor JB, Carmichael EA. Localized abnormal flushing and sweating on eating. *Brain* 1934;57:443-5.
255. Vyrupaev SV. Prevention of complications and consequences of parotidectomy in cases of benign tumors. *Stomatologiya* 2005;84:43-5.
256. Wada M, Takagaki T. A simple and accurate method detecting the secretion of sweat. *Tohoku J Exp Med* 1948;49:284-6.

257. Wainwright DJ, Madden M, Luterman A, et al. Clinical evaluation of an acellular allograft dermal matrix in full-thickness burns. *J Burn Care Rehabil* 1996;17:124-36.
258. Wallis KA, Gibson T. Gustatory sweating following parotidectomy: correction by a fascia lata graft. *Br J Plast Surg* 1978;31:68-71.
259. Wan X, Vuong KD, Jankovic J. Clinical application of botulinum toxin type B in movement disorders and autonomic symptoms. *Chin Med Sci J* 2005;20:44-7.
260. Wasson J, Karim H, Yeo J, Panesar J. Cervicomastoidfacial versus modified facelift incision for parotid surgery: a patient feedback comparison. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92:40-3.
261. Wax M, Tarshis L. Post-parotidectomy fistula. *J Otolaryngol* 1991;20:10-3.
262. Wenzel GI, Draf W. Unusually long latency before the appearance of Frey's syndrome after parotidectomy. *HNO* 2004;52:554-6.
263. Wille-Bischofberger A, Rajan GP, Linder TE, Schmid S. Impact of the SMAS on Frey's syndrome after parotid surgery: a prospective, long-term study. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:1519-23.
264. Williams L, Hughes C. Frey syndrome: an unusual phenomenon after parotid surgery. *N Engl J Med* 1961;256:83-4.
265. Williams & Warwick. Gray Anatomía. Ed. Salvat. 1985.
266. Witt RL. Facial nerve function after partial superficial parotidectomy: an 11-year review (1987-1997). *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:210-3.
267. Woods JE, Chong GC, Beahrs OH. Experience with 1,360 primary parotid tumors. *Am J Surg* 1975;130:460-2.

BIBLIOGRAFÍA

268. Yamashita T, Tomoda K, Kumazawa T. The usefulness of partial parotidectomy for benign parotid gland tumors: a retrospective study of 306 cases. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;500:113-6.
269. Ye WM, Zhu HG, Zheng JW, Wang XD, Zhao W, Zhong LP, Zhang ZY. Use of allogenic acellular dermal matrix in prevention of Frey's syndrome after parotidectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:649-52.
270. Yoo YM, Lee JS, Park MC, Kim C, Seo SJ, Lee IJ. Dermofat graft after superficial parotidectomy via a modified face-lift incision to prevent Frey syndrome and depressed deformity. *J Craniofac Surg* 2011;22:1021-3.
271. Young AG. Unilateral sweating of the submental region after eating (Chorda tympany syndrome). *Br Med J* 1956;2:976-9.
272. Yu LT, Hamilton R. Frey's syndrome: prevention with conservative parotidectomy and superficial musculoaponeurotic system preservation. *Ann Plast Surg* 1992;29:217-22.
273. Yu GY, Liu XB, Li ZL, Peng X. Smoking and the development of Warthin's tumor of the parotid gland. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998;36:183-5.
274. Yu K, Yang J, Li MJ, Ma HB. Clinical application of acellular dermal matrix to prevent gustatory sweating syndrome. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2007;42:570-1.
275. Zaoli G. Filling of the residual depression after parotidectomy with a composite arterial subcutaneous flap. *Ann Chir Plast Esthet* 1989;42:570-1
276. Zhao HW, Li LJ, Han B, Liu H, Pan J. A retrospective study on the complications after modified parotidectomy in benign tumors of parotid gland. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2005;23:53-6.
277. Zhao HW, Li LJ, Han B, Liu H, Pan J. Preventing post-surgical complications by modification of parotidectomy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37:345-9.

278. Zernial O, Springer IN, Warnke P, Harle F, Risick C, Wilt-fang J. Long-term recurrence rate of pleomorphic adenoma and postoperative facial nerve paresis (in parotid surgery). *J Craneomaxillofac Surg* 2007;35:189-92.
279. Zumeng Y, Zhi G, Gang Z, et al. Modified superficial parotidectomy: Preserving both the great auricular nerve and the parotid gland fascia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006,135:458-62.