



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA, OFTALMOLOGÍA Y  
OTORRINOLARINGOLOGÍA

**RESULTADOS ONCOLÓGICOS, FUNCIONALES (CALIDAD DE VOZ) Y  
DE CALIDAD DE VIDA DEL CÁNCER GLÓTICO INICIAL TRATADO CON  
RADIOTERAPIA RADICAL EXCLUSIVA.**

**TESIS DOCTORAL**

M<sup>a</sup> José Pozuelo García

*Directores:*

Dra. Rosa Bermúdez de Alvear.  
Profesora de logopedia de la Universidad de Málaga.  
Dpto. Radiología y Medicina Física, Oftalmología y Otorrinolaringología.  
Facultad de Medicina.

Dr. Jorge Contreras Martínez.  
Médico Adjunto del Servicio de Oncología Radioterápica.  
Hospital Carlos Haya. Málaga.

**2015**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: María José Pozuelo García

 <http://orcid.org/0000-0002-0015-2683>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



## AGRADECIMIENTOS

*"Si amas lo que haces, nunca será un trabajo" (Confucio).*

*En este momento, en el que ya veo la meta al final de la carrera, me doy cuenta de todos los kilómetros recorridos y, cual prueba de resistencia, quisiera mostrar mi gratitud a todas aquellas personas que la han hecho posible.*

*En primer lugar, al Dr. Jorge Contreras Martínez, por creer en mí e "inscribirme en la carrera poniéndome el dorsal de número uno". Gracias por tu gestión para poder contar con el soporte técnico, por dar a conocer este trabajo en cada congreso y reunión científica, por todos los "whatsapp" con los nombres de los pacientes que podíamos captar para el estudio, por tu amistad y apoyo, gracias.*

*GRACIAS, con mayúsculas, a la Dra. Rosa Bermúdez de Alvear. Gracias por tu orientación, seguimiento y supervisión continua, durante estos tres años; por todas esas tardes en tu casa, en la facultad, en el hospital...con los termos de café y galletas, dándole forma al diseño y a la metodología de esta investigación; por haberme transmitido tu disciplina y constancia en el trabajo; por compartir conmigo tus amplios conocimientos de la voz humana; por esto y mucho más, mi más sincero agradecimiento.*

*Por compartir conmigo la consulta de todos los jueves, por descifrarme el jeroglífico del script del análisis acústico (y lo mejor, enseñarme a usarlo), por cada una de tus ideas y sugerencias, que han hecho que este trabajo sea más valioso, gracias Ginés.*

*A Fina, por prestarme "su chiringuito" todos los jueves para realizar las grabaciones de audio; a Mari Carmen por "no cobrarme nunca el alquiler de la consulta" (decía que echaba tantas horas allí que debería pagar por ello); y a Charo, por estar siempre pendiente de las citas de los pacientes, haciendo que todos ellos fueran valorados en los plazos previstos.*

*Gracias, en mi nombre y de los pacientes, a Eve y a las enfermeras de la planta de otorrinolaringología, por estar siempre disponibles cuando les pedía que extrajeran las muestras de sangre para la determinación de la TSH, evitando que tuvieran que desplazarse al centro de extracciones, y así que se perdieran datos en la muestra.*

*A Pablo Gálvez, que apareció con el toque de carga del "Séptimo de Caballería" cuando, por problemas organizativos del Departamento de Bioestadística, nos informaron que tenían que retrasar el análisis de la base de datos unos meses. Gracias por tu*

*profesionalidad y por conseguir que entendiera ese alfabeto chino que llamas estadística, pero sobre todo, por la disposición y dedicación que tuviste en todo momento.*

*A mis padres, porque me educaron con los valores del esfuerzo, la constancia y la integridad, para poder seguir en la vida un camino recto. Si pudiera elegirlos, jamás los cambiaría por otros. Os quiero muchísimo. Sois los mejores.*

*A mi hermana Inma, con la que comparto mis pensamientos, más que con mi propio cerebro. Gracias por escucharme en los momentos de alegría y en los de flaqueza. Un beso hermana.*

*A mis hermanos Guillermo y Juanje, y a mis "sobris", por aportarme esos buenos momentos en familia tan necesarios en la dinámica obsesiva de escribir una tesis doctoral.*

*Alicia y Luis, sois el sentido de mi vida. Os pido disculpas por todos esos fines de semana, atardeceres, y días de vacaciones que os he robado. Muchas gracias por vuestra comprensión y apoyo. Sin todo ello, este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por compartir vuestras vidas conmigo.*

*Y por último, el mayor agradecimiento y respeto, a mis pacientes. Gracias por los ratos tan divertidos que pasamos grabando los archivos de audio, aunque os hiciera repetir mil veces la misma tarea. Fue enorme la satisfacción que me supuso deciros que "el tumor se había curado" y, por otro lado, sentí profundamente los casos que no respondieron al tratamiento". Cumplimentar el cuestionario de calidad de vida me permitió conocer más de cerca como vivíais la enfermedad.*

*A todos vosotros que, de forma incondicional, colaborasteis en el desarrollo de esta investigación, os devuelvo solo una pequeña parte, de todo lo dado, con los resultados y conclusiones obtenidos en esta tesis doctoral, intentando aportar mi grano de arena, a mejorar los resultados oncológicos, de calidad de voz y vida del paciente con cáncer de laringe inicial tratado con radioterapia.*

## PREÁMBULO

En este preámbulo se expresan las motivaciones personales y científicas que llevaron a la realización de este estudio, así como la estructura que sigue el desarrollo del mismo.

En el año 2000 finalicé mi formación como médico residente en otorrinolaringología, bajo la tutela del Prof. Dr. D. Miguel González Pérez†. Aunque cumplí el programa docente de forma íntegra, desde un principio, mi interés estuvo centrado en el campo de la oncología. Aún recuerdo con añoranza aquellas largas jornadas de quirófano en las que, tanto el profesor González, como los Dres. Lorenzo Zaragoza Contreras y Enrique Marina Benítez†, tuvieron la dedicación y paciencia de transmitirme sus amplios conocimientos de la cirugía de cabeza y cuello. Los estudios de postgrado los realicé en el Departamento de Oncopatología de la Universidad de Málaga, y el Proyecto de Investigación versó sobre los mecanismos de carcinogénesis del cáncer de laringe. Desde entonces, mi carrera profesional ha estado enfocada a ampliar los conocimientos científicos y las técnicas quirúrgicas del tratamiento del cáncer de laringe, además de pertenecer, desde el año 2005, al equipo multidisciplinar del Comité Oncológico de Cabeza y Cuello del Hospital Regional Carlos Haya de Málaga.

Durante la actividad asistencial, me fueron surgiendo una serie de inquietudes y preguntas sobre la evolución de los pacientes con cáncer de cuerda vocal en estadios iniciales tratados con radioterapia radical. En las revisiones en consulta comprobaba como los resultados oncológicos eran excelentes, sin embargo, existía una gran variabilidad en la calidad de voz después de finalizar el tratamiento, y el grado de satisfacción de los pacientes, en relación a ésta, no siempre cumplía sus expectativas, repercutiendo, en algunos casos, en sus relaciones laborales y emocionales.

En el año 2010 entré a formar parte del equipo de consulta especializada en diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la voz del Hospital Carlos Haya. De la mano del Dr. Ginés Martínez Arquero, amplié mi experiencia en la exploración estroboscópica y en la evaluación del comportamiento de las cuerdas vocales durante la fonación. Fue, entonces, cuando le propuse a los Dres. Jorge Contreras Martínez y Rosa M<sup>a</sup> Bermúdez de Alvear el plantear un proyecto que nos permitiera estudiar el cáncer de laringe inicial tratado con radioterapia desde un punto de vista multidimensional, en el que no solo estudiáramos los resultados oncológicos, sino también los funcionales (referidos a calidad de voz) y cómo influyen éstos en la calidad de vida.

Cuando inicialmente realizamos la revisión bibliográfica del problema, pudimos constatar cómo eran muy escasos los estudios que hacían este enfoque multidimensional. De este modo, este proyecto no solo iba a satisfacer una motivación personal y profesional, sino que podría representar una contribución a la comunidad científica, que mejoraría la atención clínica de estos pacientes.

Estimamos que el conocimiento de todos estos elementos de juicio (evolución oncológica, de la calidad de la voz y de cómo ésta va a influir en su calidad de vida), podría ser de gran interés para facilitar la toma de decisiones terapéuticas en los comités oncológicos. La evaluación objetiva del grado general de disfonía proporcionaría una salida numérica, cada vez más demandada en los informes periciales, y permitiría una comunicación más eficiente con foniatras y logopedas para el diseño y seguimiento de la rehabilitación de la voz. Por último, las autoencuestas de calidad de vida basadas en la voz, servirían como medida de apoyo en la rehabilitación logopédica, al aportar información sobre como la disfonía afecta a sus actividades diarias, la evaluación que hace el paciente de su voz desde el punto de vista funcional, y el perjuicio que condiciona en la percepción de su imagen personal a causa de su problema vocal.

A lo largo de cuatro años, se han ido completando las distintas fases de este trabajo, cuyo contenido se dividirá, en seis capítulos: (1) introducción, (2) hipótesis y objetivos, (3) material y método, (4) resultados, (5) discusión y (6) conclusiones. Al final del documento se incluirán dos anexos: (1) Apéndices y (2) bibliografía.

El capítulo de *introducción* constará de varios apartados. En primer lugar, se hará una breve revisión de la anatomía laríngea para una mejor comprensión de las barreras fisiológicas de diseminación del cáncer de laringe. A continuación, se expondrán las teorías en vigor sobre la dinámica vocal, para dar paso a un tercer bloque en el que se resumirán los principales factores que se conocen sobre la etiología de la disfonía. En el cuarto apartado se describirán los distintos métodos para explorar y evaluar la calidad de la voz, con especial interés en las nuevas tendencias en el análisis acústico mediante las medidas espectrales y cepstrales, por formar parte de la metodología de nuestro estudio. En quinto lugar, se hará una actualización del cáncer de glotis, centrándonos, en el sexto apartado, en las controversias existentes actualmente en el tratamiento de los estadios iniciales. Por último, cerrará este capítulo de introducción, una revisión del contexto y antecedentes del estudio del cáncer glótico inicial tratado con radioterapia, analizando la situación actual del problema.

A continuación, se expondrán en el segundo capítulo, la *hipótesis* planteada en este trabajo, así como el *objetivo principal* y *los secundarios* de la investigación.

En el tercer capítulo, se describirán el *material y método* utilizados con la finalidad de cumplir estos objetivos y para permitir a los lectores juzgar la validez y reproductibilidad de la misma.

En el capítulo cuarto, se proporcionarán todos los *resultados* numéricos obtenidos en el procesamiento estadístico de las variables estudiadas.

En el capítulo de *discusión*, se interpretarán los resultados, relacionándolos y comparándolos con las investigaciones de mayor relevancia publicadas en la literatura al respecto.

Y por último, en el capítulo sexto, en relación a todo lo expuesto, se resumirán las conclusiones relacionadas con los objetivos del estudio, analizando las limitaciones y los aportes que se hacen a la comunidad científica.

La radioterapia radical exclusiva condiciona en los tumores glóticos iniciales cambios variables en la calidad de la voz, en la calidad de la vida relacionada con la voz, y en la evolución oncológica. El propósito de esta investigación fue el de estudiar la evolución de estos cambios, así como la toxicidad asociada al tratamiento, para mejorar la intervención multidisciplinar de estos pacientes.

**Material y Método.** La muestra estuvo formada por veintitrés pacientes diagnosticados de cáncer glótico inicial ( $T_1$ - $T_2$   $N_0$   $M_0$ ) tratados con radioterapia radical exclusiva durante el periodo 2012-2014. Se establecieron cuatro fases de evaluación: previamente al inicio del tratamiento, y a los tres, seis y doce meses de finalización del mismo. *El estudio de la calidad de la voz* se realizó mediante análisis acústico perceptual (escala GIRBS) e instrumental (análisis digital, mediante softwares informáticos y realización de test aerodinámicos). Se utilizaron muestras de voces en las que se concatenaron vocales sostenidas y habla continua. En el análisis acústico perceptual se implementó una metodología para mejorar los acuerdos inter e intra-juez durante la evaluación auditiva. En el análisis acústico digital se aplicaron parámetros no influenciados por la variabilidad de los registros de la frecuencia fundamental en las disfonías severas (medidas derivadas del cepstrum). Se empleó el índice acústico multivariante AVQI (*Acoustic Voice Quality Index*) para el cálculo del grado general de disfonía. *El estudio de la calidad de vida en relación a la voz* se realizó mediante la encuesta VHI (Voice Handicap Index). Por último se realizó un registro de la *clínica de toxicidad* que presentaron los pacientes en las cuatro fases del estudio, siguiendo los criterios de la Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.3 (CTCAE).

**Resultados.** El conjunto de las variables acústicas estudiadas presentaron una mejoría respecto a los valores pre-tratamiento, a excepción de la percepción auditiva de ruidos por aperiodicidad (parámetro R de escala GIRBS). Los cambios que presentaron los parámetros acústicos perceptuales que representan la sensación audible de ruido por escapes aéreos (B) y de tensión durante la fonación (S), así como los digitales AVQI y F0, a lo largo de los doce meses del protocolo, fueron significativos. El índice de calidad acústica de la voz AVQI presentó una correlación fuerte ( $r=0,615$ ) con el índice general de calidad de la voz perceptual (G, de escala GIRBS). En la autoevaluación que hicieron los pacientes de su voz a través de los cuestionarios de calidad de vida (VHI) fue la subescala física la que en mayor medida determinó el valor total del VHI. *La toxicidad asociada a la radioterapia* presentó un impacto relativamente bajo en los pacientes de la

muestra, siendo la disfagia el síntoma más frecuente. El nivel de consumo de alcohol fue la variable que mayor asociación presentó con el grado de toxicidad. El control local fue del 82.35 % para el estadio T<sub>1</sub> y del 66,66 % para los T<sub>2</sub>. Los rescates quirúrgicos de los casos que recidivaron fue mayoritariamente mediante laringectomía total (80%). La presencia de ruidos aperiódicos y de inestabilidad en la evaluación perceptual de forma mantenida, junto a la no normalización de la puntuación de las autoencuestas de calidad de vida, durante los doce meses posteriores a la finalización de la radioterapia, podrían ser las variables con mayor significación en el pronóstico global.

## 1 INTRODUCCIÓN.

### 1.1 ANATOMÍA LARÍNGEA.

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1.1.1   | EMBRIOLOGÍA .....   | 3  |
| 1.1.2   | ANATOMÍA LARÍNGEA.....  | 4  |
| 1.1.2.1 | Esqueleto cartilaginoso.  |    |
| 1.1.2.2 | Articulaciones y Membranas de cartílagos laríngeos.   |    |
| 1.1.2.3 | Ligamentos que unen los cartílagos laríngeos entre sí (ligamentos intrínsecos) y a estructuras adyacentes (ligamentos extrínsecos). |    |
| 1.1.2.4 | Músculos intrínsecos y extrínsecos.   |    |
| 1.1.2.5 | Mucosa: epitelio, membrana fibroelástica y submucosa.   |    |
| 1.1.2.6 | Inervación, vascularización y drenaje linfático.  |    |
| 1.1.3   | BARRERAS ANATÓMICAS .....   | 19 |
| 1.1.3.1 | Espacios intralaríngeos superficiales.  |    |
| 1.1.3.2 | Espacios intralaríngeos profundos.  |    |
| 1.1.3.3 | Importancia de la comisura anterior en el cáncer glótico.   |    |
| 1.1.4   | EL ESPACIO GLÓTICO: ANATOMÍA E HISTOLOGÍA .....   | 23 |

### 1.2 FISIOLOGÍA LARÍNGEA.

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 1.2.1   | FUNCIONES ESFINTERIANA Y RESPIRATORIA.....                             | 29 |
| 1.2.2   | FUNCIÓN FONATORIA.....   | 30 |
| 1.2.2.1 | El Tracto infraglotico.  |    |
| 1.2.2.2 | Dinámica vocal: Teorías Mioelástica-Aerodinámica y de Cuerpo-Cubierta. |    |
| 1.2.2.3 | El tracto resonador. Espectros tonal y vocal.                          |    |

### 1.3 LA VOZ NORMAL Y PATOLÓGICA.

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1.3.1 | CONCEPTO DE VOZ NORMAL .....                    | 35 |
| 1.3.2 | CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS DISFONÍAS ..... | 39 |

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| 1.4       | ABORDAJE CLÍNICO DE LA DISFONÍA.   |    |
| 1.4.1     | ANAMNESIS .....  | 43 |
| 1.4.2     | TÉCNICAS DE IMAGEN.....  | 44 |
| 1.4.2.1   | Videostroboscopia.   |    |
| 1.4.2.2   | Videokimografía, estroboscopia de alta velocidad y electroglotografía.                           |    |
| 1.4.3     | ANÁLISIS ACÚSTICO .....  | 48 |
| 1.4.3.1   | Análisis acústico perceptual.  |    |
| 1.4.3.2   | Análisis acústico digital.   |    |
| 1.4.3.2.1 | Estudio del espectro tonal.  |    |
| 1.4.3.2.2 | Estudio del espectro vocal. El espectrograma.  |    |
| 1.4.3.2.3 | Nuevas tendencias en el análisis acústico.   |    |
| 1.4.3.2.4 | Índices multivariantes de calidad de voz.  |    |
| 1.4.4     | TEST FONORESPIRATORIOS.....  | 64 |
| 1.4.5     | ENCUESTAS DE VALORACIÓN DE CALIDAD DE VIDA EN RELACIÓN A LA CALIDAD DE VOZ .....                 | 65 |
| 1.5       | EL CÁNCER GLÓTICO.   |    |
| 1.5.1     | INCIDENCIA Y FACTORES ETIOLÓGICOS .....  | 67 |
| 1.5.2     | CARCINOGENÉISIS .....  | 68 |
| 1.5.3     | MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA .....  | 69 |
| 1.5.4     | TRATAMIENTO .....  | 70 |
| 1.5.4.1   | Tratamiento quirúrgico.  |    |
| 1.5.4.2   | Tratamiento radioterápico.   |    |
| 1.5.4.3   | Tratamiento quimioterápico. Protocolos de conservación de órganos en el cáncer glótico avanzado. |    |
| 1.5.4.4   | Manejo de las adenopatías metastásicas.  |    |
| 1.5.4.5   | Estrategias de tratamientos según estadios clínicos.   |    |
| 1.5.5     | PRONÓSTICO .....   | 86 |
| 1.6       | CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER GLÓTICO INICIAL                                       |    |
| 1.6.1     | CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA RADIOTERAPIA EN LA CUERDA VOCAL.....                        | 87 |
| 1.6.2     | CONSECUENCIAS DE LA CORDECTOMÍA LÁSER EN LA CUERDA VOCAL ...                                     | 88 |
| 1.6.3     | ESTUDIOS COMPARATIVOS DEL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA VS CIRUGÍA .....                          | 89 |

|         |  |     |
|---------|--|-----|
| 1.7     | CANCER GLÓTICO INICIAL TRATADO CON RADIOTERAPIA RADICAL EXCLUSIVA. SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA.  |     |
| 1.7.1   | ESTUDIOS MAYORITARIAMENTE DE DISEÑO RETROSPECTIVO. ESTUDIOS PROSPECTIVOS: TAMAÑOS MUESTRALES PEQUEÑOS Y SEGUIMIENTOS A CORTO PLAZO ..... | 92  |
| 1.7.2   | VARIABILIDAD EN LA EXPLORACIÓN ACÚSTICA.....   | 93  |
| 1.7.3   | ESTUDIO DE LA TOXICIDAD POST-RADIOTERAPIA E INFLUENCIA EN LOS RESULTADOS FUNCIONALES FINALES Y EN LA CALIDAD DE VIDA.....                | 94  |
| 2       | HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.   |     |
| 2.1     | HIPÓTESIS DE TRABAJO.....  | 95  |
| 2.2     | OBJETIVO PRINCIPAL.....  | 95  |
| 2.3     | OBJETIVOS SECUNDARIOS .....  | 95  |
| 3       | MATERIAL Y MÉTODO.   |     |
| 3.1     | MUESTRA  |     |
| 3.1.1   | Criterios de inclusión .....   | 96  |
| 3.1.2   | Criterios de exclusión .....   | 97  |
| 3.2     | MÉTODO   |     |
| 3.2.1   | ANAMNESIS PARA VALORAR RIESGO DE TOXICIDAD .....   | 99  |
| 3.2.1.1 | Niveles de uso vocal.  |     |
| 3.2.1.2 | Hábitos tóxicos: tabaco y alcohol.   |     |
| 3.2.1.3 | Patologías concomitantes que influyen en la gravedad de la disfonía: enfermedad pulmonar obstructiva crónica y reflujo faringolaríngeo.  |     |
| 3.2.1.4 | Medida del diámetro cervical.  |     |
| 3.2.2   | ANAMNESIS DE CLÍNICA DE TOXICIDAD .....  | 102 |
| 3.2.3   | PROTOCOLO DE DESCRIPCIÓN DEL TUMOR .....   | 103 |
| 3.2.3.1 | Localización del tumor.  |     |
| 3.2.3.2 | Variedad histológica.  |     |
| 3.2.3.3 | Técnicas quirúrgicas para obtención de biopsias mediante microcirugía laríngea.  |     |
| 3.2.4   | ENCUESTAS DE CALIDAD DE VIDA (VHI) .....   | 104 |

|           |   |     |
|-----------|---|-----|
| 3.2.5     | PROTOCOLOS DE ANÁLISIS ACÚSTICO PERCEPTUAL Y DIGITAL .....                          | 105 |
| 3.2.5.1   | Protocolo de grabación de los archivos de voz.                                      |     |
| 3.2.5.2   | Protocolo perceptual (escala GIRBS).  |     |
| 3.2.5.3   | Protocolo instrumental:   |     |
| 3.2.5.3.1 | Medición de la intensidad durante el habla conversacional.                          |     |
| 3.2.5.3.2 | Análisis acústico digital (obtención del índice de calidad de voz AVQI y de la F0). |     |
| 3.2.6     | PROTOCOLOS DE TEST AERODINÁMICOS .....  | 111 |
| 3.2.7     | PROTOCOLOS DE VIDEOSTROBOSCOPIA .....   | 111 |
| 3.2.7.1   | Protocolo de descripción de la localización inicial del tumor.                      |     |
| 3.2.7.2   | Protocolo de descripción de fenómenos reactivos (hiperemia, edema o fibrosis).      |     |
| 3.2.7.3   | Protocolo de diagnóstico de ausencia de enfermedad o persistencia tumoral.          |     |
| 3.2.7.4   | Protocolo de valoración del patrón vibratorio de la onda mucosa.                    |     |
| 3.3       | PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO .....   | 114 |
| 4         | RESULTADOS.   |     |
| 4.1       | RESULTADOS DESCRIPTIVOS.....  | 118 |
| 4.2       | RRESULTADOS ACÚSTICOS PERCEPTUALES Y DIGITALES.....                                 | 121 |
| 4.3       | RESULTADOS AERODINÁMICOS .....  | 143 |
| 4.4       | RESULTADOS DE EXPLORACIÓN ENDOSCÓPICA.....  | 144 |
| 4.5       | RESULTADOS DE ENCUESTAS DE CALIDAD DE VIDA.....                                     | 148 |
| 4.6       | RESULTADOS DE TOXICIDAD .....   | 152 |
| 4.7       | RESULTADOS ONCOLÓGICOS .....  | 156 |
| 5         | DISCUSIÓN.  |     |
| 5.1       | SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA .....   | 163 |
| 5.2       | RESULTADOS DE CALIDAD DE VOZ.....   | 165 |
| 5.3       | RESULTADOS DE EXPLORACIÓN ENDOSCÓPICA .....   | 174 |
| 5.4       | RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA .....   | 176 |
| 5.5       | RESULTADOS DE TOXICIDAD .....   | 178 |

|     |                              |     |
|-----|------------------------------|-----|
| 5.6 | RESULTADOS ONCOLÓGICOS ..... | 182 |
| 6   | CONCLUSIONES .....           | 187 |
| 7   | ANEXO A: BIBLIOGRAFÍA .....  | 191 |
| 8   | ANEXO B: APÉNDICES.....      | 197 |



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ***INTRODUCCIÓN***

# 1. INTRODUCCIÓN

Este primer capítulo pretende introducir al lector al contexto teórico que abarca el tema de nuestro estudio.

De este modo, se hará una breve descripción de la embriología y anatomía laríngeas, para conocer los espacios que sirven, en unos casos de barrera, y en otros de lanzadera, de la progresión del cáncer de laringe. Para ello, se seguirá un orden lógico en el que se considerará a la laringe como un esqueleto laríngeo cartilaginoso, ensamblado gracias a articulaciones y ligamentos intercartilaginosos, con una serie de ligamentos que unen los cartílagos laríngeos entre sí (ligamentos intrínsecos) y a las estructuras adyacentes (ligamentos extrínsecos), que cuenta con músculos que se extienden de un cartílago laríngeo a otro (músculos intrínsecos), o bien de un cartílago laríngeo a un órgano vecino (músculos extrínsecos), que está tapizada por la mucosa laríngea, y que tiene una inervación, vascularización y drenaje linfático propios. Todos estos detalles anatómicos permitirán entender la disposición de la laringe en dos compartimentos o espacios principales: los espacios intralaríngeos superficiales y los profundos, de vital importancia, como decíamos al principio, en el pronóstico de los tumores de esta localización. Se dedicará una mayor atención a la estructura de la comisura anterior, por ser de especial interés en la evolución del cáncer glótico inicial, motivo de este trabajo.

A continuación se expondrán las teorías que explican la función fonatoria de la laringe, así como los conceptos de voz normal y patológica, para comprender los mecanismos que llevan a la instauración de la disfonía en el cáncer de cuerda vocal.

Posteriormente se describirán las distintas formas que tenemos de explorar y valorar la calidad de la voz, para una mejor comprensión de los conceptos teóricos del análisis acústico perceptual y digital. En este apartado se hará una actualización de las nuevas tendencias en el análisis acústico digital, por formar parte de la metodología empleada en este estudio. Por último se expondrán brevemente las distintas encuestas que permiten conocer el impacto que la patología vocal supone en la calidad de vida.

Los siguientes puntos versarán sobre los aspectos generales del cáncer de laringe. Se revisarán la incidencia, factores etiológicos, carcinogénesis,

manifestaciones clínicas más habituales, últimos avances diagnósticos, modalidades de tratamiento y pronóstico, según los estadíos y la localización tumoral.

Se dedicará un penúltimo apartado a comentar las controversias que existen, en la actualidad, sobre el tratamiento del cáncer glótico en los estadíos iniciales ( $T_1 - T_2 N_0 M_0$ ), analizando los estudios comparativos de tratamiento mediante cirugía vs radioterapia radical.

Por último, se hará una valoración de la situación actual de las líneas de investigación que están estudiando el problema del cáncer glótico inicial tratado con radioterapia radical exclusiva.

## 1.1 ANATOMÍA LARÍNGEA. BARRERAS ANATÓMICAS.

### 1.1.1 EMBRIOLOGÍA.

La laringe es un segmento diferenciado del aparato respiratorio, que une la faringe con la tráquea, como parte del sistema de conducción respiratoria. Es un órgano cuyas funciones son la fonación, respiración y deglución. Ocupa la parte media y anterior del cuello por delante de la faringe, por debajo de la lengua y el hueso hioides, y por encima de la tráquea. Su función es la protección de las vías respiratorias inferiores.

Desde el punto de vista ontogénico, deriva de la parte más craneal del esbozo respiratorio impar, que se aísla de la porción digestiva por un tabique frontal. Pronto, esta porción rodeada de mesénquima condensado, adquiere mayor volumen que el resto, por lo que puede delimitarse de la tráquea. Una característica importante es que entre el esófago y la tráquea se introduce una delgada capa de tejido conjuntivo (mesénquima) que los separa, mientras que a nivel de la laringe no se realizará este proceso, por lo que aquí la cara dorsal de la laringe formará al mismo tiempo la ventral del tubo digestivo, que a esta altura es la faringe. Por eso, es posible separar el esófago de la tráquea, pero no la laringe de la faringe, pues la pared es común para ambas<sup>2,3</sup>.

Ya en embriones humanos de 21 mm es posible distinguir: dos condensaciones dorsocraneales, que son los futuros aritenoides; dos aletas ventrolaterales, que representan el tiroides; y un asa interrumpida dorsalmente, o cricoides<sup>3</sup>. En la región ventrocraneal una ligera condensación representa la epiglotis, y por delante de ella se forma un surco acusado que la separa de la base o raíz lingual. Rápidamente, las dos alas del tiroides se fusionan ventralmente para originar un tiroides impar y medio, y el cricoides se transforma en un anillo completo, de tal forma que en el feto de 61 mm. el esqueleto laríngeo tiene una disposición muy parecida a la del adulto<sup>2,3</sup>.

Por fuera, rodeando a la laringe y faringe, una capa mesenquimal adquiere diferenciación muscular, constituyendo el llamado esfínter externo. Por dentro del tiroides, y rodeando solo a la laringe, se forma el esfínter interno. A partir de ellos se forman los músculos intrínsecos de la laringe. Del entoblasto se origina, por lo tanto, solo la luz o cavidad laríngea y su mucosa<sup>2,3</sup>.

El orificio por el cual la laringe se abre en la faringe es el *aditus laryngis*. Es notable el hecho de que, durante cierto período embrionario, se obtura esta comunicación por soldadura de sus paredes, y que sólo en el feto se restablece<sup>2</sup>.

La luz laríngea es al comienzo muy estrecha y casi virtual, pero al principio del período fetal se forman, en las partes laterales de su porción media, unas evaginaciones cada vez más profundas, que representan los ventrículos laríngeos. Al realizarse este proceso será posible distinguir en la luz o cavidad laríngea tres porciones superpuestas: una craneal, vestíbulo o *cavum laryngis superior*; uno medio o *cavum laryngis intermediun*, y otro caudal o *cavum laryngis inferior*<sup>3</sup>.

### 1.1.2 ANATOMÍA LARÍNGEA.

La laringe se encuentra ubicada en la parte anterior y media del cuello, delante de la faringe y de las vértebras cervicales C4, C5 y C6, detrás de la aponeurosis cervical media y los músculos infra-hioideos, debajo del hueso hioides, y arriba de la tráquea. En el adulto, su borde inferior llega hasta el borde inferior de la sexta vértebra cervical. Es ligeramente más elevada en el niño que en el adulto.

Su anatomía es sumamente compleja. Para simplificarla, la desglosaremos desde el punto de vista estructural en cinco apartados:

- a) Esqueleto laríngeo cartilaginoso.
- b) Articulaciones y ligamentos intercartilaginosos.
- c) Ligamentos que unen los cartílagos laríngeos entre sí (ligamentos intrínsecos) y a estructuras adyacentes (ligamentos extrínsecos).
- d) Músculos que se extienden de un cartílago laríngeo a otro (músculos intrínsecos), o bien de un cartílago laríngeo a un órgano vecino (músculos extrínsecos).
- e) Mucosa laríngea: epitelio, membrana fibroelástica y submucosa.
- f) Inervación, vascularización y drenaje linfático.

#### 1.1.2.1 EL ESQUELETO CARTILAGINOSO.

El esqueleto laríngeo está constituido por nueve cartílagos (*ilustración 1*). De éstos, tres son impares (*cricoides, tiroides y epiglótico*) y los restantes son pares (*aritenoides, corniculados o de Santorini y de Wrisberg o de Morgagni*). Con excepción del epiglótico, que está formado por cartílago elástico, todos los demás son de cartílago hialino y, en la edad adulta, suelen calcificarse. Todos están revestidos por pericondrio<sup>2,3</sup>.

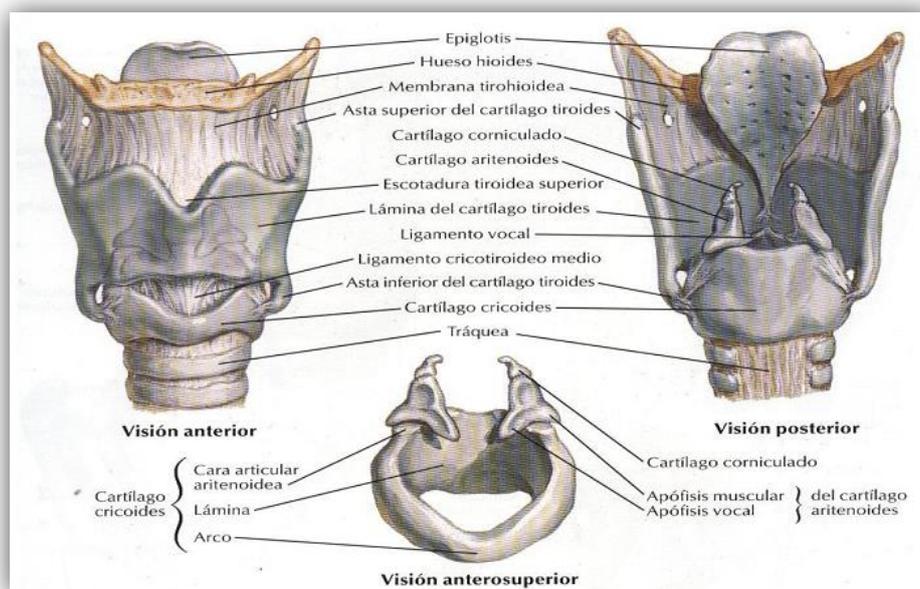


Ilustración 1. Cartílagos y ligamentos laríngeos. Tomado de la web: [lmoralesco.blogspot.com](http://lmoralesco.blogspot.com).

#### □ CARTÍLAGO CRICOIDES.

Tiene forma de anillo de sello con dos partes: el arco cricoideo y la placa cricoidea. El primero es anterior, y su altura aumenta de adelante hacia atrás. Por delante, presenta en la línea media el tubérculo cricoideo y, a los lados, la carilla articular tiroidea. El borde superior da inserción a la membrana cricotiroides y al músculo cricoaritenoso lateral, mientras que el borde inferior da inserción a la membrana cricotraqueal. La placa cricoidea es posterior y mide dos centímetros de altura. Su borde superior presenta, por fuera, una carilla articular elíptica, con forma de segmento de cilindro, para los cartílagos aritenoides. El borde inferior se continúa con el borde inferior del arco, y ambos prestan inserción a la membrana cricotraqueal<sup>4,5</sup>.

#### □ CARTÍLAGO TIROIDES.

Se ubica por arriba del arco cricoideo. Está formado por dos láminas cuadriláteras unidas por su borde anterior, formando un ángulo diedro abierto hacia atrás. Su cara anterior presenta, en la línea media, una elevación (la nuez de Adán) y, a los lados, una cresta oblicua en la que se insertan, por arriba, el músculo tirohioideo y, por abajo, el esternotiroideo, que cubren prácticamente todo el cartílago tiroides por delante<sup>4</sup>. La cara posterior presenta, en la línea media, el ángulo entrante del tiroides. El borde superior presenta la escotadura tiroidea superior, y da inserción a la membrana tirohioidea. El borde inferior presta

inserción a la membrana cricotiroidea. El borde posterior se prolonga hacia arriba, por el asta superior, unos quince mm de largo, dando en su vértice inserción al ligamento tirohioideo lateral; y por abajo, por el asta inferior, unos siete mm de largo, existiendo en su vértice una carilla articular para el arco cricoideo<sup>4,5</sup>.

#### □ CARTÍLAGO EPIGLÓTICO.

Se ubica en la parte anterosuperior de la laringe. Es una lámina de cartílago elástico ovalada, con una extremidad gruesa superior y otra fina inferior. Su cara posterior está cubierta por mucosa laríngea. Su cara anterior corresponde, de abajo arriba, al cartílago tiroides, membrana tirohioidea, hioides y base de la lengua (a través del espacio tirohioepiglótico) y, finalmente, la parte más superior de esta cara, está tapizada por mucosa vallecular. Su extremo inferior se une, por ligamentos, al ángulo entrante del tiroides<sup>4,5</sup>. El cartílago epiglótico presenta orificios que lo atraviesan de lado a lado, muy variables en cuanto a número y tamaño. Este detalle anatómico reviste gran importancia oncológica ya que ofrece a los tumores una vía potencial de extensión hacia el espacio tirohioepiglótico<sup>6</sup>.

#### □ CARTÍLAGOS ARITENOIDES.

Se ubican por encima de la placa cricoidea. Tienen forma de pirámide triangular de base inferior. Su cara interna es plana y lisa, y se encuentra tapizada por mucosa laríngea. Su cara posterior es cóncava y lisa, y presta inserción al músculo interaritenoso. Su cara anteroexterna presenta, por debajo, la fosita hemisférica, en relación con el extremo posterior de la cuerda vocal superior; mientras que, por debajo de dicha fosita, se inserta el músculo tiroaritenoso. Su base triangular presenta una carilla articular para el arco cricoideo, y tres ángulos: el anterior, donde está la apófisis vocal que da inserción al ligamento vocal inferior; el posterointerno; y el posteroexterno, donde está la apófisis muscular que presta inserción a los músculos cricoaritenosos posteriores y laterales. La carilla articular de la base es alargada y cóncava en dirección anteroposterior, con forma de segmento de cilindro<sup>4,5</sup>.

#### □ OTROS CARTÍLAGOS.

- *Los cartílagos corniculados o de Santorini*, que son dos pequeños nódulos cartilagosos ubicados en el vértice de los cartílagos aritenosos.
- *Los cartílagos de Wrisberg o de Morgagni*, dos minúsculos cartílagos de los repliegues aritenopiglóticos.

- *Los cartílagos sesamoideos anteriores* son mínimos nódulos cartilaginosos que están situados en el extremo anterior de los ligamentos tiroaritenoides inferiores<sup>2,5</sup>.

Los cartílagos de la laringe están unidos entre ellos por articulaciones, membranas y ligamentos. Los ligamentos pueden ser intrínsecos: uniendo cartílagos laríngeos entre ellos; y extrínsecos: los que unen la laringe a los órganos vecinos.

### **1.1.2.2. ARTICULACIONES Y MEMBRANAS DE LOS CARTÍLAGOS LARÍNGEOS.**

Las articulaciones intrínsecas de la laringe comprenden las articulaciones cricoaritenoides, cricotiroideas y aricomiculadas.

Una lámina de tejido conectivo fibroelástico proporciona el soporte a la capa epitelial interna de la laringe. Solo se encuentra interrumpida, o muy adelgazada, a nivel de los ventrículos. Actúa como soporte de la capa epitelial interna. A nivel supraglótico se denomina lámina cuadrangular, y como elástico o membrana cricovocal en la región glotosubglótica<sup>6</sup>.

#### □ ARTICULACIÓN CRICOARITENOIDEA.

Son articulaciones del tipo condíleas, bilaterales. Articulan la base del aritenoides con el borde superior del cricoides. La forma de la articulación es elíptica, con el eje mayor dirigido hacia delante y hacia fuera. La cápsula articular es delgada y laxa. Por fuera, está recubierta por fibras musculares, y está reforzada, por detrás y por dentro, por el sólido *ligamento capsular cricoaritenoides*<sup>2,4,5</sup>.

#### □ ARTICULACIONES CRICOTIROIDEAS.

También son bilaterales. Son articulaciones del tipo artrodesis. Estas dos superficies están unidas por una cápsula articular ancha, fibrosa y resistente, reforzada por tres ligamentos denominados por su situación: *cricotiroideo anterior, superior e inferior*<sup>2,4,5</sup>.

#### □ ARTICULACIONES ARICOMICULADAS.

Son anfiartrosis y sus caras articulares son convexas: una inferior, situada sobre el vértice del cartílago aritenoides; otra superior, sobre la base del cartílago

de Santorini. Estas caras articulares están unidas mediante un disco fibrocartilaginoso bicóncavo. En el adulto esta articulación desaparece como tal, fusionándose los dos cartílagos<sup>2,4,5</sup>.

□ **MEMBRANA ELÁSTICA DE LA LARINGE:** lámina cuadrangular y cono elástico.

Está constituida por una lámina fibroelástica que recorre la laringe en toda su extensión, por debajo del epitelio<sup>6,7</sup>.

Se la puede dividir en tres partes o pisos, que corresponden a la configuración interior de la laringe:

- a) En el *piso inferior* o subglótico, se caracteriza por la diferenciación y especialización que ha adquirido. A este nivel la membrana es gruesa, resistente, y muy rica en fibras elásticas. Está dispuesta en forma de cono, por lo que se le denomina *cono elástico* o *membrana cricovocal*. Por debajo, se inserta en el borde superior del arco cricoideo; por delante, en la línea media, llega al borde inferior del cartílago tiroides, donde forma el ligamento cricotiroides, muy resistente e inextensible. Por detrás, se inserta en la apófisis vocal del aritenoides. La membrana presenta un borde superior libre, que se extiende entre el aritenoides y el cartílago tiroides, formando el repliegue de la cuerda vocal verdadera<sup>6,7</sup>.
- b) En el *piso medio*, la membrana es muy delgada y se corresponde con los ventrículos de Morgagni. A este nivel toma, como los ventrículos, la forma de un divertículo<sup>6,7</sup>.
- c) En el *piso superior*, es una membrana muy poco definida, que recubre el vestíbulo laríngeo. En esta zona, recibe el nombre de *membrana cuadrangular*, por tener forma cuadrangular, más abierta anteriormente. Se inserta, por detrás, en el cuerpo y vértice del aritenoides y, por delante, en la porción inferior del borde externo de la epiglotis<sup>6,7</sup>. Presenta un borde libre inferior, que forma el repliegue vestibular (cuerda vocal falsa), y otro superior, que forma el repliegue aritenoepiglótico<sup>5</sup>.

### **1.1.2.3. LIGAMENTOS QUE UNEN LOS CARTÍLAGOS LARÍNGEOS ENTRE SÍ (LIGAMENTOS INTRÍNSECOS) Y A ESTRUCTURAS ADYACENTES (LIGAMENTOS EXTRÍNSECOS).**

#### **a) LIGAMENTOS INTRÍNSECOS:**

Entre los ligamentos intrínsecos están los capsulares (ligamentos cricoaritenoides y cricotiroideos, ya descritos) y los que unen elementos de la laringe entre sí (ligamentos cricocorniculado, tiroepiglótico, membrana cricotiroidea, ligamentos arítenoepiglóticos y tiroaritenoides superiores e inferiores)<sup>4,5</sup>.

##### □ LIGAMENTO CRICOCORNICULADO.

Es una banda fibrosa, plana, media y simétrica, con forma de "Y griega", que discurre entre la mucosa laríngea y el músculo ariaritenoso. Está situado en el espacio interaritenoso<sup>4,5</sup>.

Por abajo, se inserta en la hendidura media del borde superior de la lámina cricoidea. Hacia arriba, se bifurca en dos fascículos divergentes, uno derecho y otro izquierdo, que se van a fijar, respectivamente, en la cima de los cartílagos de Santorini.

El cartílago interaritenoso, cuando existe, se sitúa en la bifurcación de este ligamento. A veces, este ligamento no está bien individualizado<sup>2</sup>.

##### □ LIGAMENTO TIROEPIGLÓTICO

Pequeña lámina fibrosa, impar y media, de forma triangular, aplanada antero-posteriormente, más gruesa y más ancha por arriba que por abajo.

Se inserta en el polo inferior del cartílago epiglótico, conteniendo la cola de este cartílago en su interior. Termina en la cara interna del cartílago tiroideo, en la línea media, a nivel de la escotadura tiroidea, inmediatamente por encima de la inserción de los ligamentos tiro-aritenoides inferiores<sup>4,5</sup>.

Su borde externo se continúa con la membrana elástica de la laringe. Su cara anterior se apoya en el tejido celular graso del espacio pre-epiglótico. Su cara posterior está recubierta por la mucosa laríngea del vestíbulo, a la que está adherida íntimamente<sup>4,5</sup>.

##### □ MEMBRANA CRICOTIROIDEA.

Está situada justo en la línea media. Mide como un cm de alta. Está unida al borde inferior del cartílago tiroideo y al borde superior del arco cricoideo. Forma parte del cono elástico de la laringe<sup>6,7</sup>.

Esta membrana tiene una consistencia espesa, resistente y muy elástica. Su grosor y consistencia varían de su parte media a las partes laterales. En *su parte media*, es gruesa y presenta varios orificios vásculo-nerviosos. A este refuerzo ligamentoso central se le conoce como ligamento conoide o crico-tiroideo. Éste tiene una forma triangular, de base inferior, y está atravesado, de delante a atrás, por la arteria perforante intercrico-tiroidea de Broeckaert. En sus *partes laterales* es relativamente delgada y extensible, formando los ligamentos crico-tiroideos laterales. Sus bordes laterales se continúan, sin una línea de demarcación neta, con la porción supraglótica de la membrana elástica de la laringe<sup>6,7</sup>.

#### □ **LIGAMENTOS ARITENOPIGLÓTICOS.**

Forman parte del esqueleto elástico del vestíbulo laríngeo. Están situados en el interior de los repliegues aritenoepiglóticos. Tienen el aspecto de láminas fibroelásticas delgadas, incurvadas, de concavidad interna. Su forma es irregular y casi cuadrilátera.

Por delante, se insertan en los bordes laterales del cartílago epiglótico y del ligamento tiroepiglótico. Por detrás, se inserta en el borde interno y en la parte adyacente de la cara antero-externa de los cartílagos aritenoides. Por abajo, se fusionan con los ligamentos tiroaritenoides superiores. Por arriba, se corresponden con el borde libre de los repliegues aritenoepiglóticos<sup>4,5</sup>.

#### **b) LIGAMENTOS EXTRINSECOS:**

Son los que, junto con la musculatura, unen los cartílagos laríngeos a las estructuras vecinas (hueso hioides, lengua, faringe y tráquea). Los ligamentos extrínsecos son: la membrana cricotraqueal, membrana tirohioidea, membrana hioepiglótica, ligamentos glosopiglóticos y ligamentos faringopiglóticos.

#### □ **MEMBRANA TIROHIOIDEA.**

Es una lámina fibroelástica que se extiende desde el borde superior del cartílago tiroideo, al borde superior del cuerpo del hueso hioides, y borde interno de sus astas mayores. Mide tres centímetros de altura. Por delante, está separada del músculo tirohioideo y su aponeurosis, por la *bolsa serosa de Boyer*, mientras que, por detrás, corresponde al espacio tirohioepiglótico. En su borde más posterior, se engrosa y forma los *ligamentos tirohioideos*<sup>4,5</sup>.

□ **MEMBRANA HIOEPIGLÓTICA.**

Une la cara anterior de la epiglotis al borde superior del hioides. Constituye el techo del espacio tirohioepiglótico. Por arriba, corresponde a los *ligamentos glosopiglóticos medio y laterales*<sup>4,5</sup>.

□ **LIGAMENTOS GLOSOEPIGLÓTICOS MEDIO Y LATERALES.**

Estos ligamentos van de la epiglotis a la submucosa lingual. Elevan la mucosa vallecular y forman los repliegues mucosos glosopiglóticos medio y laterales<sup>5</sup>.

□ **LIGAMENTOS FARINGOEPIGLÓTICOS.**

Se extienden desde los bordes laterales de la epiglotis a la submucosa faríngea lateral, elevando la mucosa, para formar los repliegues faringoepiglóticos<sup>5</sup>.

□ **MEMBRANA CRICOTRAQUEAL.**

Une el borde inferior del cartílago cricoides al primer anillo traqueal<sup>5</sup>.

#### **1.1.2.4. MUSCULATURA INTRÍNSECA Y EXTRÍNSECA.**

La musculatura laríngea está formada por músculos que se extienden de un cartílago laríngeo a otro (músculos intrínsecos), o bien de un cartílago laríngeo a un órgano vecino (músculos extrínsecos).

##### **a) MUSCULATURA INTRÍNSECA.**

Estos músculos regulan la posición y tensión de los repliegues vocales y aritenopiglóticos y, en consecuencia, cambian la forma del flujo aéreo a través de la laringe al actuar tanto en la glotis, como en el vestíbulo laríngeo.

Durante la deglución ambas estructuras se abren, mientras que al toser o durante la fonación, solo lo hace la glotis.

Los músculos intrínsecos de la laringe pueden clasificarse, según su acción sobre las cuerdas vocales, en tres grupos:

- CONSTRICTORES DE LA GLOTIS: *m. cricoaritenoides laterales, tiroaritenoides inferiores y superiores, e interaritenoides.*
- TENSORES DE LA GLOTIS: *m. cricotiroideo.*
- DILATADORES DE LA GLOTIS: *m. cricoaritenoides posteriores.*

1er. GRUPO: ADUCTORES DE LAS CUERDAS VOCALES: M. CRICOARITENOIDEO LATERALES, M. TIROARITENOIDEOS E INTERARITENOIDEOS.

#### □ MÚSCULOS CRICOARITENOIDEOS LATERALES.

Tiene como origen la cara medial del cricoides y se inserta en la cara anterolateral del aritenoides. Cierra el espacio glótico al *aproximar las cuerdas vocales*<sup>1,4,5</sup> (ilustración 2).



Ilustración 2. Músculos cricoaritenoides laterales. Tomado de Atkinson ME, et al. *3D Anatomy for Speech Language Pathology*<sup>1</sup>.

#### □ MUSCULOS TIROARITENOIDEOS

Nacen en la cara posterior del cartílago tiroides, en un lugar adyacente a la inserción de la membrana cricovocal. Sus fibras se dirigen hacia atrás, hasta concluir en la apófisis vocal y en la porción adyacente del cuerpo del cartílago aritenoides (ilustración 3).

Desplazan al cartílago aritenoides hacia delante y relajan las cuerdas vocales<sup>1</sup>. Esquemáticamente, se dividen en dos capas: una capa interna, que ocupa el espesor de la cuerda vocal inferior (fascículo propio de la cuerda vocal), dándole rigidez y variando la tensión a lo largo de su longitud; y otra capa externa, que está formada por varios fascículos<sup>4,5</sup>. Son constrictores de la glotis (cierre de la glotis) y algunas fibras, descienden la epiglotis<sup>1,4,5</sup>.



Ilustración 3. Músculos tiroaritenoides. Tomado de Atkinson ME, et al. *3D Anatomy for Speech Language Pathology*<sup>1</sup>.

#### □ MÚSCULOS INTERARITENOIDEOS.

Constituidos por dos fascículos:

1. Fascículo aritenideo oblicuo, que une las partes superiores con las inferiores de los cartílagos aritenoides <sup>1,4,5</sup>.
2. Fascículo aritenideo transverso, que une por detrás las caras laterales de los cartílagos aritenoides (*ilustración 4*).

Su acción también implica el cierre glótico<sup>1,4,5</sup>. Algunas de sus fibras se prolongan hacia adelante y arriba, incluidas en el repliegue aritenoepiglótico, y forman el *músculo aritenoepiglótico*. Estas fibras

ayudan a cerrar el estrecho laríngeo y desempeñan un papel importante durante la deglución<sup>4</sup>.



Ilustración 3. Músculos interaritenoides. Tomado de Atkinson ME, et al. *3D Anatomy for Speech Language Pathology*<sup>1</sup>.

#### 2º. GRUPO: TENSORES Y ELONGADORES DE LA GLOTIS: M. CRICOTIROIDEO.

##### □ MÚSCULO CRICOTIROIDEO.

Se inserta en la cara anterolateral del cartílago cricoides y en el borde inferior del cartílago tiroides, incluyendo la porción adyacente del asta inferior (*ilustración 5*).

Este músculo sube el arco cricoideo, inclinando la lámina hacia atrás y, en consecuencia *aumenta la tensión y la longitud de las cuerdas vocales verdaderas* al llevarlas a la línea paramediana, por lo que aumenta el tono de la voz y estrecha la glotis<sup>1,4,5</sup>.



Ilustración 4. Músculo cricotiroideo. Tomado de Atkinson ME, et al. *3D Anatomy for Speech Language Pathology*<sup>1</sup>.

#### 3er. GRUPO: ABDUCTORES DE LAS CUERDAS VOCALES: M. CRICOARITENOIDEOS POSTERIORES.

#### □ MÚSCULO CRICOARITENOIDEO POSTERIOR.

Se origina en la superficie posterior de la lámina del cricoides. Las fibras pasan hacia arriba y afuera, para insertarse en el proceso muscular del cartílago aritenoides<sup>1,4,5</sup>. Es *abductor* de las cuerdas vocales (*ilustración 6*).



Ilustración 5. Músculo cricoaritenideo posterior. Tomado de Atkinson ME, et al. *3D Anatomy for Speech Language Pathology*<sup>1</sup>

#### b) MUSCULATURA EXTRÍNSECA.

Son músculos que estabilizan la laringe, encargados de mover el órgano en conjunto, principalmente en dirección craneal o caudal.

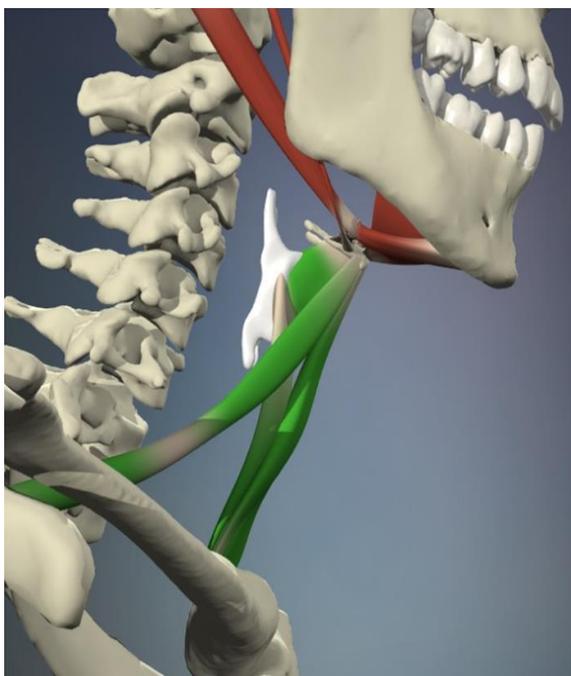


Ilustración 7. Musculatura extrínseca de la laringe<sup>1</sup>. En rojo: músculos suprahioideos; en verde: músculos infrahioideos.

Los músculos extrínsecos se originan a distancia de la laringe y se insertan en el cartílago tiroides, a nivel de la línea oblicua (*ilustración 7*).

Los más importantes son: el *esternotiroideo* y el *tirohioideo*. Ambos pertenecen a la musculatura recta del cuello.

También pueden considerarse como laríngeos otros músculos que, sin tener relaciones directas con la laringe, producen su ascenso al contraerse: *digástrico*, *estilohioideo* y *genihioideo*. Al llevar el hioides hacia arriba producen, indirectamente, el ascenso de la laringe. Lo mismo le sucede a los músculos de la faringe<sup>1,4,5</sup>.

El objeto principal de todos es incluir la laringe debajo de la base lingual durante la deglución, para evitar la entrada de alimentos a la vía respiratoria<sup>3</sup>.

### 1.1.2.5. MUCOSA LARÍNGEA.

La mucosa laríngea está formada por: el epitelio, la lámina basal y el tejido subyacente submucoso.

El epitelio, a nivel del *aditus laríngeo*, es plano y poliestratificado, como en la cavidad oral. Pronto, se hace de tipo respiratorio, cilíndrico pseudoestratificado, con cilios destinados a transportar las partículas inhaladas hacia la faringe. Este epitelio se apoya sobre la finísima lámina de tejido conjuntivo (*la ya descrita lámina basal*), que la separa del *tejido subyacente submucoso*<sup>2,3</sup>.

Además, cuenta con pequeñas glándulas mixtas, solo abundantes en el vestíbulo, en la parte de la mucosa que reviste los cartílagos corniculados y la fóvea triangular de los aritenoides<sup>3</sup>.

A nivel del vestíbulo laríngeo, el tejido submucoso es muy laxo entre las hojas de la mucosa del repliegue ariepiglótico. Esto hace que pueda infiltrarse rápidamente por exudados en caso de procesos inflamatorios, conduciendo al cierre del *aditus*, con el consiguiente riesgo de asfixia. Por ello, la denominación de edema de glotis es incorrecta ya que a este nivel el tejido submucoso es denso y no se deja distender. Se trata, por tanto, de un edema supraglótico<sup>3</sup>.

Sin embargo, en las zonas sometidas a tensiones físicas como el borde libre de la cuerda vocal, en las áreas próximas a las caras superior e inferior del pliegue vocal, en la epiglotis (cara lingual, borde superior y parte inferior de su cara laríngea) y en los repliegues aritenoepiglóticos, el epitelio pasa a ser malpighiano pavimentoso estratificado. Está constituido por células que sufren una progresiva diferenciación, desde las capas profundas hasta las superficiales. Están fijadas entre sí por uniones muy sólidas, que proporcionan a este epitelio una resistencia mecánica muy noble. En condiciones normales, este epitelio no está queratinizado<sup>3</sup>. Contrariamente a lo que sucede en el epitelio cilíndrico, el epitelio malpighiano del pliegue vocal, está separado del tejido subyacente (el ligamento vocal) por un espacio despegable, *el espacio de Reinke*. En el último punto, de este apartado de anatomía, se describirá más detalladamente la anatomía e histología del espacio glótico (*ver página 23*).

### 1.1.2.6. INERVACIÓN, VASCULARIZACIÓN Y DRENAJE LINFÁTICO.

#### a) INERVACIÓN.

La laringe recibe inervación de los nervios laríngeos recurrentes y de los laríngeos superiores derechos e izquierdos, ramas de los nervios vagos (*ilustración 8*).

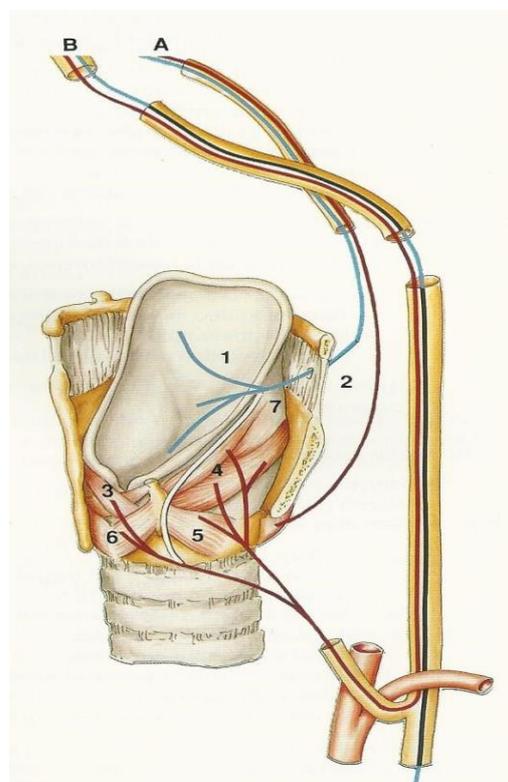
El nervio vago (Xp) nace en las células del ganglio petroso, luego atraviesa el agujero yugular (rasgado posterior) de la base del cráneo y llega al espacio retroestíleo. Desde aquí se extiende hasta debajo del diafragma, suministrando en su largo trayecto, ramas a todas las vísceras contenidas en el cuello, tórax y abdomen<sup>8</sup>.

A nivel cervical, se une a la arteria carótida interna y a la vena yugular interna, formando con ellas el paquete vasculonervioso principal del cuello<sup>5,8</sup>.

En su primer trayecto emite ramas meníngeas, faríngeas, intercarótideas, el nervio cardíaco superior, el nervio laríngeo superior, y el nervio laríngeo inferior o recurrente<sup>5,8</sup>.

*El nervio laríngeo superior*, se desprende de la parte inferior e interna del ganglio plexiforme. Atraviesa el espacio retroestíleo y desciende hacia la membrana tirohioidea, donde se bifurca en una rama laríngea externa (principalmente motora) y otra laríngea interna (sensitiva). El nervio laríngeo superior externo, baja sobre la superficie externa de la laringe e inerva al músculo cricotiroideo y aporta la sensibilidad a la mucosa subglótica. El nervio laríngeo interno, atraviesa la membrana tirohioidea y da inervación sensitiva a la mucosa de la epiglotis, base de la lengua y de la región supraglótica. Se anastomosa con un ramo recurrente para formar el asa de Galeno<sup>8</sup>.

*Los nervios laríngeos inferiores o recurrentes* (únicamente motores) tienen un origen diferente en los lados derecho e izquierdo: el Xp derecho emite el nervio recurrente derecho, en el momento en el que cruza la cara anterior de la subclavia,



**Ilustración 8. INERVACIÓN DE LA LARINGE.** A. Nervio laríngeo superior: 1. Inervación sensitiva. 2. Inervación motora. B. Nervio laríngeo inferior o recurrente. 3. M. interaritenoideo. 4. M. tiroaritenoideo. 5. M. cricoaritenoideo lateral. 6. M. cricoaritenoideo posterior. Tomado de *Avellada R. Series Monográficas pares craneales*<sup>8</sup>.

mientras que el Xp izquierdo entra en el tórax ,entre las arterias carótida izquierda y subclavia izquierda y, a la altura del arco aórtico, emite el nervio recurrente izquierdo<sup>8</sup>.

Los nervios laríngeos recurrentes suben, desde la base del cuello, en el surco entre la tráquea y el esófago. Discurren por detrás de la articulación cricotiroidea y entran en la laringe por detrás de la articulación cricotiroidea, emitiendo fibras motoras para todos los músculos intrínsecos de la laringe, salvo el músculo cricotiroideo<sup>8</sup>.

## **b) VASCULARIZACIÓN.**

La laringe recibe sangre de tres arterias principales: arteria laríngea superior, arteria laríngea inferior y arteria laríngea posterior. El drenaje venoso es satélite del arterial: vena laríngea superior, vena laríngea inferior y vena laríngea posterior.

### **□ ARTERIA LARÍNGEA SUPERIOR**

Es rama colateral de la tiroidea superior (rama de carótida externa). Atraviesa, junto con el nervio laríngeo superior, la membrana tirohioidea y se distribuye por mucosa y músculos de la supraglotis y del seno piriforme<sup>2,4,5</sup>.

### **□ ARTERIA LARÍNGEA ANTEROINFERIOR.**

También es rama de la tiroidea superior. Es satélite del nervio laríngeo externo. Atraviesa la membrana cricotiroidea y da ramas a la mucosa *subglótica*<sup>2,4,5</sup>.

### **□ ARTERIA LARÍNGEA POSTERIOINFERIOR.**

Rama de la tiroidea inferior (rama de la subclavia). Penetra bajo el músculo constrictor inferior de la faringe, junto con el nervio recurrente, y da ramos para los músculos y la mucosa de la parte posterior de la *laringe*<sup>2,4,5</sup>.

La lámina propia de la mucosa vocal está vascularizada gracias al aporte de tres arterias: la mayor parte de los vasos acceden a la mucosa por la comisura glótica anterior (procedentes de las arterias cricotiroideas y de la laríngea inferior) y por el extremo posterior del repliegue vocal (procedentes de la arteria laríngea superior); sólo algunos vasos entran en la mucosa procedentes directamente del músculo vocal (arterias cricotiroideas)<sup>9</sup>.

□ **VENAS LARÍNGEAS SUPERIOR E INFERIOR.**

Drenan a la vena tiroidea superior, luego al tronco tirolingofacial, y finalmente al sistema de la yugular interna<sup>2</sup>.

□ **VENA LARÍNGEA POSTERIOR.**

Drena a las venas tiroideas inferiores y, por lo tanto, van al sistema de la subclavia<sup>2</sup>.

### c) DRENAJE LINFÁTICO

Los linfáticos de la mucosa laríngea forman una red bien desarrollada en la submucosa, con excepción del borde libre de la cuerda vocal (*ilustración 9*). Este hecho es de suma importancia clínica, pues los tumores que comiencen a este nivel no originarán metástasis de inicio.

Esta disposición hace que se pueda distinguir en la laringe un territorio linfático supraglótico y otro infraglótico, que sólo comunican entre sí por la cara posterior de la laringe, es decir, por la submucosa de la faringe a nivel de la eminencia cricoidea<sup>2</sup>.

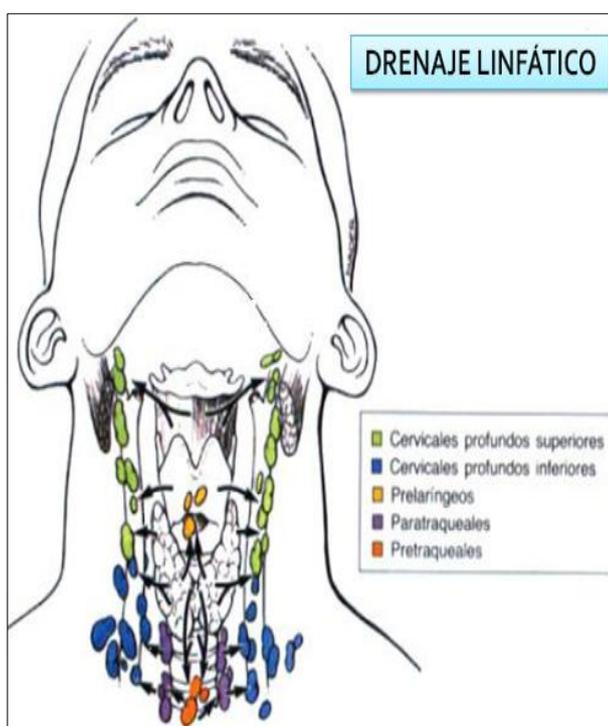


Ilustración 9. Drenaje linfático laríngeo. Tomado de la web [www.otorino.com](http://www.otorino.com)

*Los colectores linfáticos procedentes de la red supraglótica* forman a cada lado tres o cuatro colectores que, después de recoger la linfa de la submucosa supraglótica, atraviesan la membrana tirohioidea, siguiendo la arteria laríngea superior, para terminar unos, en el ganglio subdigástrico, y otros en los de la cadena yugular interna<sup>2,3</sup>.

*Los colectores linfáticos procedentes de la región subglótica* forman un pedículo anterior (impar y medio), y dos laterales. El pedículo anterior atraviesa la parte ventral de la membrana cricotiroidea. Desde aquí, unos se dirigen lateral y cranealmente, para terminar en los mismos ganglios de la cadena yugular, donde

terminaban los de la porción supraglótica, mientras que otros, interrumpiéndose o no en los nódulos interruptores prelaríngeos, alcanzan el ganglio más inferior de la cadena yugular, situado por detrás y debajo del omohioideo. El pedículo lateral lo forman varios colectores que atraviesan la membrana cricotraqueal para ir a la cadena recurrential<sup>2,3</sup>.

### **1.1.3 BARRERAS ANATÓMICAS. IMPORTANCIA DE LA COMISURA ANTERIOR EN EL CÁNCER GLÓTICO.**

La anatomía de la laringe presenta una disposición a modo de capas o compartimentos, que actúan como barreras frente a la diseminación del cáncer.

Podemos dividir la estructura laríngea en tres capas: una esquelética o externa, formada por los cartílagos, hueso hioides, las membranas y ligamentos que le dan soporte; una intermedia, constituida por la membrana fibroelástica y sus diferenciaciones en lámina cuadrangular y cono elástico; y una profunda, que es el epitelio laríngeo.

Estas capas delimitan una serie de espacios entre ellas que, según su localización, se dividen en superficiales (entre las capas esquelética y fibroelástica) y profundos (entre las capas fibroelástica y el epitelio)<sup>6,7</sup>.

#### **1.1.3.1. ESPACIOS INTRALARÍNGEOS SUPERFICIALES.**

Los espacios intralaríngeos incluyen: el supraglótico, de Reinke, subglótico y el cricoideo

##### **□ ESPACIO SUPRAGLÓTICO.**

Es el espacio submucoso localizado entre el epitelio que tapiza la supraglotis y la capa intermedia de tejido fibroelástico, cuyos límites son: a nivel craneal, el margen libre de la epiglotis; a nivel caudal, el ligamento ventricular; y a nivel posterolateral, el ligamento aritenoepiglótico.

El cartílago epiglótico presenta una serie de fenestraciones donde la capa fibroelástica queda interrumpida. Esta solución de continuidad puede ser la vía de diseminación hacia el espacio preepiglótico<sup>6,7</sup>.

#### □ ESPACIO DE REINKE.

Espacio virtual entre el epitelio a nivel de la glotis y el ligamento vocal. Sus límites craneal y caudal son las líneas arcuatas superior e inferior, que representan la transición entre el epitelio escamoso de la glotis y el respiratorio de la supra o subglotis. En base a la adhesión epitelial a nivel de la comisura anterior, podemos hablar de la existencia de espacios de Reinke independientes derecho e izquierdo<sup>6,7</sup>.

#### □ ESPACIO SUBGLÓTICO.

Localizado entre la mucosa y el cono elástico. Tiene como límite superior, el tendón de la comisura anterior; como límite inferior, el borde superior del cartílago cricoides<sup>6,7</sup>.

#### □ ESPACIO CRICOIDEO.

Región de tejido conjuntivo laxo situado entre el epitelio y el pericondrio interno del cartílago cricoides. A este nivel no existe representación de la capa fibroelástica intermedia, que finalizaría con el cono elástico insertado en el borde superior del cartílago cricoides. Algunos autores consideran este espacio incluido en el subglótico, dado que no existen elementos anatómicos que separen el compartimento submucoso de ambas regiones<sup>6,7</sup>.

### **1.1.3.2. ESPACIOS INTRALARÍNGEOS PROFUNDOS.**

Los espacios intralaríngeos profundos incluyen: el paraglótico y preepiglótico.

#### □ ESPACIO PARAGLÓTICO.

Este espacio se encuentra limitado: lateralmente, por el ala tiroidea; medialmente, por el cono elástico y la membrana cuadrangular; anteriormente, con el límite posterior del espacio preepiglótico; y posteriormente, por la mucosa del seno piriforme. El techo se continúa con el extremo lateral del espacio tirohioepiglótico; El suelo lo representa el punto en el que el cono elástico se fija a la membrana cricotiroidea<sup>6,7</sup>.

Los puntos de mayor debilidad de este espacio son tres:

a) *La mucosa del seno piriforme*, que forma su límite posterior. A esto se debe que los cánceres del seno piriforme rápidamente penetren en la pared laríngea a través del espacio paraglótico.

b) *El ventrículo laríngeo*: en esta zona no existe una barrera de tejido conjuntivo que limite externamente el ventrículo. Los tumores que aparecen en esta zona rápidamente invaden el espacio paraglótico causando la fijación de la cuerda vocal.

c) *Por delante y por arriba*, por su continuidad con los extremos laterales del espacio tirohioepiglótico. Por esta vía pueden llegar al espacio paraglótico los tumores supraglóticos<sup>6,7</sup>.

#### □ ESPACIO PREEPIGLÓTICO.

El espacio preepiglótico tiene forma de pirámide invertida, y contiene tejido areolar laxo y grasa. Los límites de dicho espacio son: cranealmente, el ligamento hioepiglótico o vallécula; ventralmente, la membrana tirohioidea y el ligamento tirohioideo; posteriormente, la cara anterior de la epiglotis y el ligamento tiroepiglótico.

El espacio preepiglótico se comunica con el paraglótico, con continuidad anatómica absoluta, en la parte más superior del límite posterolateral. En la parte más inferior, existe una barrera de tejido fibroso entre el cartílago tiroides y el músculo tiroaritenideo (ligamento tiroglótico), que separa ambos espacios, pudiendo evitar la diseminación de los tumores a este nivel<sup>6,7</sup>.

### **1.1.3.3. IMPORTANCIA DE LA COMISURA ANTERIOR EN EL CÁNCER GLÓTICO.**

A pesar de que han sido numerosos los estudios encaminados a la descripción anatómica de esta región y sus límites<sup>6,7,10-12</sup>, en la actualidad no existe una definición aceptada por todos los autores. Desde el punto de vista oncológico, la comisura anterior se comporta como un área indeterminada, donde confluyen las tres regiones anatómicas de la laringe (la supra, glotis y subglotis), en la que los tumores pueden diseminarse fácilmente, sin quedarse confinados en esta estructura.

En la práctica clínica, observamos que los tumores que macroscópicamente afectan a la comisura anterior, no se comportan de una forma homogénea, en cuanto a evolución clínica y pronóstico.

En 1943 Broyles describió, a nivel de la comisura anterior, una estructura ligamentosa que contaba con vasos sanguíneos y linfáticos, a la que denominó *tendón de la comisura anterior*. Este tendón se extiende desde el borde de la horquilla tiroidea hasta la inserción del ligamento vocal. Permite la inserción anterior de los ligamentos tiroepiglótico y tiroaritenoides superiores e inferiores, a la parte medial del cono elástico y a las fibras internas del músculo tiroaritenoides<sup>7</sup>. La ausencia de pericondrio interno y la frecuente osificación del cartílago tiroideo a este nivel, parecen ser los factores principales que favorecen la diseminación tumoral desde el plano glótico<sup>6,7,10-12</sup>.

Así, desde el punto de vista oncológico, es primordial diferenciar dentro de los tumores glóticos que implican la comisura anterior, dos grupos<sup>10,12</sup>:

1. Tumores de comisura anterior estrictamente glóticos, con movilidad conservada en ambas cuerdas, que no sobrepasan el tendón de la comisura anterior, ni invaden el esqueleto cartilaginoso.
2. Tumores infiltrantes o avanzados de comisura anterior, con extensión vertical a otros pisos laríngeos (preferentemente diseminación inferior a subglotis) que se comportan como verdaderos tumores "transglóticos anteriores". Estos tienen gran tendencia a invadir el cartílago, y a hacerse extralaríngeos.

Es por lo tanto, muy importante, hacer un diagnóstico inicial preciso de la extensión local en los tumores de comisura anterior, para el correcto estadiaje y planificación del tratamiento. La evaluación macroscópica, mediante laringoscopia indirecta o nasofibroscopia, nos orienta de la posibilidad de invasión del cartílago, en los casos en los que el tumor se extiende desde la comisura a la subglotis; sin embargo, es muy difícil diferenciar si existe o no invasión, cuando el tumor es estrictamente glótico. La estroboscopia descartará un tumor infiltrante de comisura, cuando la motilidad de la cuerda sea totalmente normal. Por último, es imprescindible la realización de un TAC previo a la decisión terapéutica. Tiene una alta especificidad (superior al 85 %), y la sensibilidad oscila entre el 93-97 %, según los autores<sup>10,12</sup>. El criterio de normalidad es la presencia de aire entre el cartílago y la inserción de las cuerdas. Los falsos positivos se producen en caso de edema de comisura anterior, o poca apertura de las cuerdas.

Estas técnicas nos permitirán diferenciar entre un tumor de comisura anterior inicial, (susceptible de tratamiento conservador), frente a un tumor infiltrante, con alto índice de progresión a transglótico, con exteriorización a través de la membrana cricotiroidea (el cual requiere ser tratado con técnicas radicales como la laringectomía total).

Una vez revisada la anatomía general de la laringe y los distintos compartimentos que se disponen en su estructura, haremos una descripción del piso medio de la laringe o glotis, para conocer, de forma más detallada, la histología y anatomía de la localización donde asientan los tumores motivo de este trabajo.

### 1.1.4 EL ESPACIO GLÓTICO.

El piso medio de la laringe o glotis, se define como el espacio limitado por la comisura anterior, las cuerdas vocales verdaderas, y la comisura posterior.

#### 1.1.4.1. ANATOMÍA DE LA GLOTIS.

En la descripción de la glotis laríngea se han de considerar varias estructuras:

las bandas ventriculares o falsas cuerdas, las cuerdas vocales verdaderas, el orificio glótico y los ventrículos laríngeos<sup>4,7</sup> (Ilustración 10).



Ilustración 10. Vestíbulo laríngeo. Imagen endoscópica.

#### □ BANDAS VENTRICULARES O FALSAS CUERDAS VOCALES.

Están situadas en el límite del vestíbulo laríngeo y de los ventrículos de Morgagni. Están constituidas por dos repliegues, más o menos relevantes, que hacia arriba se continúan con el pie de la epiglotis. Se extienden desde la parte superior del cartílago tiroideo a la parte inferior del rodete, que corresponde al cartílago de Morgagni (punto en el que se fijan sobre la cara anterior de los cartílagos aritenoides)<sup>4,7</sup>.

En las bandas ventriculares se consideran tres caras y un borde interno. La cara superior, oblicua hacia arriba y hacia afuera, mira hacia el vestíbulo laríngeo y se continúa con la pared lateral de éste; la cara inferior, menos ancha que la superior, forma el techo del ventrículo de Morgagni; la cara externa, o adherente,

es la que une la banda a la pared de la laringe; el borde interno es libre, redondeado, y mira a la hendidura glótica<sup>2-4</sup>.

Las dos bandas delimitan entre ellas un espacio retráctil, denominado *rima vestibulo*, que es intermedio entre el *aditus* y el ventrículo laríngeo<sup>2-4</sup>.

Constitucionalmente, están formadas por un repliegue de mucosa laríngea, conteniendo en su interior el ligamento tiroaritenoides superior, y una densa masa de glándulas submucosas<sup>2-4</sup>.

Las bandas no tienen función fonatoria como órgano vibrante, siendo su función accesoria, de tipo mecánico, para contribuir al cierre hermético o valvular de la laringe durante la deglución y las maniobras que requieran un aumento de presión intratorácica o abdominal (parto, defecación, etc)<sup>13</sup>.

#### □ CUERDAS VOCALES INFERIORES O VERDADERAS.

Las cuerdas vocales se originan a partir del ligamento tiroaritenoides inferior. Este ligamento discurre desde la cara ventral del cartílago aritenoides, hasta la cara dorsal del cartílago tiroideos. Sobre él se disponen, a modo de capas, el músculo vocal y la mucosa laríngea, constituyendo los repliegues membranosos de los repliegues vocales. Entre el músculo y la mucosa existe un espacio desplegable submucoso que es el denominado espacio de Reinke<sup>2-4,7</sup>.

Las cuerdas vocales tienen forma de prisma triangular, con tres caras y un borde libre. La cara superior, plana, casi horizontal, forma el suelo del ventrículo laríngeo; la cara inferior, oblicua hacia abajo y hacia fuera, se continua con la pared lateral del piso subglótico de la laringe; la cara externa o adherente, se corresponde con la capa externa del músculo tiroaritenoides. El borde libre interno es delgado y, en estado de reposo, entre los bordes de ambos repliegues se delimita un triángulo de base posterior y vértice anterior, que es lo que hemos denominado glotis<sup>2-4,7</sup>.

Su longitud es de 20-30 mm en el hombre y de 18-23 mm en la mujer. En el adulto están situadas: en el hombre, en un plano horizontal del cuello que pasa por el tercio superior del cuerpo de la 5ª vértebra cervical; en la mujer se ubican más altas, correspondiéndose con la cara inferior del cuerpo de la 4ª vértebra cervical<sup>2</sup>.

#### □ HENDIDURA GLOTICA.

Se conoce como glotis, o hendidura glótica, al espacio delimitado por el borde libre de ambas cuerdas vocales. Comunica el vestibulo laríngeo, o piso superior de la laringe, con la subglotis o piso inferior<sup>2</sup>.

Se pueden diferenciar en ella dos partes: una anterior, limitada por las cuerdas vocales, que es la glotis interligamentaria; otra posterior, limitada por las apófisis vocales de los cartílagos aritenoides, que es la glotis intercartilaginosa<sup>2</sup>.

a) *Glotis interligamentaria o glotis vocal.*

Tiene el aspecto de un triángulo isósceles, cuyo vértice se corresponde con el diedro tiroideo, y la base con una línea transversal que une la cima de las apófisis vocales.

La parte anterior de la glotis interligamentaria forma un ángulo muy agudo que es *la comisura anterior*.

b) *Glotis intercartilaginosa o respiratoria.*

Ocupa fundamentalmente el espacio intertiroideo. A los lados, está limitada por la cara interna de las apófisis vocales y, por detrás, por los músculos ariaritenoides. Estos elementos están tapizados por mucosa laríngea.

La pared posterior de la glotis intercartilaginosa constituye *la comisura posterior* o muro posterior de la glotis<sup>2</sup>.

□ **VENTRÍCULOS DE MORGAGNI O VENTRÍCULOS LARÍNGEOS.**

Los ventrículos laríngeos son divertículos de la cavidad laríngea desarrollados lateralmente entre los pliegues vestibulares y los vocales. Están enteramente tapizados por la mucosa. Tienen una forma triangular, pudiéndose diferenciar en cada uno de ellos tres paredes (inferior, superior y externa) y dos extremos (anterior y el posterior)<sup>2-4</sup>.

a) *Pared superior*: formada por la cara lateral del pliegue vestibular.

b) *Pared inferior*: formada por la cara superior del pliegue vocal.

c) *Pared externa*: que corresponde a la parte más delgada de la membrana fibroelástica laríngea y los fascículos del músculo tiroaritenoides.

c) *Extremo anterior*: está comprendido entre las inserciones tiroideas de las bandas ventriculares y las de las cuerdas vocales, fusionándose ambos lados. En algunos casos, ambos ventrículos pueden intercomunicarse por delante, bajo el pie de la epiglottis, a nivel de una pequeña fosita media denominada fosita central de Merkel. Cuando los ventrículos de ambos lados se fusionan no existe esta fosita media.

d) *Extremo posterior*: a este nivel, los ventrículos se separan de la línea media<sup>2-4</sup>.

#### □ APÓFISIS VOCALES DE LOS ARITENOIDES.

Las apófisis constituyen la parte posterior cartilaginosa de las cuerdas vocales. Están recubiertas solo de mucosa, lo que explica que se trate de una zona fácilmente traumatizable, dando lugar a las úlceras de contacto de Chevalier-Jackson, granulomas post-intubación, etc.

Nacen en la base de los aritenoides, en su unión con la cara externa y antero-externa, en dirección a la escotadura del cartílago tiroideos. En ellas se insertan los fascículos internos del músculo tiroaritenoides y la parte posterior del ligamento vocal<sup>2-4,7</sup>.

#### 1.1.4.2. HISTOLOGÍA DE LA CUERDA VOCAL.

Desde el punto de vista histológico, la cuerda vocal está formada estructuralmente por cinco capas: epitelio, lámina propia (superficial, intermedia y profunda) y músculo vocal. La composición de las mismas presenta un cambio gradual de rigidez desde la más flexible capa superficial, hasta la más rígida, que corresponde al músculo vocal. Esta diferencia de rigidez se traducirá, como veremos más adelante, en la capacidad mecánica y vibratoria de las cuerdas vocales<sup>14</sup> (ilustración 11).

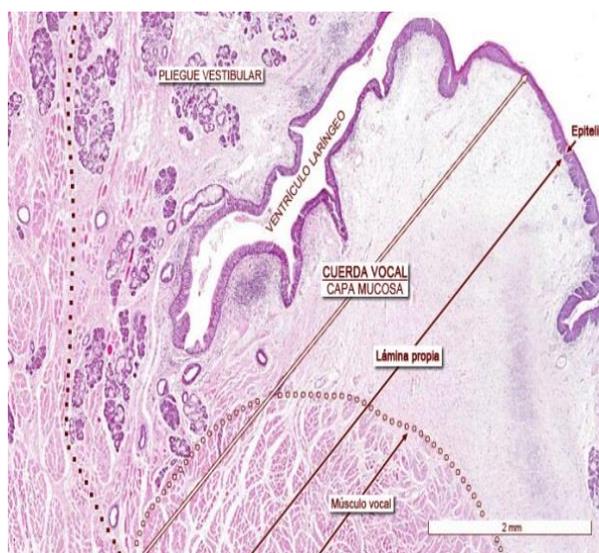


Ilustración 11. Histología del vestíbulo laríngeo. Tomado de [wzar.unizar.es](http://wzar.unizar.es)

Desde el punto de vista mecánico-funcional, fueron divididas por M. Hirano en 1975<sup>14</sup>, en tres unidades independientes denominadas: *cubierta*, *zona de transición* y *cuerpo del pliegue vocal* (ilustración 12), base anatómica de las teorías que explican actualmente la producción de la voz.

- *La cubierta*: constituida por el epitelio y la lámina propia superficial.
- *La zona de transición*: formada por lámina propia intermedia y profunda. Es la zona que corresponde al ligamento vocal.
- *El cuerpo*: formado por el músculo vocal. Constituye la estructura mecánica más rígida.

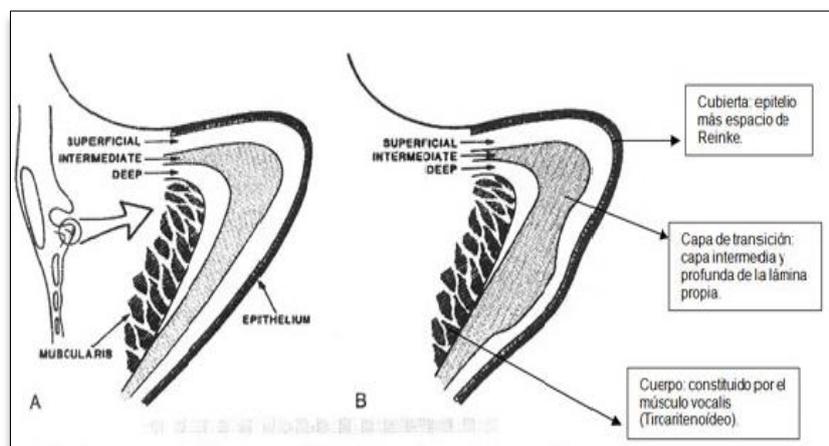


Ilustración 12. Histología de la cuerda vocal. Teoría cuerpo-cubierta (Hirano, 1975)<sup>14</sup>.

#### □ EPITELIO DE LAS CUERDAS VOCALES.

El epitelio que recubre el borde libre de las cuerdas vocales es plano poliestratificado y no queratinizado, de unas 50 micras de espesor. El resto de la cuerda vocal está cubierta por un epitelio de tipo respiratorio pseudoestratificado. El área de transición entre el epitelio cilíndrico pseudoestratificado de la región supraglótica, y el epitelio plano poliestratificado de la glotis, se denomina *línea arquata superior*. El área de transición entre el epitelio plano estratificado de la glotis, y el epitelio cilíndrico pseudoestratificado de la región subglótica, se denomina *línea arquata inferior*. Estas áreas de transición tienen una extensión variable, desde varias células hasta 1 ó 2 mm<sup>2,3</sup>.

El epitelio de la cuerda vocal está constituido por una *capa basal* de células pequeñas y de morfología cuboidal, cuyos núcleos son ricos en cromatina, con formas ovoides y dispuestas a la misma altura. El eje mayor es perpendicular a la membrana basal. Sólo se observan mitosis en esta capa basal. Las células de la *zona media* del epitelio son poliédricas, su eje mayor se dispone paralelo a la superficie, tienen un citoplasma eosinófilo y su núcleo es redondeado y más vesicular. Las células *más superficiales* son planas, y presentan un núcleo pequeño y denso<sup>2,3</sup>.

#### □ MEMBRANA BASAL

Entre el epitelio y la lámina propia de la cuerda vocal se extiende la membrana basal. La membrana basal actúa como un eje estructural que proporciona un soporte físico al epitelio y, entre otras funciones, asegura la correcta regeneración y polarización de las células epiteliales, funcionando como

una barrera semipermeable. Su composición le da una resistencia a la tensión, y al mismo tiempo la hace flexible para soportar estiramientos y retracciones<sup>2,3</sup>.

#### □ LÁMINA PROPIA.

La lámina propia está formada por un entramado, a modo de red, de fibras colágenas (fundamentalmente colágena de tipo III), fibras elásticas y sustancia fundamental. Presenta una celularidad variable, modificándose la cantidad de fibroblastos según el estrato considerado. En el corión de la lámina propia es donde se encuentran las estructuras vasculares y nerviosas de la cuerda vocal. Los vasos son de pequeño calibre y se disponen paralelamente al borde libre de la cuerda, existiendo pocos capilares perforantes desde el músculo vocal. Se divide en tres estratos diferentes, que se comportan de distinto modo, ante la vibración<sup>2,3</sup>. Estos estratos son:

- a) *Lámina Propia Superficial*: también denominado *espacio de Reinke*, es rico en fibras de colágeno y sustancia fundamental, pobre en fibroblastos.
- b) *Lámina Propia Intermedia*: rico en fibras elásticas y en fibroblastos. Las primeras están dispuestas paralelas al eje longitudinal de la cuerda vocal.
- c) *Lámina Propia Profunda*: rico en fibras colágenas y fibroblastos. Las primeras están dispuestas paralelas al eje longitudinal de la cuerda vocal.

Los estratos medio y profundo se consideran como una unidad funcional y constituyen el ya descrito *ligamento vocal*, que consiste básicamente en una condensación del cono elástico. En ambos extremos del ligamento vocal se encuentran la *mácula flava anterior* y la *macula flava posterior*, engrosamientos ovoides del estroma de 1 x 1,5 mm aproximadamente ricos en fibroblastos y fibras elásticas. El espacio de Reinke se distingue sólo en la porción de la cuerda vocal comprendida entre ambas maculas flavas.

Las maculas flavas desarrollan dos funciones principales: desde el punto de vista mecánico, actúan como áreas de rigidez de la cuerda vocal; desde el punto de vista funcional, controlan la síntesis de los componentes fibrosos del ligamento vocal. La mácula flava anterior se continúa, posteriormente, con una zona de transición más rígida, que la une a la apófisis vocal del cartílago aritenoides<sup>2,3</sup>.

#### □ MÚSCULO VOCAL

Constituye la estructura mecánica más rígida. Se corresponde con las fibras del músculo tiroaritenideo inferior.

## 1.2 FISIOLÓGÍA LARÍNGEA.

La laringe tiene tres funciones principales que son: la respiratoria, la esfinteriana (deglución) y la fonatoria.

Junto a ellas, también participa en los mecanismos relacionados con la tos y ciertos reflejos cardiovasculares.

En primer lugar describiremos someramente las funciones esfinteriana y respiratoria. A continuación se detallará, más en profundidad, la función fonatoria, dividiéndola en tres apartados que corresponden a las tres áreas anatómicas que participan de esta función: el tracto infraglótico, la glotis laríngea y las cavidades supraglóticas o resonadoras.

### 1.2.1 FUNCIONES ESFINTERIANA Y RESPIRATORIA.

#### 1.2.1.1. FUNCIÓN ESFINTERIANA.

La función esfinteriana es la más primitiva. La laringe no es un esfínter clásico que se abre solo cuando precisa dejar el paso libre, sino que su estado natural es el de estar abierto, y solo se cierra en determinadas circunstancias que lo requieren.

La función esfinteriana tiene una finalidad principal, que es impedir el paso del bolo alimenticio o de cualquier otro cuerpo extraño a la vía respiratoria, pero además permite que se lleve a cabo el reflejo tusígeno y que se aumente la prensa abdominal, en situaciones que así lo requieren, como en la defecación, parto, etc<sup>2,3</sup>.

*El paso del bolo alimenticio* hacia los senos piriformes se realiza gracias al cierre completo de la apertura glótica. Esta función la realiza a tres niveles: repliegues ari-epiglóticos, bandas ventriculares y cuerdas vocales. Se lleva a cabo en varias etapas:

1. Inhibición refleja de la respiración vehiculizada por los pares craneales IXp y Xp.
2. A continuación, se cierra el esfínter glótico aproximándose los pliegues vocales y, posteriormente, las bandas ventriculares impactan contra la base de la epiglotis.
3. Casi de forma simultánea, a través de mecanismos pasivos, y por la contracción de la musculatura ariepiglótica, la epiglotis se horizontaliza y se aplica contra la lengua. La contracción de los repliegues ariepiglóticos sellarán definitivamente el vestíbulo laríngeo<sup>2,3,15</sup>.

Cuando *el reflejo tusígeno* se pone en marcha, se produce un aumento muy importante de la presión subglótica, gracias al cierre hermético de las bandas ventriculares (las cuerdas vocales participan en menor medida), hasta un umbral en el que la glotis se abre repentina y ampliamente, generando una corriente de aire cuya velocidad puede alcanzar hasta 10 l/s<sup>2,3</sup>.

Este aumento de la presión subglótica conduce, igualmente, a un *incremento en la presión abdominal*, indispensable para maniobras como la defecación, el parto o el vómito<sup>2,3</sup>.

### **1.2.1.2 FUNCIÓN RESPIRATORIA.**

La laringe ejerce una función valvular sobre el flujo aéreo, al cambiar su diámetro durante la respiración, controlando el flujo aéreo.

Durante la respiración normal, la musculatura laríngea prácticamente no tiene participación, a excepción del cricotiroido que mantiene cierta tensión en las cuerdas vocales, para evitar que éstas oscilen durante el ciclo respiratorio. En casos de respiración forzada, el cricoaritenoido posterior ampliará el espacio glótico, incluso antes de que actúe el frénico a nivel diafragmático<sup>2,3</sup>.

Estos cambios en la resistencia aérea se producen como respuesta a la presión aérea negativa y los cambios en las concentraciones de gases en sangre<sup>15</sup>.

### **1.2.2 FUNCIÓN FONATORIA.**

La función fonatoria es la más importante y evolucionada de la laringe humana. A nivel de la glotis se realiza la conversión de la energía cinética de la corriente de aire espirada desde los pulmones, en energía ondulatoria propia de los sonidos. Posteriormente, en las cavidades supraglóticas o resonadoras, adquirirá los matices que le permitirá tener los distintos timbres de una persona a otra<sup>15,16</sup>.

#### **1.2.2.1. TRACTO INFRAGLÓTICO.**

El tracto infraglótico tiene como principal misión generar energía aerodinámica en forma de corriente aérea. La voz es considerada una espiración sonora y activa llamada "soplo fonatorio"<sup>13</sup>.

Inicialmente, se produce una inspiración que resulta de la acción conjunta del diafragma y los intercostales internos (parece que el diafragma solo interviene en la inspiración cuando no hablamos, puesto que la inspiración al hablar es rápida y breve, y esta acción se lleva a cabo por los intercostales internos). Esto condiciona que se eleven las costillas y aumente el volumen de la caja torácica, pasando el aire desde el exterior, a través de la glotis hasta los pulmones<sup>15,16</sup>.

Esta inspiración, después de llevarse a cabo el intercambio gaseoso, se seguirá de la espiración del aire inhalado, gracias a la relajación y distensión del diafragma y a la elasticidad de los pulmones y tejidos pleurales. Para ajustar el aire espirado a la elocución que se tenga planteada, los intercostales internos actúan acelerando la espiración, y los externos, retrasándola<sup>15,16</sup>.

### **1.2.2.2. TRACTO GLÓTICO: DINÁMICA VOCAL.**

En condiciones de relajación laríngea, la glotis permanece abierta, permitiendo el libre flujo de aire. Cuando nos disponemos a hablar, se crean en la glotis unos condicionantes especiales que harán que el aire expelido de los pulmones haga vibrar el borde libre de las cuerdas vocales y se emita, como decíamos anteriormente, una espiración modificada denominada sonido glótico<sup>15,16</sup>.

Desde los primeros estudios de *Johann Müller* en 1837, son muchas las teorías que han intentado explicar la dinámica vocal. Este autor, estudiando preparaciones de laringes de cadáveres, llegó a las siguientes conclusiones:

1. Las cuerdas vocales aducidas vibran al paso del aire, produciendo el sonido denominado voz.
2. La ausencia en la preparación anatómica de epiglotis y bandas ventriculares reduce el volumen del sonido emitido.
3. El tono asciende cuando aumenta la tensión de las cuerdas vocales.
4. Cuando se mantiene la tensión de las cuerdas vocales, un aumento de la presión del aire significa un ascenso del tono equivalente a una quinta.

Las investigaciones de *Müller* dieron lugar, en 1894, a la emisión de la *teoría mioelástica de la fonación*: “*existe una fuente generadora de sonido o fuente de excitación glótica, que al atravesar las estructuras supraglóticas, actúan de resonadores, antes de alcanzar el aire atmosférico y hacerse audible, confiriéndole nuevos matices al sonido original, al actuar de filtro*”. Actualmente esta teoría se conoce con el nombre de *teoría fuente-filtro*.

En 1953, *Husson* introducía su *teoría neurocronáxica*, que intentaba explicar la emisión vocal como resultado de contracciones periódicas del músculo

tiroaritenoides. Pronto, esta teoría fue rechazada, ya que carecía de fundamento, como se demostró en experimentos con laringes de cadáver.

Casi un siglo después, *Van der Berg* propone en 1958, la *teoría mioelástica aerodinámica*, posteriormente matizada por *Perelló*, en 1962 (*Teoría Mucoondulatoria*). En el último tercio de este siglo se ha ido perfeccionando el conocimiento de la función laríngea y su concepción como oscilador gracias fundamentalmente al *modelo cubierta-cuerpo* elaborado por *Hirano*<sup>14</sup> sobre la base de las propiedades biomecánicas del repliegue vocal.

La teoría óscilo-impedancial de *Dejonckere*<sup>17</sup> así como los modelos matemáticos empleados por *Titze*<sup>18,19</sup> para estudiar los fenómenos lineales (de ondulación periódica) y los fenómenos no lineales (caóticos) generados en los repliegues vocales por acción del flujo aéreo transglótico, constituyen las innovaciones más definitivas y recientes sobre las que actualmente se desarrolla la investigación de la emisión vocal.

#### □ TEORÍA MIOELÁSTICA-AERODINÁMICA.

Cuando nos disponemos a emitir un sonido, los músculos cricoaritenoides lateral, tiroaritenoides inferior y el interaritenoides aproximan las cuerdas vocales a la línea media, cerrando el espacio glótico. Esto genera un aumento de la presión subglótica importante al impedir la salida del aire procedente de los pulmones. Esta presión positiva, junto con la elasticidad de los pliegues vocales tensos y en aducción, dan lugar a una breve apertura de la glotis, que permite el paso de una pequeña y rápida cantidad de aire. Esto provoca un descenso de la presión del aire en las paredes laríngeas, que ocasiona un mecanismo de succión o de retroaspiración de la mucosa del borde libre de la cuerda vocal<sup>20</sup>. Este es el denominado **efecto Bernoulli**: "*cuando un fluido (líquido o gas) aumenta su velocidad al paso por un estrechamiento, ocasiona una disminución de la presión*". Las cuerdas vocales vuelven a su posición en aducción empezando por su porción más caudal, y al igual que una cremallera, se van cerrando en el eje vertical. Cuando el cierre glótico es completo, nuevamente aumenta la presión subglótica, iniciándose de nuevo el ciclo por el extremo más craneal de la cuerda<sup>15,16</sup>.

Esta serie de aperturas y cierres alternados de las cuerdas vocales, gracias a un equilibrio entre las fuerzas ejercidas entre los músculos intrínsecos de la laringe, y la fuerza ejercida por la presión de aire al ser espirado desde los pulmones, es lo que permite la fonación<sup>21</sup> (*ilustración 13*).

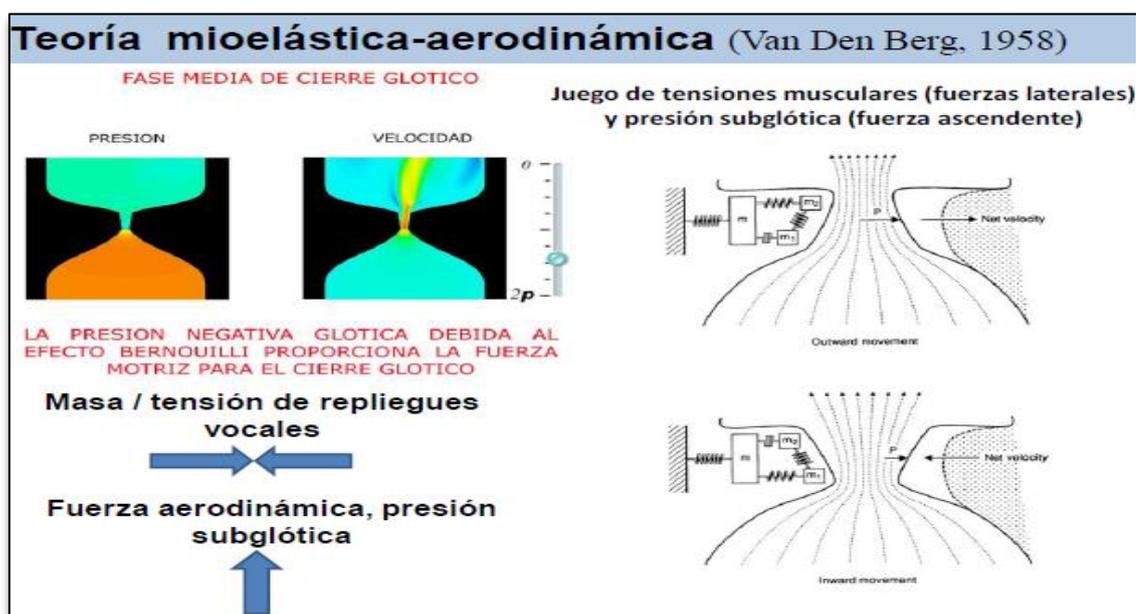


Ilustración 13. Teoría mioelástica- aerodinámica. Tomado de Bermúdez de Alvear R, Ponencia Oficial del XXV Congreso de la SORLA ,2013<sup>21</sup>.

#### □ TEORÍA DE CUERPO-CUBIERTA

La aportación fundamental a la dinámica vocal la hizo Hirano en 1975<sup>14</sup>, al emitir *la teoría cuerpo-cubierta* (ilustración 14).

Apoyando la teoría mioelástica-aerodinámica, considera la cuerda vocal como una estructura formada por dos masas de propiedades mecánicas diferentes e independientes: el cuerpo o estructura rígida (constituido por el músculo y el ligamento vocal) y la cubierta o estructura elástica (formado por el epitelio y la cubierta superficial de la lámina propia).

Las propiedades elásticas de ambas capas o masas están reguladas, tanto activa como pasivamente, en función de las necesidades del tono y la intensidad de la producción vocal. Los músculos intrínsecos laríngeos participan, en este sentido, alargando y elevando o deprimiendo las cuerdas vocales, condicionando de forma indirecta el grosor de la cubierta. Este hecho, junto con la capacidad de la cubierta de deslizarse sobre el plano adyacente, y presentar una ondulación que se superpone al movimiento vibratorio del músculo y el ligamento vocal, son las bases de la Teoría propuesta por Hirano<sup>15,16</sup>.



Ilustración 14. Teoría cuerpo-cubierta. . Tomado de Bermúdez de Alvear R, Ponencia Oficial del XXV Congreso de la SORLA ,2013<sup>21</sup>.

En resumen, *para que se produzca la emisión de un sonido glotal es necesario:*

1. Que la presión del aire sea suficientemente fuerte, como para separar las cuerdas vocales.
2. Que las cuerdas vocales estén en adducción.
3. Que el cuerpo muscular tenga capacidad elástica apropiada para contraerse correctamente.
4. Que la cubierta mucosa sea suficientemente laxa, húmeda y libre de fijación al plano medio, con el fin de que sea capaz de vibrar y desplazarse por una mínima presión negativa<sup>13</sup>.

La alteración de cualquiera de estas circunstancias puede afectar a la dinámica de la cuerda vocal, generando alteraciones de la voz, *siendo la fijación de la cubierta al cuerpo muscular el condicionante con más peso para que se desarrolle una disfonía.*

### **1.2.2.3. EL TRACTO RESONADOR. ESPECTROS TONAL Y VOCAL.**

Las ondas sonoras complejas presentes en los sonidos del habla son el resultado de la vibración de los repliegues vocales y el efecto del filtrado que se produce en las cavidades supraglóticas, que actúan como cavidades resonadoras.

#### □ ESPECTRO TONAL o GLÓTICO.

A nivel de la glotis, el sonido se produce, como hemos comentado en el apartado anterior, por el paso continuo de aire a través de la laringe cerrada gracias a:

- El juego de presiones del aérea subglótica, que pujan hacia arriba.
- La tensión muscular laríngea, que puja mediamente, cerrando la glotis.
- La elasticidad de la mucosa laríngea, que hace que ésta vibre, es decir, se retraiga lateralmente y a continuación vuelva al centro<sup>13</sup>.

La presión subglótica provoca un movimiento ondulatorio en la mucosa. Esta onda mucosa segmenta el flujo espiratorio a una determinada frecuencia fundamental (F0). Tiene una frecuencia (nº de ciclos apertura-cierre/segundo) y una amplitud (grado de excursión lateral). De este modo, se produce un sonido periódico que se le llama *espectro glótico o espectro tonal, el cual está formado por una F0 y unas frecuencias parciales*<sup>13,15,16</sup>.

Este espectro tonal se genera durante la fase cerrada del ciclo glótico. Durante una buena vibración glótica se generan muchos armónicos (sonidos periódicos), y una pequeña cantidad de ruidos glóticos (aperiódicos, sin una frecuencia estable). Cuanto mejor sea el cierre medial de los repliegues laríngeos, mayor será la calidad del espectro glótico, al generarse mayor número de armónicos. El armónico más grave y sonoro se denomina frecuencia fundamental (F0). Los otros armónicos que son generados en glotis son tonos parciales de F0, es decir, son múltiplos exactos de F0, más agudos y menos sonoros (H1, H2, H3, H4, H5, H6, etc.)<sup>13,15,16</sup>.

Cuando hay disfonía, aparece un exceso de ruidos glóticos (exceso de perturbaciones vibratorias y escapes aéreos). A medida que aumenta la severidad de la disfonía, aumenta la proporción de ruidos, que pueden llegar a predominar por encima del espectro tonal<sup>13,15,16</sup>.

*Así el espectro glótico o tonal es los sonidos formados por los armónicos y los ruidos que son generados al vibrar la mucosa laríngea y cortar el flujo aéreo*<sup>22</sup>.

#### □ ESPECTRO VOCAL.

Después de ser emitido, el espectro tonal viaja a lo largo del tracto vocal supraglótico, donde es modificado y enriquecido, dando lugar a un sonido distinto: *el espectro vocal*<sup>13</sup>.

Anatómicamente hay cuatro cavidades resonadoras (supraglotis, faringe, boca y fosas nasales). A efectos prácticos, y para los sonidos vocálicos castellanos, se pueden simplificar en dos cavidades y tres estrechamientos.

Las cavidades son: la faringolaríngea y la oral; los estrechamientos: el nivel glótico, la base de la lengua y la estructura labio-mandibular. Según el diámetro y longitud que adopte cada tramo, éste adquirirá una frecuencia natural de vibración o resonancia propia. Los armónicos del espectro glótico que tengan una frecuencia y una longitud de onda cercana a dicha resonancia, serán amplificados en dicho segmento o cavidad, los demás serán amortiguados o filtrados<sup>13</sup>.

*Así el espectro vocal estará constituido por los armónicos y ruidos del espectro tonal, pero una vez que han sido modificados en el tracto vocal<sup>22</sup>.*

Los armónicos que sean más amplificados formarán concentraciones de energía acústica denominadas **formantes**. Existen tres formantes bien definidos: F1, F2 y F3.

Cada cavidad de resonancia tiene su frecuencia de resonancia propia y por tanto su formante propio. Las frecuencias de los formantes F1 y F2 diferencian entre sí a las vocales, les dan a cada una su timbre propio. Estos dos formantes dependen de la posición de laringe y órganos articuladores: el primero o F1, depende de la forma que adopte el tramo entre la glotis y la elevación del dorso lingual; el segundo o F2, se genera en la cavidad que queda entre la elevación del dorso lingual y la apertura labial. De este modo, las vocales generadas en el tracto glótico tendrán aproximadamente la misma frecuencia fundamental (el tono laríngeo del que se parte es idéntico), y será la frecuencia que adopten al ser amplificadas en cada tracto vocal, las que les confieran un formante característico que las diferencie entre ellas<sup>22</sup>.

El tercer formante o F3, es parecido para todas las vocales, porque no depende exclusivamente de ningún tramo específico, sino de la forma global del tracto vocal. La región del vestíbulo suraglottico influye mucho en F3, pero esta cavidad depende a su vez de las otras cavidades resonadoras. La función de F3, consiste en darle proyección a la voz, así como su tono emocional y su belleza acústica<sup>13,15,16</sup>.

Finalmente, los órganos orofaciales, cuyos movimientos tienen una función primaria de tipo digestivo (masticación, deglución), utilizan su musculatura para modificar la forma de las cavidades faríngea y bucal, integrándose así, dentro del sistema fonatorio, para cumplir la tarea de vocalización, esto es, la producción de los fonemas vocálicos según las variaciones posturales de mandíbula, labios, lengua y velo<sup>13,21</sup>.

## 1.3 LA VOZ NORMAL Y PATOLÓGICA

### 1.3.1 CONCEPTO DE VOZ NORMAL.

No existe un concepto de voz normal con unos criterios objetivos absolutos. El umbral para catalogar una voz como normal o patológica dependerá: del patrón cultural, la educación, el medio ambiente circundante y el desarrollo vocal del oyente. Según Aronson<sup>15</sup> *“hay una alteración de la voz cuando difiere de las voces de otras personas del mismo sexo, similar edad y grupo cultural en timbre, tono, volumen, flexibilidad y dicción”*.

De forma general, se define como voz normal aquella en la que:

- **El timbre** es agradable: la voz tiene sonoridad y hay ausencia de ruido.
- **El tono** es el adecuado a la edad y al género del individuo.
- **El volumen** es apropiado: ni tan débil que no pueda oírse en un ambiente sonoro normal, ni tan alto que llame negativamente la atención.
- **La flexibilidad** es adecuada: variaciones en el tono y el volumen que permiten expresar sentimientos y emociones mediante inflexiones prosódicas<sup>13,15</sup>.

#### □ TIMBRE.

*El timbre vocal* es uno de los parámetros más difíciles de evaluar. Queda definido por la transformación que sufre el sonido laríngeo o glotal, al pasar las cavidades de resonancia. Nos permite diferenciar dos sonidos de la misma frecuencia e intensidad. Es una cualidad perceptual y no tiene unidades. Se puede cuantificar de forma subjetiva, mediante la escala GIBBAS, o de forma objetiva, mediante el espectrograma<sup>13</sup> (*ver abordaje clínico de las disfonías, página 43*).

La voz humana es capaz de producir un amplio rango de frecuencias e intensidades que, perceptualmente, son reconocidas como el tono y el volumen respectivamente.

#### □ TONO.

La frecuencia fundamental (F0) produce una sensación auditiva denominada *tono*. La F0 se puede calcular mediante los programas de análisis acústicos habituales, pero el tono se puntúa de forma perceptual. Frecuencia o tono son variables según la edad, el género, la talla y la raza. Estudios realizados en nuestra población<sup>13</sup>, dan como F0 adecuada para personas de raza blanca, talla normal y edad media:

- Hombre:  $117 \pm 30$  Hz (aproximadamente  $\pm 2$  notas, en la octava 1ª).
- Mujer:  $217 \pm 35$  Hz (aproximadamente  $\pm 2$  notas, en la octava 2ª)

Si la diferencia es mayor de dos notas, la F0 suele ser inadecuada para esa persona.

#### □ VOLUMEN.

El volumen es un parámetro subjetivo, que perceptualmente asocia la sensación de tono y de intensidad<sup>13,22</sup>.

Varía, principalmente, según el flujo de aire espiratorio. También depende de la velocidad con que se interrumpa este flujo aéreo en la glotis y de la amplificación que genere el tracto vocal, ya que a mayor velocidad con que se corte dicho flujo, mayor amplificación se consigue en el tracto vocal. Si hay hiato glótico el volumen disminuye<sup>16,22</sup>.

En el contexto clínico, el volumen se mide con un sonómetro, generalmente a 50 cm de la boca, utilizando como unidad de medida el decibelio.

Los niveles medios de intensidad en España, son recogidos en la Norma ISO 9921 de 2003 elaborada por Comité técnico de la Asociación Española de Normalización y Certificación (AEN/CTN)<sup>23</sup>. Esta normativa es la versión oficial, en español, de la Norma Europea EN ISO 9921 de octubre de 2003, que a su vez, adopta íntegramente la Norma Internacional ISO 9921:2003.

En líneas generales se establecen los siguientes niveles medios de intensidad:

- La voz susurrada: 30 dB.
- El habla conversacional: 70-75 dB.
- La voz proyectada hablada: 80-85 dB.

#### □ PROSODIA.

La prosodia es la variación de tono e intensidad del habla, es decir, la melodía que tiene una frase. Cumple una función clave en la organización e interpretación del discurso y, además, transmite información emotiva, sociolingüística y dialectal<sup>15</sup>.

La prosodia adecuada es aquella que varía de forma flexible, sin extremos, y se adapta a la intención y el contexto.

### 1.3.2 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS DISFONÍAS.

Desde una perspectiva estrictamente fisiológica, la disfonía se define como la alteración, aguda o permanente, de una o más de las características acústicas de la voz: timbre, la intensidad y la altura tonal<sup>16,22</sup>.

En la fisiopatología de la disfonía pueden participar cualquiera de los mecanismos que participan en la emisión de la voz:

1. Alteración del tracto infraglotico: el flujo pulmonar sería insuficiente para iniciar y mantener la vibración de las cuerdas vocales.
2. Alteración de la dinámica vocal en dos circunstancias:
  - **un defecto de cierre glótico**, que provocaría escape de aire durante la aducción de las cuerdas vocales.
  - **Interrupción de la onda mucosa**.
3. Alteración anatómica de las cavidades de resonancia y los órganos articulatorios (lengua, velo del paladar, mandíbula y labios).

En este capítulo vamos a ver las disfonías que representan mayor interés para el tema de nuestro estudio: las disfonías derivadas de la alteración de la dinámica vocal.

#### □ DISFONÍAS POR ALTERACIÓN DE LA DINÁMICA VOCAL: DEFECTO DEL CIERRE GLÓTICO.

Son disfonías asociadas, en la mayoría de los casos, al abuso de la voz, y en menor incidencia a otras patologías como la parálisis recurrencial. La disfonía es el resultado de un círculo vicioso entre la hipertensión muscular fonatoria y la fatiga vocal<sup>21</sup> (*ilustración 15*) .

Cuando se realiza un sobreesfuerzo vocal se produce un mayor impacto mecánico entre los repliegues vocales, lo que a su vez acarrea deshidratación, congestión e inflamación en los bordes vocales (aumento de la masa vocal). Con ello disminuye la eficiencia del cierre glótico, y para compensarlo, se empieza aumentando la aducción glótica y la presión subglótica necesaria para la fonación. Todo ello, vuelve a acarrear un mayor impacto mecánico entre los repliegues vocales, mayor deshidratación de la mucosa y un progresivo aumento de la masa vocal (inflamación). Al necesitar más esfuerzo fonatorio, a la larga parece fatiga vocal o fonastenia<sup>21</sup>.

Por efecto de la inflamación, las secreciones mucosas que lubrican la glotis se hacen más viscosas y dejan de cumplir su función humectante; con lo cual, la mucosa deshidratada pierde elasticidad y se hace más frágil frente al impacto mecánico. Es así como aparecen las lesiones benignas de laringe (nódulos, pólipos, varicosidades, edemas, quistes, etc.), cerrándose el círculo vicioso: a mayor esfuerzo, mayor impacto, mayor inflamación mucosa y mayor esfuerzo<sup>21</sup>.

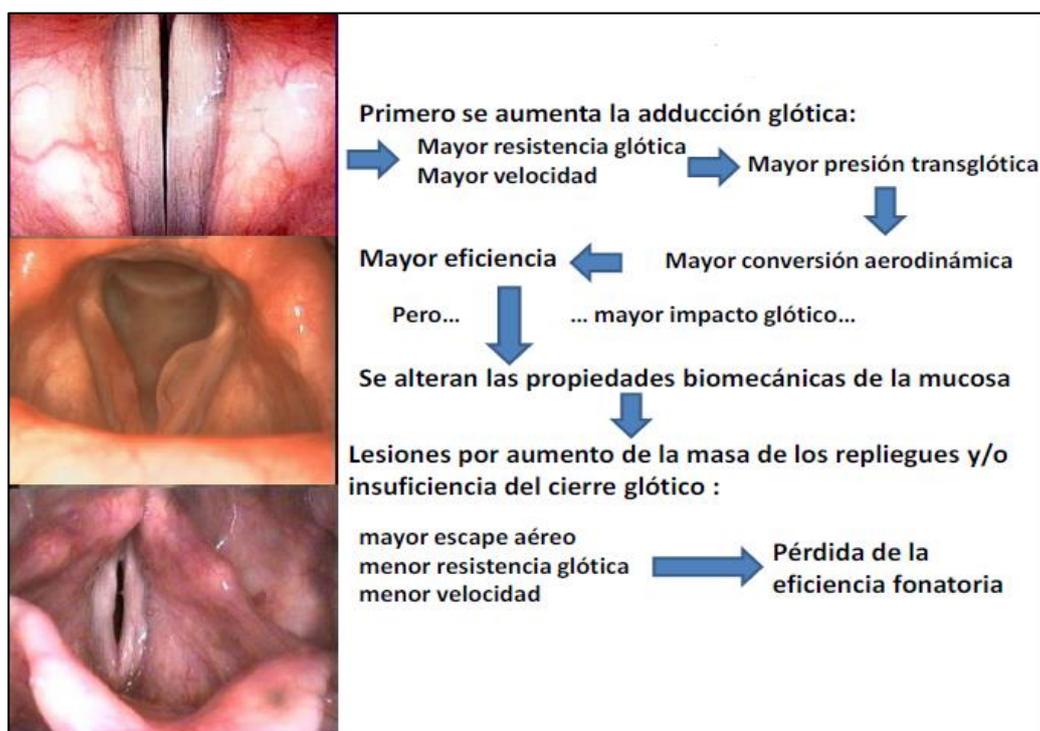


Ilustración 15. Círculo vicioso del sobreesfuerzo vocal y de la alteración de la biomecánica laríngea. Tomado de Bermúdez de Alvear R, Ponencia Oficial del XXV Congreso de la SORLA ,2013<sup>21</sup>.

El esfuerzo vocal y la pérdida de la eficiencia fonatoria condicionan una serie de mecanismos asociados, que contribuyen a la progresión e instauración de la disfonía de forma permanente. Estos mecanismos son:

- El cambio de las propiedades biomecánicas laríngeas ocasiona hipertensión en la musculatura intrínseca de laringe: el tono se hace más agudo.
- La hipertensión glótica induce hipertensión de musculatura extrínseca e hiperadducción de la musculatura supraglótica. Esto provoca un ascenso de la posición de laringe en cuello y cambios en el tono y timbre de voz, que se hace constreñido o tenso.
- El ascenso de laringe y la hipertensión de la musculatura extralaríngea provoca también un cambio de forma en los resonadores supraglóticos: la faringe se contrae y se acorta, la lengua se eleva, la musculatura mandibular se tensa, etc. Todo ello acarrea disminución de los movimientos de vocalización.

- Debido al incremento de la presión subglótica, que es necesaria para atravesar una glotis que está hipertensa y edematizada, se eleva la intensidad de voz.
- A la larga, aparecerán ruidos sobreañadidos al timbre de voz (escapes de aire, ruidos aperiódicos), originados por perturbaciones de la onda glótica<sup>21</sup>.

#### □ DISFONÍAS POR ALTERACIÓN DE LA DINÁMICA VOCAL: INTERRUPCIÓN DE LA ONDA MUCOSA VIBRATORIA.

La pérdida de la regularidad anatómica del borde libre de la cuerda, por existencia de zonas de adherencias o fibrosis entre la cubierta de la cuerda vocal y el ligamento, condiciona una interrupción de la propagación de la onda mucosa sobre el cuerpo, con la consiguiente alteración del ciclo vibratorio glótico<sup>22</sup>. La disfonía adquiere más relevancia cuando la fijación se presenta en el tercio medio de la cuerda, por ser la que tiene mayor capacidad vibratoria y por tanto mayor amplitud de la onda mucosa<sup>22</sup>.

Entre las causas que pueden producir estas lesiones tenemos<sup>24</sup>:

- Traumatismos laríngeos: internos (intubaciones traumáticas o prolongadas), o externos (agresiones en la región cervical media con entidad suficiente para que altera la arquitectura tisular de la cuerda).
- Inflamatorias: laringitis severas o hemorragias intracordales que no se reabsorben correctamente.
- Iatrógenas: es la causa más frecuente. La cicatrización anómala del borde libre de la cuerda se produce, por una manipulación inadecuada, durante la extirpación de lesiones benignas, durante las microcirugías laríngeas. Esta disfonía suele ser de carácter permanente, sobre todo cuando está implicada en la resección el ligamento vocal y parte del músculo, no existiendo en el momento actual técnicas quirúrgicas ni rehabilitadoras que solucionen el problema de forma eficaz.
- Neoplásicas: leucoplasias y tumores que asienten a nivel glótico.

## 1.4 ABORDAJE CLÍNICO DE LA DISFONÍA.

El Comité de Foniatría de la ELSOC (*European Laryngological Society*) diseñó un protocolo de evaluación de la voz en 2001<sup>25</sup>, con el objetivo de homogeneizar la comunicación de resultados en la bibliografía.

En este protocolo se incluían: valoración estroboscópica, perceptual, acústica y evaluación subjetiva mediante cuestionarios de calidad de voz.

La ASHA (*American Speech-Language-Hearing Association*)<sup>26</sup> definió la disfonía como:

*"alteración de la voz hablada o cantada, que está producida por una anomalía en las estructuras o funciones del sistema fonatorio y que puede causar molestias físicas, una discapacidad en la comunicación personal y/o una limitación profesional o social"*.

Por primera vez en 2005, se incorpora una visión multidimensional de la disfonía, desde el punto de vista físico, psíquico y social.

Basado en este concepto desarrollaremos este capítulo, dividiendo el abordaje clínico en:

### 1.4.1 ANAMNESIS.

### 1.4.2 TÉCNICAS DE IMÁGEN.

#### 1.4.2.1 Videostroboscopia.

#### 1.4.2.2 Videokimografía, estroboscopia de alta velocidad y electroglotografía.

### 1.4.3 ANÁLISIS ACÚSTICO.

#### 1.4.3.1 Análisis acústico PERCEPTUAL: escala GIRBAS.

#### 1.4.3.2 Análisis acústico DIGITAL.

##### 1.4.3.2.1 Estudio del espectro tonal

##### 1.4.3.2.2 Estudio del espectro vocal: el espectrograma.

##### 1.4.3.2.3 Nuevas tendencias en el análisis acústico

##### 1.4.3.2.4 Índices multivariantes de calidad de voz

### 1.4.4 TEST FONORESPIRATORIOS.

### 1.4.5 TEST DE VALORACIÓN DE CALIDAD DE VIDA EN RELACIÓN A LA CALIDAD DE VOZ: "Voice Handicap Index" (VHI) y "Voice Activity and Participation Profile" (VAAP).

### 1.4.1 ANAMNESIS.

La anamnesis deberá estar enfocada para conocer tres pilares fundamentales:

- Factores que precipitaron la disfonía.
- Tiempo de evolución.
- Circunstancias que la mejoran o empeoran.

En primer lugar se recogerán *los antecedentes médicos* que pudieran participar en el trastorno vocal: nivel de uso vocal en relación a las actividades cotidianas y a la profesión que desempeña; hábitos tóxicos, sobre todo tabaco y alcohol; historia clínica de reflujo gastroesofágico, enfermedad pulmonar, patología tiroidea u hormonal; prescripción de medicamentos (corticoides inhalados, derivados del ácido acetil salicílico, antihistamínicos, antidepresivos, relajantes musculares, anabolizantes sintéticos y compuestos hormonales); y por último, nivel de tensión psíquica, derivada del grado de ansiedad y estrés.

En la génesis de la disfonía el mecanismo más común es abuso y/o mal uso vocal. Debemos preguntar al paciente por sensación de tensión cervical (relacionada con un excesivo esfuerzo muscular para emitir la voz), intensidad y duración de su uso vocal habitual, si precisa en algún momento hacer una pausa o elevar el volumen, etc.

Otro de los mecanismos por los que se realiza un mal uso de la voz es el mantenimiento de una postura inadecuada, la cual repercute sobre los parámetros acústicos o biomecánicos de la producción vocal, al provocar tensiones musculares en la región perilaríngea e impedir un buen apoyo diafragmático, con el consiguiente desajuste de la coordinación fonorrespiratoria<sup>21</sup>.

*El tiempo de instauración de la disfonía* aporta datos importantes en el diagnóstico, ya que puede orientar a patologías agudas (como las hemorragias intracordales), o relacionarlas con periodos determinados (como las disfonías asociadas a procesos alérgicos, inicio de toma de un nuevo medicamento, desempeño de una actividad profesional, etc.).

Por último, sondear al paciente sobre aquellas *situaciones o circunstancias que considere que empeoran o mejoran su disfonía*.

### 1.4.2 TÉCNICAS DE IMAGEN.

La exploración física consiste en la visualización de la laringe mediante distintos sistemas ópticos que pueden realizar un estudio, exclusivamente

anatómico (como la tradicional laringoscopia indirecta, fibrolaringoscopia, telarlaringoscopia o la laringoscopia directa), o dinámico de las cuerdas vocales y el tracto supraglótico.

En este último apartado contamos con técnicas de visualización entre las que destacan la videoestroboscopia, la videokimografía y la imagen digital de alta velocidad; y de técnicas no invasivas, tales como son la Electroglotografía (EGG), la fotoglografía, (PGG) y los ultrasonidos.

#### **1.4.2.1 VIDEOSTROBOSCOPIA**

De todos estos sistemas de visualización del funcionamiento laríngeo, *la videoestroboscopia se considera la principal herramienta clínica para la evaluación de la vibración vocal y el comportamiento de las cuerdas vocales durante la fonación.*

##### □ PRINCÍPIOS FÍSICOS.

La estroboscopia es un sistema de imágenes basado en la *ley de Talbot*, que explica la persistencia de visión de una imagen en la retina. Ésta tiene un máximo de cinco imágenes distintas por segundo, es decir, cada imagen queda inmovilizada por cierta cantidad de tiempo, y tiende a enlazarse con la imagen siguiente. La estroboscopia, por tanto, no provee información de todos y cada uno de los ciclos de vibración de las cuerdas sino, más bien una Ilusión óptica de movimiento<sup>22</sup> (*ilustración 16*).

En una imagen se puede ver que el rayo de luz ilumina cierto punto en la vibración de cada ciclo; al unir todos esos puntos se obtiene como resultado un ciclo compuesto. Pero el sistema tiene sus limitaciones. Si, por ejemplo, hay una vibración irregular, en el primer ciclo se iluminará un punto específico de vibraciones; en el ciclo siguiente otro levemente distinto y la imagen se verá con movimiento. Puede haber cierta pérdida de información porque no vemos cada ciclo de vibración completo, sino únicamente un punto de cada ciclo. Para obtener la imagen de estroboscopia habitual es necesario modificar el disparo de luz hasta que coincida con la frecuencia fundamental<sup>16,22</sup>.

Los equipos suelen disponer de: fuente de luz halógena y de xenón, endoscopio, micrófono, extractor de tono, pedal, cámara de video para grabar las imágenes obtenidas e impresora para disponer de ellas en formato papel.

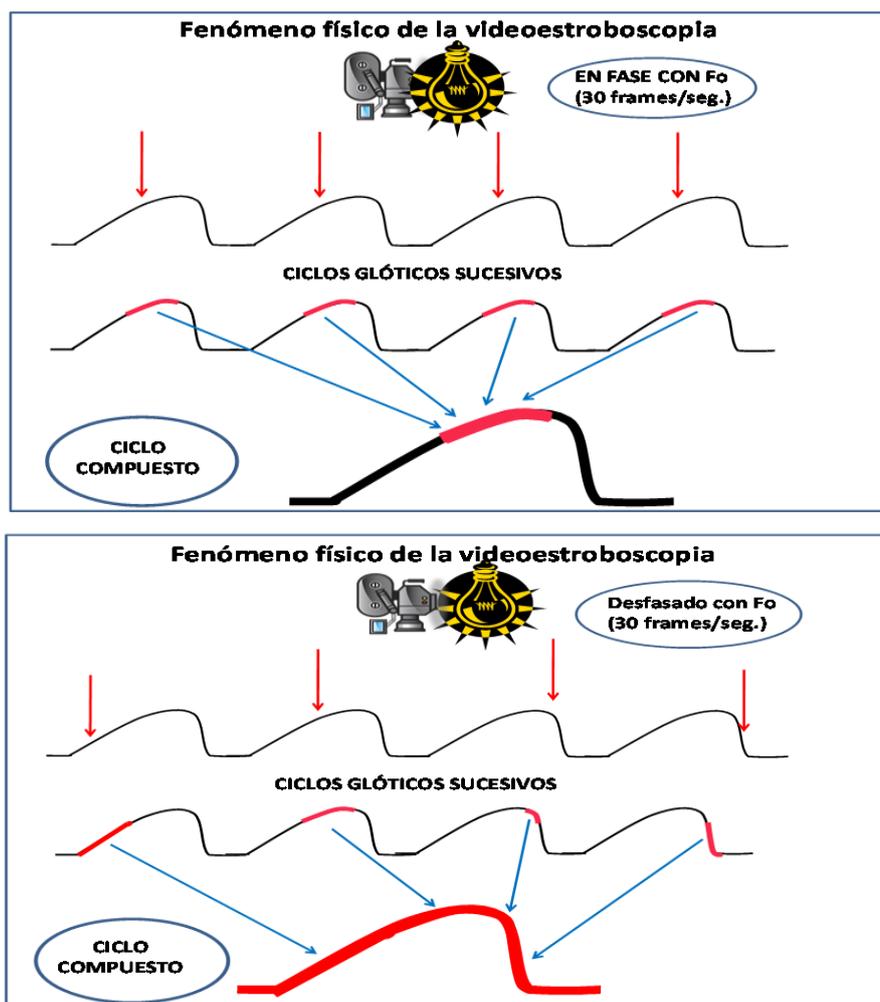


Ilustración 16. Representación esquemática de ciclos vocales consecutivos con distintos patrones de iluminación estroboscópica. Tomado de Bermúdez de Alvear R. Ponencia Oficial del XXV Congreso SORLA, 2013<sup>21</sup>.

#### □ PARÁMETROS BÁSICOS.

Mediante la videoestroboscopia laríngea podemos obtener información relevante sobre el tipo de onda mucosa, el tipo de cierre glótico y la amplitud glótica en fonación. También nos permite detectar y analizar la repercusión funcional de lesiones anatómicas existentes en la cara superior y en los bordes libres de cada repliegue vocal, y visualizar el comportamiento de las estructuras supraglóticas durante la fonación<sup>15</sup>.

Los parámetros que se pueden extraer de esta exploración se definen brevemente como:

- a) Frecuencia fundamental (F0). La F0 es captada por la unidad digital del estroboscopio mediante un micrófono de contacto. La fuente de luz producirá una serie de destellos con una desfase respecto a la F0 reconocida por el micrófono<sup>16,22</sup>.
- b) Amplitud. Se corresponde con el grado de excursión lateral de la mucosa del borde libre de la cuerda vocal. Es visible sobre la cara superior del repliegue, desde su borde libre o interno, hacia su lado externo, y viceversa. Normalmente, es el 30% de la anchura total del repliegue vocal. Se analiza cada cuerda de forma independiente<sup>16,22</sup>.
- c) Grado de oclusión glótica. El cierre glótico es completo durante la fonación, cuando el contacto entre las mucosas de ambos repliegues vocales, en su fase cerrada, es total a una intensidad y tono cómodos (aproximadamente en la tesitura del paciente)<sup>13</sup>. Cuando el cierre es incompleto, puede tener varios patrones morfológicos, que son definidos como: ojal posterior, anterior, en reloj de arena, irregular, fusiforme o longitudinal<sup>16,22</sup>.
- d) Onda mucosa. Este parámetro hace referencia a la ondulación de la cubierta de la cuerda durante la fonación. Depende de la viscosidad de la interfase entre el revestimiento mucoso y el músculo vocal<sup>20</sup>.

La onda mucosa puede estar presente o ausente. Es especialmente relevante el reconocer la presencia de esta ondulación para el diagnóstico o seguimiento de los tumores glóticos. La ausencia de onda mucosa es muy significativa de infiltración por un carcinoma invasor y/o cicatrización muy grosera<sup>16,22</sup>.

Para su descripción, el examinador deberá definir una serie de características:

- Amplitud de la onda: si la amplitud está aumentada o disminuida.
  - Periodicidad o regularidad: grado en el que los ciclos vibratorios se asemejan entre sí en duración. La onda mucosa será, por tanto, periódica o aperiódica.
  - Simetría: refleja la coordinación entre la amplitud y el periodo de la onda de ambos repliegues, es decir, cuando el tiempo de apertura/cierre y la excursión lateral de las mucosas es idéntica, como una imagen especular<sup>21</sup>.
- e) Actividad supraglótica. La actividad supraglótica puede reconocerse por el grado de hipertensión en uno o ambos ejes del plano supraglótico planos anteroposteriores o laterales, en cuyo caso se observarán una aproximación de las paredes anterior y posterior, o de las bandas ventriculares, respectivamente<sup>13</sup>.

#### □ SISTEMÁTICA DE LA EXPLORACIÓN.

Son muchos los protocolos propuestos para la realización de la exploración estroboscópica.

En líneas generales se le pide al paciente que emita el sonido /i/ a una intensidad y un tono cómodos, primero con luz continua y después con luz estroboscópica. Seguidamente, y con luz estroboscópica, se le pedirá que realice un glisando (emitir el sonido /i/ desde la nota más grave a la más aguda que sea capaz), o bien una escala tonal ascendente y descendente, para observar el gradual cambio de amplitud y frecuencia en la ondulación de la mucosa, o la aparición de alteraciones como aperiodicidad, hipertensión supraglótica, etc.

#### **1.4.2.2 VIDEOKIMOGRAFÍA, ESTROBOSCOPIA DE ALTA VELOCIDAD Y ELECTROGLOTOGRAFÍA.**

La *videokimografía* es una técnica de última generación (fue introducida por primera vez en 1996) con capacidad para visualizar la vibración de un punto determinado de los repliegues vocales. Para ello utiliza imágenes de alta velocidad obtenidas a 2000-4000 frames por segundo y las analiza con un software específico. Este software permite seleccionar un punto específico en el eje transversal de los repliegues vocales y va extrayendo imágenes sucesivas en el tiempo, que van mostrando el movimiento del ciclo glótico en ese punto<sup>21</sup>.

Este fenómeno nos permite visualizar muchos de los parámetros vistos con la videoestroboscopia, pero presentados de diferente manera. La glotis aparece como una zona oscura en el centro del kimograma, variando su aspecto en función de los cambios de amplitud vibratoria a través del ciclo. Nos permite identificar fácilmente las fases de apertura y cierre, así como las fases cerrada y abierta, siendo especialmente útil para detectar anomalías en la fase de cierre, asimetrías y aperiodicidades<sup>21</sup>.

La *videostroboscopia de alta velocidad* es una poderosa herramienta, muy útil para estudiar el comportamiento vibratorio de los repliegues vocales. La principal ventaja respecto a la videoestroboscopia es que no depende de la periodicidad de la onda, como ocurre con la estroboscopia, que no es capaz de analizar voces muy aperiódicas o con una fase abierta excesiva. Además, la imagen de alta velocidad es muy precisa para detectar el comienzo y el final de los ciclos. A diferencia de la ilusión óptica creada por la videoestroboscopia, la imagen de alta velocidad, nos muestra una imagen real, gracias al elevado número de frames capturados por segundo (entre 2000-5000 fps), captura múltiples imágenes de un

mismo ciclo glótico y los reproduce con efecto ralentizado. De esta forma se pueden apreciar detalles muy precisos de la onda glótica<sup>21</sup>.

*La electroglotografía* es una técnica no invasiva que nos permite visualizar gráficamente las fases del ciclo glótico. La exploración se realiza colocando dos electrodos de superficie, uno en cada lado del cartílago tiroideo, se hace pasar una corriente eléctrica alterna de alta frecuencia a través de éstos y se mide la impedancia que presenta la glotis al paso de corriente entre los electrodos. Esta impedancia aumenta cuando los repliegues vocales no están en contacto y disminuye en la fase de contacto. Este fenómeno se representa gráficamente como un electroglotograma, en el que podemos observar las distintas fases del ciclo glótico. El gráfico obtenido de la exploración EGG es muy parecido al ciclo glótico que hemos visto anteriormente (*ilustración 16*). Los parámetros que podemos extraer del EGG son: periodo glótico, frecuencia fundamental y cociente de cierre. Respecto a sus usos clínicos, está la evaluación de la duración del ciclo glótico y su empleo con fines reeducativos de voz. Se puede utilizar en conjunción con un software de análisis digital de la voz para el entrenamiento vocal en cantantes. Posiblemente sea el método más fiable para la extracción de la frecuencia fundamental, ya que el EEG obtiene una medición directa de ésta, sin interferencia de las estructuras supraglóticas<sup>21</sup>.

### **1.4.3 ANÁLISIS ACÚSTICO.**

#### **1.4.3.1 ANÁLISIS ACÚSTICO PERCEPTUAL: LA ESCALA GIRBAS.**

El análisis acústico perceptual consiste en la elaboración de un perfil vocal, a partir de los archivos de audio grabados al paciente. Durante la sesión se le pedirá que realice una serie de tareas, en las que tiene que emitir la voz en distintas circunstancias fonéticas. Estas muestras serán grabadas y reproducidas a posteriori para, siguiendo escalas estándares de calificación, puntuar los distintos aspectos psicoacústicos producidos por el timbre de voz del paciente.

La escala más generalizada fue la propuesta por la Escuela Japonesa de Otorrinolaringología y Foniatría (Hirano, 1975)<sup>14</sup>, en las que el timbre vocal se calificó según cinco dimensiones o parámetros perceptuales, denominada *escala GRBAS*:

- **"G"**, *Grade*: grado global de severidad de la disfonía o de la calidad de voz.
- **"R"**, *Roughness*: se refiere a la calidad de voz áspera, que da la impresión de ser producida por pulsos glóticos irregulares.
- **"B"**, *Breathiness*: impresión auditiva de escape de aire, voz aérea, incluyendo pequeños segmentos no sonoros.
- **"A"**, *Asthenicity*: sensación de astenia, debilidad o fatiga vocal.
- **"S"**, *Strain*: voz constreñida, tensa, que da la sensación de fonar con gran esfuerzo.

Posteriormente, Dejonckere et al<sup>27</sup> introducen en 1998 la dimensión "I" (*Inestability*), por lo que pasó a denominarse *escala GIRBAS*.

Esta dimensión **"I"** permitió evaluar la emisión de voces que no eran de una calidad homogénea, es decir, cuando aparecían variaciones en el tono o en la intensidad, arrestos vocales o desonorizaciones.

En 2001, el grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Laringología (SEL) dirigida por este mismo autor<sup>25</sup>, publicó un informe en el que se evaluaba la eficacia de los parámetros de la evaluación perceptual. Concluyeron que los parámetros A, S e I tenían una baja consistencia, al presentar una alta variabilidad intra e interobservador, y baja variabilidad intermuestra, por lo que recomendaban limitar la evaluación perceptual de la calidad de la voz a los parámetros G, R y B exclusivamente<sup>25</sup>.

El análisis perceptual muestra una relativa variabilidad intra e interobservador, que cuestiona su validez como *"gold estándar"*, en el análisis de la patología vocal<sup>28</sup>. La variabilidad intraobservador viene determinada porque las tareas de percepción incluyen la comparación de la voz con estándares internos, que suelen ser inestables y fluctúan en el tiempo. La fiabilidad interobservador se ve influenciada por aspectos metodológicos como los tipos de escala, muestras analizadas y experiencia de los observadores<sup>28,29</sup>. A pesar de ello, representa la *herramienta más útil y fiable* en la evaluación y el seguimiento posterior al tratamiento, de los problemas de la voz.

La estructura y funcionamiento del oído humano permite el procesamiento de la señal acústica de forma global, parecida al procesamiento logarítmico de la F0, identificando mínimos matices que permiten diferenciar timbres de voces con disfonías muy leves. Sin embargo, esta característica, que resulta altamente beneficiosa desde el punto de vista clínico, da lugar a una serie de limitaciones<sup>16,29</sup>. La identificación de los componentes acústicos de forma individualizada se ve dificultada, ya que la percepción auditiva es multidimensional. Una adecuada percepción no puede matizarse con el grado de precisión que ofrece una salida

numérica, porque la resolución de las escalas numéricas son inferiores a las del oído humano<sup>16,29</sup>.

Por tanto, a pesar de la mayor precisión de la escala GIBAS, el conomiento científico hasta el momento, no ha demostrado que la evaluación perceptual pueda llegar a sustituir al análisis acústico instrumental. Ambos métodos deben ser complementarios.

#### **1.4.3.2. ANALISIS ACÚSTICO DIGITAL.**

Mediante softwares especializados es posible cuantificar los parámetros acústicos que representan al sonido producido por la fuente glótica o espectro tonal, así como el sonido que se genera a continuación, por amplificación del espectro tonal en el tracto supraglótico, denominado espectro vocal.

A lo largo de este apartado, se describirán en primer lugar, las medidas acústicas más habituales ofrecidas por los paquetes informáticos, para el *estudio del espectro tonal*: frecuencia fundamental, intensidad, ruidos generados por perturbaciones de la F0 (*jitter y shimmer*), así como la proporción global de ruidos originados a nivel de la glotis (*HNR, SNR, NNE*).

En un segundo tiempo, se expondrá el *análisis del espectro vocal mediante el espectrograma*. En este apartado, se revisarán las bases matemáticas de que se sirven los *softwares* informáticos (Teorema de Fourier) para representar la distribución de las frecuencias y las respectivas amplitudes, y se describirá brevemente la representación gráfica del espectrograma, los tipos de filtrado de frecuencias (espectrogramas de banda estrecha y banda ancha) y las clasificaciones de las señales acústicas de uso más general, en función del trazado del espectrograma (clasificaciones de Yanagihara y Titze).

A continuación, se hará una actualización de las nuevas tendencias en el análisis acústico, prestando especial interés a las medidas utilizadas en la metodología de esta investigación: medidas basadas en el análisis espectral y cepstral.

Por último, dentro del apartado de análisis acústico digital, se analizarán los modelos multivariantes, desarrollados en los últimos años, para la valoración del grado de disfonía o calidad de voz. Desarrollaremos de forma singular el *Acoustic Voice Quality Index (AVQI)* ó Índice de Calidad Acústica Vocal, base de la metodología empleada en el análisis acústico digital de este trabajo.

#### 1.4.3.2.1. ANÁLISIS DE ESPECTRO TONAL.

El espectro glótico o tonal es el sonido formado por los armónicos y los ruidos, que son generados cuando se corta el flujo aéreo que procede de los pulmones, y se sonoriza por la ondulación de la mucosa laríngea.

Su análisis incluye la medida de cuatro variables acústicas básicas:

- *FRECUENCIA FUNDAMENTAL (F0).*
- *INTENSIDAD.*
- *LOS RUIDOS GENERADOS POR PERTURBACIONES DE LA F0: EN PERIODO (JITTER), Y/O DE LA AMPLITUD (SHIMMER).*
- *LA PROPORCIÓN GLOBAL DE RUIDOS ORIGINADOS A NIVEL DE GLOTIS (NNE, HNR, NSH, NHR).*

##### □ FRECUENCIA FUNDAMENTAL (F0).

La F0 es el número de ciclos glóticos realizados en un segundo, medido en Hertzios (Hz). Es una de las medidas más básicas de la función fonatoria de laringe. Su fiabilidad se ve limitada en las disfonías moderadas (señales tipo 2) y severas (tipo 3), ya que las señales son muy aperiódicas y con muchos ruidos, por lo que los programas de análisis no pueden calcular con precisión el número de ciclos/sg y suelen dar datos erróneos F0<sup>13,15,16,21,22</sup>.

Perceptualmente, la F0 produce una sensación auditiva denominada tono. Pero la relación entre F0 y tono no es siempre lineal: no siempre que se multiplique por dos la F0, se va a percibir que el tono sea el doble de agudo<sup>13</sup>. Dado que la percepción del tono es un parámetro subjetivo, aunque la disfonía sea tipo 2 ó 3 (y no se pueda calcular la F0), será posible extraer el tono de voz. Esto se debe a que incluso las señales muy aperiódicas permiten percibir la sensación de tono<sup>13,16,21</sup>.

##### □ INTENSIDAD.

La intensidad de la voz es un parámetro objetivo medido en decibelios (dB). Perceptualmente, lo que se evalúa es la sonoridad o el volumen, que es un parámetro subjetivo asociado a la sensación de tono.

La intensidad del sonido glótico puede ser medida de forma indirecta, en base a la amplitud de F0, o bien mediante otros tipos de análisis acústico, según el programa informático. Pero para medir la intensidad de voz de manera sencilla y realista se puede utilizar un sonómetro digital.

□ PERTURBACIONES A CORTO PLAZO DE LA F0 EN PERIODO Y AMPLITUD: JITTER Y SHIMMER.

El sonido glótico no es un sonido perfectamente periódico en todos los ciclos. Dos ciclos consecutivos pueden tener una F0 ligeramente variable en frecuencia o en amplitud. El análisis de las perturbaciones de la F0 es la cuantificación de los cambios, instantáneos e involuntarios, que se producen entre dos ciclos consecutivos, y respecto a la media de todos los ciclos<sup>16</sup>.

El *Jitter* representa los cambios en la frecuencia y *Shimmer* en amplitud o intensidad, ciclo a ciclo<sup>16</sup> (ilustración 17).

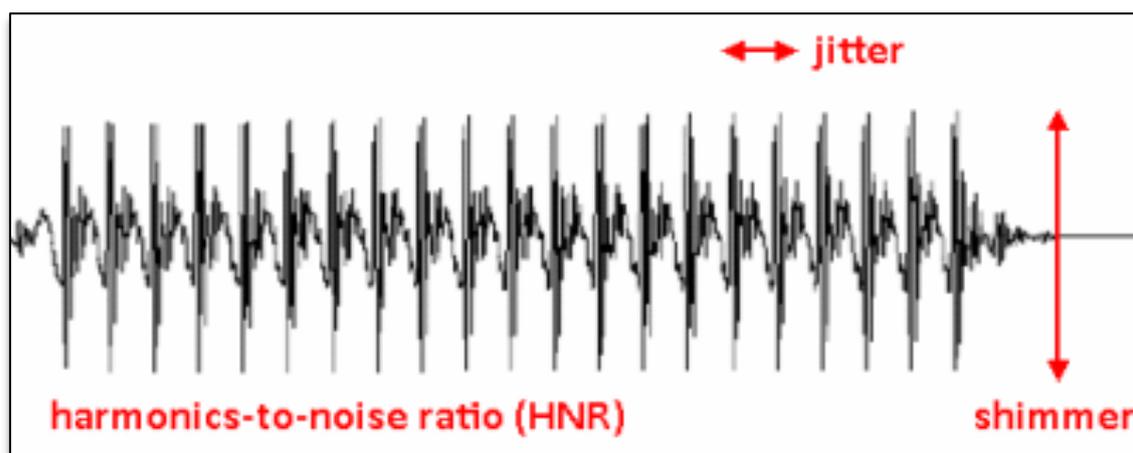


Ilustración 17. Representación esquemática de las perturbaciones de la F0 (shimmer y jitter) y de los armónicos/ruidos (HNR). Tomado de Bermúdez de Alvear R. Ponencia Oficial del XXV Congreso SORLA, 2013<sup>21</sup>.

Ambos parámetros se pueden calcular mediante dos tipos de algoritmos:

- Jitter y Shimmer absolutos: miden la variación interciclos en unidades de tiempo de la F0. Dependen, por tanto de la F0 del individuo, y de los factores que influyan en ella (edad, género, etc.)
- Jitter y Shimmer porcentuales: mide la variación interciclos en tantos por ciento, por lo que no se ve afectado por la F0 ni el género.

Al igual que en la determinación del valor de la F0, el cálculo de sus perturbaciones no son fiables en pacientes con alto grado de aperiodicidad<sup>13,15,16,21,22</sup>. De aquí se deduce, que el jitter y el shimmer deben ser calculados preferiblemente para muestras de vocales sostenidas, y no de habla espontánea o lectura, ya que éstas últimas presentan múltiples cambios en la intensidad y en la F0 durante el discurso, dificultando la identificación sus perturbaciones<sup>13,15,16,21,22</sup>.

Varios autores (Wolfe, Fitch y Martin, 1997)<sup>30</sup> han demostrado algún grado de correlación entre las valoraciones perceptuales y de las perturbaciones de la F0, sin embargo, hay poca evidencia para demostrar que un aumento de la perturbación a corto plazo se traduzca, directamente, en la percepción de la disfonía, por lo que no son medidas comparables entre sí <sup>15,16,22,30</sup>.

A pesar de ello, son medidas muy válidas para monitorizar cambios de un sujeto respecto a sí mismo, en la calidad de la voz durante el curso, o al finalizar un tratamiento<sup>21</sup>.

#### □ RELACIÓN ARMÓNICOS/RUIDOS (HNR).

Como ya hemos visto anteriormente, la onda acústica generada en la glotis tiene una frecuencia y una amplitud. A este sonido cuasiperiódico se le suman una serie de sonidos aperiódicos (ruidos) generados por irregularidades de la vibración vocal y/o incompetencia en el cierre glótico<sup>16</sup>.

Existen distintos algoritmos matemáticos que expresan la proporción relativa de ruidos glóticos. Varían dependiendo del sistema de *software* utilizado para el análisis de la voz. Los parámetros de uso más generalizado son:

- NNE (Normalized Noise Energy, en dB). mide la intensidad del ruido que es generado en la glotis por el hiato glótico. Se puede obtener con el programa informático *Dr Speech*®.
- HNR (Harmonic to Noise Ratio) o SNR (signal to noise ratio): miden un cociente entre el nivel de ruido en relación a la señal (armónicos). Se obtienen con el programa informático *Praat*®.
- NSH (Number of Sub-harmonic Segments) y NHR (Noise to Harmonic Ratio): son ofrecidos por el programa *Multi-Dimensional Voice Program*® (MDVP). NSH representa el número de componentes de subarmónicos de Fo; y NHR la evaluación general de ruido presente en la señal analizada.

#### 1.4.3.2.2 ANALISIS DE ESPECTRO VOCAL: el espectrograma.

La señal periódica generada a nivel de la glotis está formada por una F0 y unas frecuencias parciales llamadas armónicos. Estos serán modificados y enriquecidos al pasar por el tracto supraglótico. Según el diámetro y longitud que adopte cada tramo, adquirirá una frecuencia natural de vibración o resonancia propia. Los armónicos del espectro glótico que tengan una frecuencia y una longitud de onda cercana a dicha resonancia, serán amplificados en dicho segmento o cavidad, los demás serán amortiguados o filtrados. Los armónicos que sean más

amplificados formarán concentraciones de energía acústica denominadas formantes. Existen tres formantes bien definidos: F1, F2 y F3<sup>16,22</sup>.

□ HERRAMIENTAS MATEMÁTICAS QUE UTILIZAN LOS PAQUETES INFORMÁTICOS PARA LA REPRESENTACIÓN DEL ESPECTROGRAMA: EL TEOREMA DE FOURIER.

El espectro vocal se analiza mediante el espectrograma. Representa la información sobre la distribución de las frecuencias que lo componen y sus respectivas amplitudes. Las herramientas matemáticas que utilizan los paquetes informáticos para su representación están basadas en el Teorema de Fourier<sup>31</sup>.

El Teorema de Fourier se basa en el principio de que cualquier señal, por compleja que sea, siempre que sea periódica, puede descomponerse en una serie de ondas simples, con amplitudes diferentes y con unas frecuencias que guardan una relación constante. Cada senoide tendrá una frecuencia que es múltiplo del primer armónico o F0 (ilustración 18).

El sonido se puede representar tanto en forma de onda (amplitud versus tiempo, o dominio temporal) como en forma de espectro (amplitud versus frecuencia, o dominio frecuencial). Ambas formas caracterizan de modo completo la señal sonora. Pero los sonidos fonatorios no son periódicos, sino cuasiperiódicos, y el análisis digital convierte las ondas continuas en señales discretas.

El *análisis espectral de Fourier* tiene como objetivo básico tomar datos de la representación temporal, para transformarlos en un patrón frecuencial. La *transformada rápida de Fourier* es un algoritmo matemático que permite hacer este paso mucho más rápido de procesar por el ordenador. El paso contrario, o de conversión del patrón frecuencial al temporal, se denomina transformada inversa de Fourier<sup>31,32</sup>.

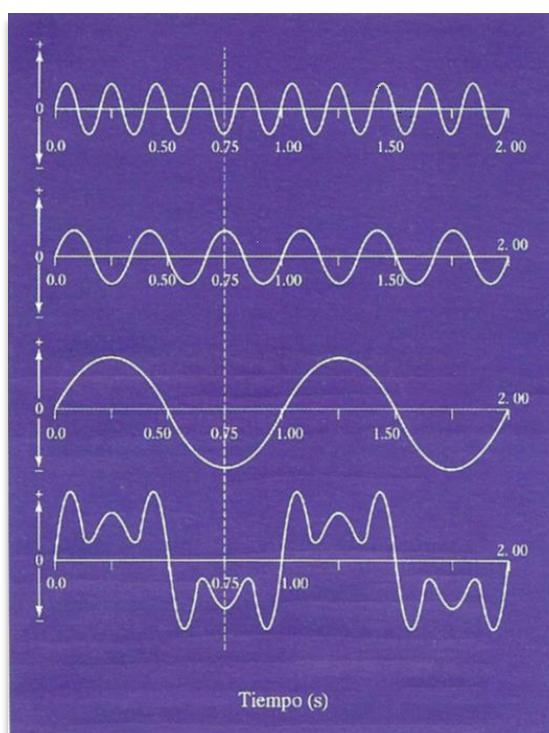


Ilustración 18. Teorema de Fourier. Ondas sinusoidales en las que puede ser descompuesta una onda compleja. Tomado de Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la voz. García-Tapia Urrutia, 1996<sup>31</sup>.

#### □ REPRESENTACIÓN DEL ESPECTROGRAMA.

El espectrograma refleja en dos dimensiones los tres parámetros fundamentales de la señal acústica. En la mayoría de los *softwares* comercializados, los componentes del espectrograma se representan en tres dimensiones:

1. En el eje de abscisas se representa el tiempo en el que acontece el fenómeno.
2. En el eje de ordenadas la frecuencia de cada componente armónico.
3. Mediante una escala de grises, la intensidad de cada componente armónico:
  - Cada armónico es representado mediante una línea horizontal de diferente oscuridad.
  - Los formantes aparecen como líneas horizontales coloreadas superpuestas al espectrograma.
  - Los ruidos aparecen como manchas grises difuminadas.

#### □ TIPOS DE FILTROS DEL ESPECTROGRAMA: DE BANDA ESTRECHA Y BANDA ANCHA.

Según el filtrado de frecuencias que analicemos podremos obtener espectrogramas con distinta anchura de banda o de filtro. Utilizaremos uno y otro filtro dependiendo de las necesidades de observador (*ilustración 19*).

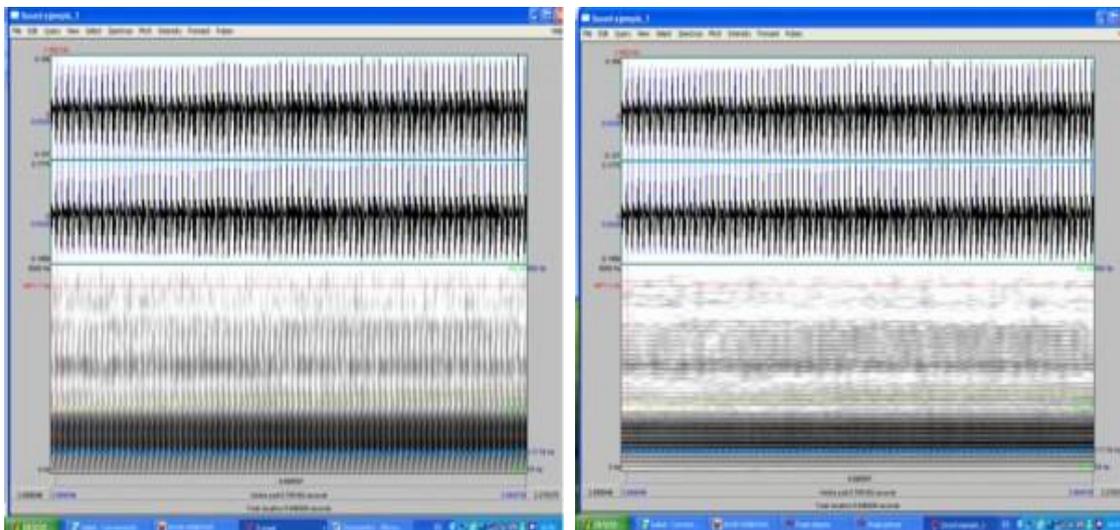


Ilustración 19. Espectrogramas de banda estrecha (izquierda) y banda ancha (derecha). Tomados de [www.otorrinomarbella.com](http://www.otorrinomarbella.com).

- a) *Espectrograma de banda estrecha*: muestra muy bien la frecuencia fundamental y los armónicos. La frecuencia fundamental se corresponde con la primera línea horizontal que aparece en el espectrograma y, mediante la colocación del cursor del programa informático, podemos obtener el valor de ésta y/o de los armónicos. También se representa de forma aceptable como los armónicos se agrupan en zonas de mayor energía, que corresponden a los formantes.
- b) *Espectrograma de banda ancha*: observaremos unas líneas horizontales, que se identifican con los formantes, y unas estriaciones verticales. El tiempo entre estas estriaciones es el periodo fundamental. A partir de este valor se puede calcular la frecuencia fundamental, pero de una forma poco precisa y laboriosa.

#### □ CLASIFICACIÓN DE LAS DISFONÍAS SEGÚN EL ESPECTROGRAMA: CLASIFICACIONES DE YANAGIHARA Y TITZE.

Ambos autores clasifican el grado de severidad de una disfonía basándose en los trazados de un espectrograma de banda estrecha.

#### a) CLASIFICACIÓN DE YANAGIHARA<sup>33</sup>:

Las características acústicas de la disfonía se determinan por las interacciones entre tres factores: 1) Componentes de ruido en el formante principal de cada vocal, 2) Componentes de ruido de alta frecuencia encima de los 3 kHz, 3) Pérdida de componentes armónicos de alta frecuencia.

- *GRADO 1*: Los componentes armónicos se mezclan con componentes de ruido, principalmente en la región de los formantes de las vocales.
- *GRADO 2*: Los componentes de ruido predominan sobre los armónicos del segundo formante. Además, existen ligeros componentes de ruido de alta frecuencia por encima de los 3 kHz.
- *GRADO 3*: El segundo formante se reemplaza en su totalidad por ruido. El componente de ruido de alta frecuencia intensifica su energía y expande su rango.
- *GRADO 4*: El primer formante pierde sus componentes periódicos y se observan componentes de ruido. En las altas frecuencias se intensifica aún más el ruido.

b) CLASIFICACIÓN DE TITZE<sup>22</sup>:

- **SEÑAL TIPO 1:** en el espectrograma de banda estrecha se pueden apreciar los armónicos, claramente diferenciables y periódicos, como líneas horizontales estables y de color negro. Los ruidos interarmónicos no alteran la estructura de los armónicos.
- **SEÑAL TIPO 2:** en algunos segmentos del espectrograma de banda estrecha se aprecian líneas horizontales más claras o grises que se sitúan, de forma alternante, entre las más oscuras o negras. Estas líneas claras que se agrupan paralelamente a un armónico se llaman subarmónicos, y son ruidos por aperiodicidad vibratoria, que se entremezclan con los armónicos.
- **SEÑAL TIPO 3:** en el espectro de la vocal puede haber segmentos donde haya una falta total de la estructura de armónicos. Estos segmentos caóticos o con ausencia de armónicos se clasifican como tipo 3 (*ilustración 20*).

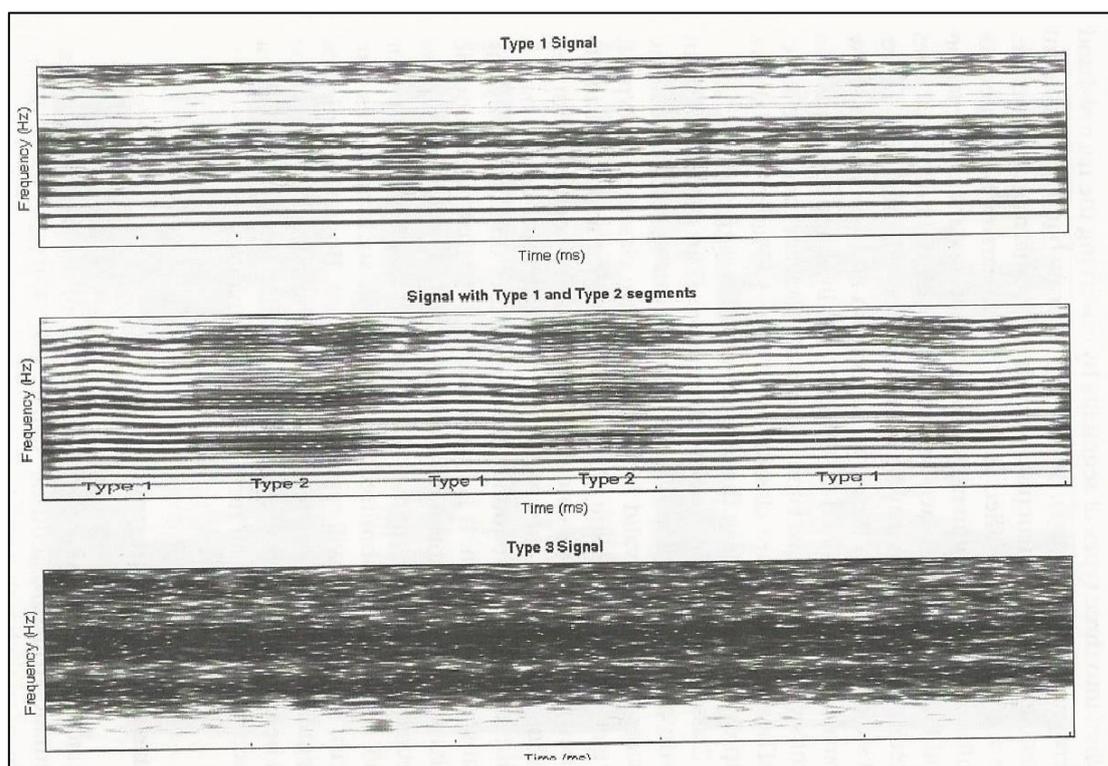


Ilustración 20. Clasificación espectrograma de Titze. Tomado de *Voice Disorders*. Sapienza y Hoffman-Ruddy, 2008<sup>16</sup>.

1.4.3.2.3. NUEVAS TENDENCIAS EN EL ANÁLISIS ACÚSTICO: PROMEDIO DEL ESPECTRO A LARGO PLAZO "LONG-TERM AVERAGE SPECTRUM" (LTAS). ANÁLISIS CEPSTRAL "CEPSTRUM" (CPP).

Por otro lado, de la nitidez, regularidad e uniformidad de los armónicos y formantes, podemos deducir la calidad de voz del paciente mediante medidas indirectas como los ratios entre los formantes, o entre éstos y los armónicos. Además, se podrán valorar acústicamente, no solo los sonidos vocálicos, sino también los fonemas consonánticos, las transiciones entre fonemas, diptongos, prosodia, etc.

Sin embargo, sólo cuando la señal vocal es de tipo 1 (señales periódicas y estables) puede calcularse con exactitud su F0 y, por tanto, se pueden obtener todas las medidas referidas. Las señales tipo 2 y 3 (poseen armónicos inestables y predominio de ruidos), al ser aperiódicas no tienen una F0 definida por lo que las medidas acústicas convencionales, basadas en el seguimiento de la vibración periódica de la señal de voz, son muy inexactas para el cálculo de las mediciones de perturbación<sup>15,16,21,22</sup>.

En estos casos, podemos recurrir a algoritmos matemáticos capaces de determinar la F0 y producir estimaciones de aperiodicidad y / o ruido añadido sin la necesidad de precisar la identificación de los límites individuales de cada ciclo.

Los más utilizados son : el Coeficiente de *Proyección Lineal* o "*Linear Predictive coefficients*" (LPC), basado en el hecho de que cualquier muestra de voz digitalizada se puede predecir parcialmente, con respecto a la señal que inmediatamente la precede; y el *Promedio del Espectro a Largo Plazo* "*Long-Term Average Spectrum*" (LTAS), que obtiene un promedio de los tres formantes a lo largo de la frase (de la media de la frecuencia y de la anchura de banda de F1, de F2 y de F3 de todas las vocales), dando un promedio de la energía acústica. El primero se utiliza para muestras acústicas de vocales sostenidas, y el segundo, tanto para muestras de habla continua, como de vocales sostenidas<sup>16</sup>.

La preocupación en torno a la validez de los métodos tradicionales de análisis de perturbación de la frecuencia fundamental, ha llevado a los investigadores a considerar otros métodos de cuantificación de los componentes de ruido en la señal de la voz. En particular, varios investigadores<sup>34-42</sup> han publicado que estas medidas, derivadas del análisis espectral y cepstral, pueden ser fuertes predictoras del nivel de ruido, percepción de gravedad de disfonía, y tipo de trastorno de la voz

Como hemos comentado anteriormente, el **LTAS** representa el promedio de los tres formantes a lo largo de la frase (de la media de la frecuencia y de la

anchura de banda de F1, de F2 y de F3 de todas las vocales). Simboliza la distribución media de energía a través de la señal de voz que incluye vocales y consonantes, por lo que no muestra la estructura armónica asociada con el espectro vocal de la transformada rápida de Fourier. En su lugar, muestra un contorno suave, con la mayor energía en la región de frecuencias más bajas<sup>16</sup>.

El LTAS permite calcular la relación de la energía dentro de diferentes bandas de frecuencia, así como el cálculo de distintos momentos espectrales. Así se puede calcular la intensidad de las frecuencias entre 0-1000 Hz y 100-5000 Hz de cada vocal, que es la zona donde se concentra la energía más grave del espectro, y por tanto la que está más relacionada con la vibración glótica y la F0 (este rango se informa como alfa-ratio en la literatura) . Por otro lado, el LTAS es tratado como una curva de campana y se pueden calcular: media, desviación estándar, asimetría y curtosis. Estas proporciones y momentos se utilizan para describir la distribución de la energía total en la señal de voz. Debido a que todas estas medidas se obtienen de un promedio de una expresión verbal relativamente larga, es difícil relacionarlos con atributos específicos fisiológicos o perceptual de la voz. Por ello, el LTAS se considera como una mejor herramienta para describir y estudiar la señal acústica del habla<sup>16</sup>.

Uno de los métodos, con más relevancia en los últimos años, *obtenidas a partir del LTAS es el **ANÁLISIS CEPSTRAL***.

Para el análisis cepstral no se utiliza la transformada de Fourier directamente sobre el espectro (Power Spectrum), sino sobre el logaritmo del Power Spectrum. Se considera pues una inversión del espectro, por lo que en el eje de abscisas tendremos el tiempo (expresado en msg) y en el eje de ordenadas la intensidad (expresada en dB). La duración de la onda registrada mediante análisis cepstral es el período de la frecuencia *fundamental*<sup>16,31,32</sup>.

El análisis cepstral requiere de un complejo cálculo matemático, que es realizado sin problemas por los paquetes informáticos. De la multitud de parámetros que se pueden obtener del análisis cepstral, son muchos los autores<sup>34-40</sup> que han demostrado que el Pico de Prominencia Cepstral, "*Cepstral Peak Prominence*" (CPP), es la medida que mayor correlación ha demostrado con la puntuación perceptual de "grado general de la disfonía".

Hillenbrand et al., 1994<sup>41</sup>, informaron que el CPP y CPPs (Suavizado de la Prominencia Pico Cepstral o "*Smoothed Cepstral Peak Prominence*", medida derivada del CPP) eran las medidas acústicas más fuertes para determinar la voz aérea, tanto en las vocales sostenidas, como en el habla continua. Estos resultados fueron confirmados por Dejonckere y Wieneke, 1996<sup>42</sup>, que consideraban el CPP

como mejor predictor de disfonía en vocales sostenidas, en comparación con el espectro.

Heman-Ackah, 2001<sup>34</sup>, también encontró que el CPP estaba fuertemente relacionado con la calidad general de voz en vocales sostenidas y especialmente en el habla continua, en comparación con las medidas de perturbación tradicionales.

Awan y Roy, 2004<sup>35</sup> proponen modelos multivariantes, en los que las medidas cepstrales representan los parámetros con mayor robusted estadística, para predecir la gravedad de la disfonía.

Sin embargo, el meta-análisis más exhaustivo que se ha realizado recientemente en este campo, es el publicado en 2009 por La Acoustical Society of America<sup>36</sup>. Se analizaron más de 100 algoritmos diagnósticos basados en sistemas de software que ofrecían distintos parámetros acústicos para valorar la calidad de la voz. Veinticinco estudios cumplieron los requisitos de fiabilidad metodológica. Al correlacionar la validez de las medidas acústicas con las perceptuales, se identificaron cuatro medidas en las vocales sostenidas, y tres medidas en el discurso continuo, que cumplían los criterios del metaanálisis. De estas siete medidas fueron el CPP y el CPPs, las que mostraron mayor correlación con el valor perceptual de escape aéreo o "breath" (B), y un potencial adicional discriminatorio para el de aspereza o "rough" (R), siendo la más fuerte correlación para la evaluación de la severidad global de la disfonía (G), incluso con muestras de voz pre-tratamiento extremadamente aperiódicas que serían difíciles de analizar con el uso de medidas tradicionales basados en el tiempo, tanto en vocales sostenidas como en el habla continua<sup>36</sup>.

#### 1.4.3.2.4. INDICES MULTIVARIANTES DE CALIDAD DE VOZ: Índice de Calidad Acústica de la Voz "The Acoustic Voice Quality Index" (AVQI).

En los últimos años, varios autores han desarrollado modelos multivariantes como predictores de severidad de la disfonía y la calidad de la voz (Wuyts, 2000<sup>43</sup>; Yu, 2001<sup>44</sup> y Bhuta, 2004<sup>45</sup>). La mayoría utilizaron muestras de vocales sostenidas y, a excepción de Yu et al., propusieron algoritmos multivariantes que constaban de medidas acústicas basadas en el tiempo o parámetros aerodinámicos<sup>36</sup>. Posteriormente, Awan y Roy<sup>35</sup> elaboran un modelo acústico que incluye las medidas cepstrales (CPPS), demostrando una alta correlación con el grado de disfonía. Sin embargo no fue hasta 2009, cuando Yuri Maryn et al<sup>36</sup>., motivados por el carácter multidimensional de la voz, defienden un algoritmo en el que se concatenan muestras de vocales sostenidas con habla continua.

## □ IMPORTANCIA DE LA CONCATENACIÓN DE LAS MUESTRAS DE VOZ Y HABLA CONTINUA.

Como hemos hecho referencia, la mayoría de los estudios derivan de muestras de vocales sostenidas en base a la operabilidad de las mismas. Esta preferencia viene marcada básicamente por los siguientes aspectos:

1. El habla continua cuenta con segmentos áfonos, inicios y terminaciones de la voz rápidos, fluctuaciones en la frecuencia fundamental, la amplitud y la prosodia<sup>46</sup>.
2. Las vocales continuas son fonaciones relativamente invariables en el tiempo, mientras que el habla continua implica cambios rápidos y frecuentes causados por mecanismos glóticos y supraglóticos, por tanto las muestras de habla son más variables en F0 e intensidad, lo cual dificulta la extracción de parámetros basados en el tiempo, como la frecuencia fundamental y sus perturbaciones en amplitud y frecuencia<sup>26,37,46</sup>.
3. Las vocales sostenidas no se ven afectadas por el contenido emocional, pausas, contexto fonético, ni acento<sup>37</sup>, sin embargo, si se ven afectadas por alteraciones en las propiedades viscoelásticas de la mucosa laríngea, que impiden la emisión sostenida y estable en tono e intensidad. Las vocales sostenidas son muy útiles para detectar la inestabilidad en la onda mucosa de origen neurogénico (temblor)<sup>47</sup>.
4. La emisión de una vocal sostenida es producida con menos esfuerzo y de más fácil análisis acústico (el análisis está más estandarizado) que el habla continua<sup>37,46</sup>.
5. La carga lingüística en una vocal sostenida es menor que en el habla, lo que le da inmunidad frente a las influencias del dialecto, lengua o cognición<sup>37,46</sup>.

El habla evidencia mejor que la vocal sostenida el comportamiento fonorrespiratorio del paciente. Las muestras de habla continua o de lectura permiten reconocer las pausas áfonas y fluctuaciones vocales que se producen en el inicio y en la terminación del habla; asimismo permiten detectar trastornos de la prosodia o de la intensidad vocal, que tienen un impacto relativamente importante en las señales cortas del habla continua<sup>46</sup>.

Algunas patologías, como la disfonía espasmódica, pueden tener unas señales acústicas relativamente normales en muestras de vocales sostenidas, mientras que se pueden ver severamente comprometidas durante el habla continua<sup>46,47</sup>.

Por otro lado, aunque en la población general la emisión de una vocal sostenida puede resultar más cómoda de analizar, se trata de una situación que

causa un mantenimiento regular de la tensión del músculo vocal y aumento de la presión subglótica. Rovirosa et al.<sup>46</sup> encontraron un aumento de la F0 y una mayor variabilidad del tono en las muestras de vocales sostenidas con respecto a las de la lectura o el habla espontánea, concluyendo que los resultados del jitter deben hacerse teniendo en cuenta esta circunstancia.

□ **MODELO MULTIVARIANTE AVQI: "ACOUSTIC VOICE QUALITY INDEX".**

a) **MÉTODO DE OBTENCIÓN DEL PARÁMETRO AVQI.**

En un intento de incluir ambos tipos de estímulos para la evaluación perceptual y acústica de la voz, *Maryn et al.*, publicaron en 2009 un riguroso estudio<sup>36</sup> que incluía 251 sujetos con (n = 229) o sin (n = 22) trastornos de voz. Los *segmentos de voz de dos frases leídas en voz alta de un cuento popular* (al que se le eliminan los fragmentos sin voz) *se concatenaron con 3 segundos de la vocal / a /* (después de eliminar el primero y último segundo de la muestra original de 5 segundos) en un único archivo de sonido.

Dicho archivo, con las dos muestras concatenadas de voz, fue analizado mediante el programa de libre distribución on line Praat®. Inicialmente, se obtuvieron 13 medidas acústicas basadas en perturbaciones de la frecuencia fundamental y de la amplitud, análisis cepstral y espectral. El análisis de regresión múltiple por pasos descartó siete de estas medidas y produjo un modelo acústico de seis variables para la medición de la calidad de voz global de las dos muestras concatenadas: Suavizado de la Prominencia Pico Cepstral (*CPPs*), relación armónico-ruidos (*HNR*), *Shimmer* local percentual, *Shimmer* absoluto en dB, la inclinación de la línea de tendencia del LTAS o "*Tilt of the trend line through the long-term average spectrum*" (Tilt) y la pendiente del LTAS o "*Slope of the long-term average spectrum*" (Slope), siendo el Cepstrum la principal medida de la predicción de la calidad de la voz en general<sup>36,39</sup>, como se refleja en la ecuación matemática resultante para la obtención del parámetro AVQI:

$$\text{AVQI} = (3,295 - 0,111 \times \text{CPPs} - 0,073 \times \text{HNR} - 0,213 \times \text{shimmer local} + 2,789 \times \text{shimmer local dB} - 0,032 \times \text{slope} + 0,077 \times \text{tilt}) \times 2,571$$

Los resultados de los coeficientes de correlación, así como de las medidas convencionales de la eficacia de pruebas de diagnóstico / precisión, apoyaron la utilidad de las muestras de voz que concatenan el habla continua con las vocales sostenidas, y la precisión diagnóstica del modelo acústico multivariado (AVQI) para establecer la severidad de la disfonía<sup>36,37,39</sup>.

## b) RELACIÓN CLÍNICA DE LOS PARÁMETROS DEL ÍNDICE AVQI

Cada una de las variables acústicas que formula el índice AVQI tienen una correlación clínica con las posibles distorsiones vibratorias que se puedan producir a nivel de la glotis, por lo que, de forma conjunta, representan un indicador de la severidad global de la disfonía, así como de los parámetros perceptuales B y R<sup>35,36,39</sup>.

1. *TILT* y *SLOPE*: han sido relacionados con el cierre glótico insuficiente y los escapes aéreos o parámetro perceptual B.
2. Medidas de perturbación de amplitud como *SHIMMER LOCAL* y *el SHIMMER LOCAL dB*: han sido relacionados con una vibración irregular o aperiódica de las cuerdas vocales y con la sensación perceptual de aspereza o parámetro R.
3. *CPPs* ha sido asociado a los parámetros perceptuales B y R (en mayor medida con el primero)
4. La correlación entre el índice AVQI y el grado general de disfonía (parámetro perceptual G) fue de  $r=0,78$ , relevando alta correlación y validez de predicción<sup>36,39</sup>.

En definitiva, el interés de utilizar el índice AVQI en la evaluación de la calidad de voz, radica en varias circunstancias:

- PERMITE EL ANÁLISIS DE FORMA CONCATENADA DE MUESTRAS DE VOZ DE HABLA CONTINUA Y DE VOCALLES SOSTENIDAS, por lo que se pueden obtener las cualidades de la voz de estos dos tipos de grabaciones.
- Es un algoritmo basado principalmente en medidas espectrales y cepstrales (que son las que tienen mayor peso en la fórmula, como se aprecia en el desarrollo de la ecuación). Estas medidas son independientes de la periodicidad de la señal acústica, por lo que pueden aplicarse en voces muy aperiódicas y desestructuradas, incluso disfonías tipo 3 de la clasificación espectrográfica de Titze.
- Es un índice de fácil interpretación. El resultado del AVQI se expresa en una dimensión continua, con valores que van del 0 al 10. Cuanto mayor sea la puntuación del AVQI, peor será la calidad de la voz global y viceversa.
- No se ve alterado por el idioma de las señales acústicas. Ha demostrado similar fiabilidad para idiomas como el inglés, danés, alemán y francés<sup>38</sup>.
- Recientemente se ha publicado su validez en la población pediátrica<sup>40</sup>.

*Por todo lo dicho, el índice AVQI se considera un parámetro válido para estudiar la evolución de la disfonía después de aplicar tratamientos rehabilitadores de la voz, quirúrgicos ó radioterápicos<sup>39</sup>.*

#### 1.4.4 TEST FONORESPIRATORIOS.

Como vimos en el capítulo de las funciones de la laringe, la aducción de las cuerdas vocales determinan un efecto valvular que, al interaccionar con la presión que se genera en la subglotis por el flujo aéreo que viene de los pulmones, da lugar a una serie de pulsos de presión que hacen vibrar la mucosa de los repliegues vocales. Por tanto, para que la fonación se pueda llevar a cabo con normalidad es necesario un flujo aéreo espiratorio suficiente, que genere la necesaria presión subglótica, así como un cierre glótico eficaz que no condicione pérdidas aéreas durante la dinámica vocal<sup>16,22</sup>.

Existen un conjunto de test aerodinámicos, clínicos, no instrumentales, que exploran esta coordinación fono-respiratoria, mediante cuatro índices básicos: el TMF (Tiempo Máximo Fonatorio), TMS (Tiempo Máximo de Soplo), Índice s/z o fonorrespiratorio, CF (Cociente de Fonación).

##### 1.4.4.1. TIEMPO MÁXIMO FONATORIO (TMF).

El TMF se calcula pidiendo al paciente que emita, durante el mayor tiempo posible, una vocal (generalmente /a/ o /e/) en un tono e intensidad cómodos, y en una postura adecuada. Se realizan varias mediciones, tomando como válida la de mayor duración.

Nos da información sobre el flujo pulmonar y/o la eficacia del cierre glótico. El valor medio en el hombre es de 25 segundos, y de 21 en la mujer. Valores inferiores a 10 segundos se consideran patológicos<sup>20</sup>.

##### 1.4.4.2. TIEMPO MÁXIMO DE SOPLO (TMS).

El TMS se obtiene cronometrando el tiempo máximo que el paciente puede emitir el sonido /s/. Debe hacerlo a una intensidad baja y uniforme ("como si mandáramos a callar a alguien"). Nos orienta exclusivamente de la función pulmonar. Los valores deben aproximarse a los medidos en el TMF (normalmente, es unos segundos inferior)<sup>20</sup>.

#### **1.4.4.3. ÍNDICE S/Z O FONORESPIRATORIO.**

Este índice relaciona el TMS con el TMF:  $TMS/TMF$ . Permite diferenciar si la disfonía está condicionada por falta de fuelle pulmonar, o por defecto del cierre glótico. El límite de la normalidad se encuentra entre 1.4 – 1.5.

Dependiendo del valor que tome este cociente, podremos orientar la causa de la disfonía a dos situaciones:

- CAUSA LARÍNGEA: desciende el denominador (TMF) a favor del numerador; tendremos valores por encima de uno.
- CAUSA PULMONAR: disminuirán tanto el valor del TMS como del TMF. El índice s/z no varía<sup>20</sup>.

#### **1.4.4.4. COCIENTE DE FONACIÓN (CF).**

Representa la relación entre la capacidad vital (medida mediante espirómetro) y el TMF. Los valores normales son  $155 \pm 45$  ml/seg. En casos en los que exista incompetencia glótica, descenderá el denominador, obteniendo resultados superiores<sup>20</sup>.

### **1.4.5 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA BASADA EN LA VOZ.**

Como hacíamos referencia en el apartado sobre el “*manejo clínico de la disfonía*”, desde hace unos años, hay una creciente necesidad de crear herramientas válidas que permitan al paciente expresar el impacto que la patología vocal supone en su calidad de vida. Los cuestionarios de incapacidad vocal permiten conocer:

1. La medida en que se ven afectadas las actividades diarias, sociales y profesionales.
2. La evaluación que hace el paciente de su patología vocal desde el punto de vista funcional.
3. El perjuicio en la autopercepción de su imagen personal, esto es, la autopercepción que posee de sí mismo a causa de su problema vocal<sup>21,48</sup>.

Existen multitud de encuestas que analizan, en mayor o menor profundidad, cada uno de estos aspectos ("*Voice-Related Quality of Life*", "*Vocal Performance Questionnaire*", "*Voice Symptom Scale*", etc.).

El "*Voice Activity and Participation Profile*" (VAAP) es un cuestionario de 28 ítems desarrollado por Ma y Yu en 2001<sup>49</sup>. Evalúa la autopercepción del problema de voz, el impacto emocional, la limitación de la actividad y la restricción de la participación<sup>49</sup>. Está basado en la Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías de la Organización Mundial de la Salud.

Sin duda alguna, el más utilizado es el Índice de Incapacidad Vocal o "**Voice Handicap Index**" (VHI) por ser el más versátil, fácil de completar por el paciente y el que contiene la información más relevante acerca de la calidad de vida relacionada con la voz<sup>50</sup>.

#### □ VOICE HANDICAP INDEX (VHI).

El VHI (*Voice Handicap Index*) es un cuestionario desarrollado por *Jacobson et al* en 1997<sup>50</sup>, con el fin de cuantificar el impacto percibido por un sujeto afectado por un trastorno vocal, respecto a distintos ámbitos de su calidad de vida: la propia función vocal, las molestias físicas relacionadas con la disfonía y las emociones que provoca dicho trastorno de voz<sup>50</sup>.

Consiste en una encuesta con 30 ítems organizados en tres subescalas de 10 ítems, denominadas subescala física, subescala funcional y subescala emocional. Existe una versión reducida de 10 ítems que presentaba la misma potencia estadística. Ambas versiones han sido traducidas al castellano y validadas en nuestra población por Nuñez Batalla et al., en 2009<sup>48</sup>.

Al comparar la evaluación de la calidad de voz perceptual con los índices de incapacidad vocal, en la literatura existe importante controversia<sup>51</sup>. Estos resultados son esperables, dado que no miden lo mismo. La valoración perceptual es una medición de la calidad de voz calificada subjetivamente por expertos de la patología vocal, mientras que la puntuación del VHI refleja la opinión personal del paciente respecto al deterioro que la disfonía origina en la calidad de vida. Diferentes puntuaciones de VHI en revisiones seriadas durante el tratamiento, podría ser un reflejo de sus distintas expectativas, así como de la generalización o transferencia de los resultados del tratamiento, y de su reflejo en los distintos ámbitos de la calidad de vida relacionada con la voz<sup>51</sup>.

En cuanto a la relación del VHI con los parámetros objetivos del análisis acústico digital, fue solo la relación HNR o armónico/ruido, la que se encontró en la bibliografía con una correlación estadísticamente significativa<sup>51,52</sup>.

## 1.5 EL CÁNCER GLÓTICO.

En este quinto punto del capítulo de introducción, se expondrán los aspectos generales del cáncer de laringe. Se revisarán la incidencia, factores etiológicos, carcinogénesis, manifestaciones clínicas más habituales, últimos avances diagnósticos, modalidades de tratamiento y pronóstico, según los estadios y la localización tumoral.

### 1.5.1 INCIDENCIA Y FACTORES ETIOLÓGICOS.

El cáncer de laringe es una de las neoplasias de cabeza y cuello más frecuentes, excluyendo a los carcinomas derivados de la piel. Representan el 2% de todos los tumores malignos del organismo, y el 25% de los tumores de cabeza y cuello<sup>6,32,53</sup>. España presenta una de las tasas de incidencia más altas, con una relación 4:1 varones/mujeres. Se diagnostican alrededor de 25 casos/100.000 habitantes/año y, aunque hay un notable incremento en el sexo femenino en la mayoría de los países, en el nuestro este aumento no se ha constatado, manteniéndose en 0,6 casos/100.000 habitantes/año. La mortalidad por neoplasia primaria se estima en 10 casos/100.000 habitantes al año, observándose una ligera disminución en los últimos años. La incidencia máxima por edad se sitúa en el rango de 50-70 años<sup>6,7</sup>.

Tradicionalmente, España y los países de la vertiente mediterránea han presentado una mayor prevalencia de la sublocalización supraglótica, frente a la glótica. Sin embargo, en los últimos años (1985-1990), se ha producido un cambio epidemiológico, a favor de los carcinomas glóticos<sup>6</sup>. Tamarit et al., 2007<sup>53</sup> informaron de porcentajes del 60-65 % para la localización glótica, respecto al 30-35 % de tumores supraglóticos, y el restante 5-10 % de subglóticos, en los últimos 10 años .

Los cambios en el estilo de vida (tabaco, alcohol y hábitos dietéticos) de nuestra población, actualmente no permiten explicar este hecho, por lo que probablemente, existan otros factores implicados aún no demostrados<sup>53</sup>.

Entre los factores de riesgo demostrados se encuentran el consumo de tabaco y alcohol. El riesgo relativo de desarrollar cáncer de laringe en fumadores de 10 cigarrillos/día, durante diez años, es 30 veces mayor que en los no fumadores<sup>54</sup>. El tabaco es considerado, en el cáncer de laringe, un agente carcinógeno completo, es decir, que es capaz de operar por sí mismo en todas las fases de la carcinogénesis. El alcohol está especialmente asociado a las localizaciones

hipofaríngeas y supraglóticas. La exposición conjunta al tabaco y el alcohol aumenta el riesgo de cáncer de laringe en más de un 50 % del esperable de un efecto exclusivamente sumativo (esta sinergia es más evidente en los tumores supraglóticos)<sup>54,55</sup>.

Existen otro grupo de factores que no han demostrado su efecto carcinogénico, si se disocian del tabaco (agentes co-carcinógenos). Entre éstos tenemos: exposiciones profesionales (polvo de cemento o a la madera, asbesto y pinturas industriales), infecciones virales tipo Herpes Virus tipo II o Papiloma Humano (serotipos 16 y 18) y procesos inflamatorios crónicos de las vías aéreas (laringitis crónica y paquidermia por reflujo gastroesofágico)<sup>6,53</sup>.

### 1.5.2 CARCINOGENESIS.

En la historia natural de la carcinogénesis del cáncer glótico, hasta un 10-15 % de los pacientes suelen presentar, meses o incluso años antes, una exploración típica de laringitis crónica (lesiones blancas o rojas)<sup>6</sup>. Los resultados histopatológicos de las muestras de biopsias de estas lesiones son, en un 30-40 % de las veces, de "*neoplasia intraepitelial laríngea*", denominada anteriormente displasia laríngea, en sus tres grados (I,II,III)<sup>6</sup>.

La progresión de neoplasia intraepitelial laríngea a "*carcinoma invasor*" fue descrita minuciosamente por Alvarez Marcos et al., 2000<sup>6</sup>. Estos autores encontraron como las neoplasias intraepiteliales laríngeas tipo I evolucionaban a carcinoma invasor en el 3 %; las tipo II en un 11 %; y las tipo III hasta en el 25 % de los casos. Concluyeron que el paso determinante era la rotura de la membrana basal. Las células tumorales producían enzimas del tipo de las metaloproteasas (colagenasa 3, estromelisin 3), que degradaban la matriz extracelular y progresaban en el estroma con microinvasión. Una vez atravesada la membrana basal se convertían en invasivas o infiltrantes, al no encontrar barreras anatómicas que lo impidieran. En los tumores glóticos, la neoplasia se introducía en el espacio de Reinke, desde donde se extendía a todo el repliegue vocal, de forma superficial, y hasta el ligamento y el músculo, en profundidad. Cuando infiltraba el músculo, producía una fijación o inmovilidad del repliegue vocal, momento crucial en la historia natural del cáncer de cuerda vocal<sup>6</sup>.

### 1.5.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA.

Los tumores glóticos se diagnostican más precozmente que los de otras sub-localizaciones laríngeas, ya que producen precozmente disfonía persistente y progresiva<sup>7</sup>. La disfonía está condicionada por la interferencia de la masa con el cierre de la glotis. Cuando el tumor crece e invade el músculo tiroaritenoides, la cuerda se paraliza y aumenta la gravedad de la disfonía. La fijación de la cuerda vocal ocasiona incompetencia glótica, sumándose a la disfonía problemas de broncoaspiraciones. Si el tumor llega a obstruir una porción importante del espacio glótico, aparece la clínica más comprometida y severa del cáncer glótico, la disnea<sup>6,7,12</sup>.

La evaluación clínica pre-terapéutica es sumamente importante en el cáncer glótico. En ninguna otra localización, diferencias de escasos milímetros o cambios sutiles, impactan tanto en la selección del tratamiento y sus resultados. Las características del tumor (infiltrante o exofítico), patrón de extensión (superficial o hacia los espacios profundos), el estado de la motilidad cordal y aritenoides, la magnitud de la extensión subglótica, o la reducción del espacio glótico con la consiguiente necesidad de una traqueostomía eventual, son algunas de las situaciones a evaluar, de forma precisa, para un correcto estadiaje.

El estudio inicial del paciente con disfonía de más de tres semanas de evolución, es la **laringoscopia indirecta**. Proporciona una adecuada visión de la laringe para delimitar la extensión de la lesión. En casos de variaciones anatómicas o de reflejo faríngeo aumentado, se recurrirá a la **laringoscopia flexible o rígida**, para hacer una descripción más adecuada de la afectación de puntos clave: comisura anterior, ventrículos laríngeos o la subglotis. La motilidad cordal, en casos dudosos, se evaluará mediante la **videoestroboscopia**, que permitirá descartar invasión del músculo vocal.

La **laringoscopia directa** está indicada *siempre* que no se hayan podido tomar muestras de biopsia mediante la fibroscopia flexible, o en candidatos a cirugía conservadora, cuando existe duda de la extensión real de la enfermedad.

El estudio de extensión se complementa con la **tomografía con contraste yodado (TC)**. La TC se indica en todos los casos, excepto en tumores glóticos con movilidad cordal normal y sin afección de la comisura anterior. Debe ser practicada en cortes delgados (< 3 mm) y con reconstrucciones coronales y sagitales. Permite evaluar el espacio preepiglótico, el paraglótico y la extensión subglótica, que no pueden ser diagnosticados por los medios endoscópicos clínicos. Los ganglios

mayores de 15 mm o con centro hipo-denso (necrosis central) son muy sugestivos de metástasis<sup>56,57</sup>.

Es importante considerar que los estudios de imagen tienen una sensibilidad y especificidad limitada, dado que puede existir discrepancia con la evaluación patológica hasta en un 30% de los casos<sup>56</sup>.

Además se debe solicitar **analítica completa y radiografía de tórax**. Los estudios de laboratorio deben incluir los parámetros necesarios para conocer las condiciones de morbilidad asociadas y el estado nutricional; la radiografía de tórax, nos ofrecerá información de la situación cardio-pulmonar y excluirá eventuales metástasis pulmonares o segundos primarios.

#### 1.5.4 TRATAMIENTO DEL CÁNCER GLÓTICO.

El tratamiento de los tumores glóticos se beneficia, al igual que la mayoría de los tumores del organismo, de estrategias que pasan por combinaciones de cirugía, radio y quimioterapia. La elección del tratamiento se establece en función de la clasificación TNM, de la afectación de sublocalizaciones que implican mayor riesgo de diseminación tumoral y/o recidiva, de las características del paciente (edad, estado general, utilidad de la voz, preferencias terapéuticas, etc.) y del equipo médico que va a realizarlo (experiencia, disponibilidad de técnicas, criterios terapéuticos según resultados propios, etc.).

La *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*<sup>58</sup> recomienda que la evaluación del resultado del tratamiento se notifique reflejando: control locorregional, supervivencia sin enfermedad, supervivencia determinada y supervivencia general de 2 a 5 años. En el caso de los cánceres de laringe, la AJCC aconseja comunicar los resultados de calidad de voz después de la cirugía laríngea inicial, radiación inicial, tratamiento combinado planificado, o rescate quirúrgico debido a fracasos de la radiación<sup>58</sup>.

##### 1.5.4.1. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.

Para el abordaje del cáncer glótico disponemos de varias técnicas de tratamiento quirúrgico conservador: la cordectomía láser, cordectomía clásica mediante laringofisura, hemilaringectomía vertical con sus variantes (fronto-lateral y frontal-anterior) y la laringectomía supracricoidea; así como técnicas radicales, como la laringectomía total.

#### □ CORDECTOMÍA LÁSER.

La tecnología láser permite trabajar con un haz enfocado en un punto de 0.5 mm de diámetro, el cual es dirigido mediante un micro-manipulador, lo que permite cortar y coagular bajo visión endoscópica magnificada con un microcopio quirúrgico. El daño tisular es menor, el edema limitado y la epitelización acelerada, lo que facilita la recuperación, con frecuencia sin necesidad de traqueostomía<sup>59</sup>. Con experiencia, es posible realizar resecciones complejas sin detrimento del control local. La mayoría de los autores<sup>6,7,60</sup> coinciden en sus indicaciones: tumores cordales con videostroboscopia normal, sin compromiso de la comisura anterior o extensión fuera de la cuerda vocal. Sus principales limitaciones son la adecuada exposición del tumor mediante laringoscopia directa y la motilidad cordal<sup>6,7,60</sup>.

En caso de insuficiente control del tumor mediante endoscopia se debe optar por la *cordectomía clásica mediante laringofisura*.

#### □ CORDECTOMÍA CLÁSICA MEDIANTE LARINGOFISURA.

Mediante esta técnica se pueden extirpar lesiones que afecten a los dos tercios anteriores de la cuerda sin implicación de la comisura anterior (*ilustración 21*).

Por incisiones horizontales en el ventrículo e inferior a la cuerda vocal, se reseca la totalidad de ésta (mucosa y músculo vocal), desde la comisura anterior hasta el aritenoides en una sola pieza<sup>7</sup>.

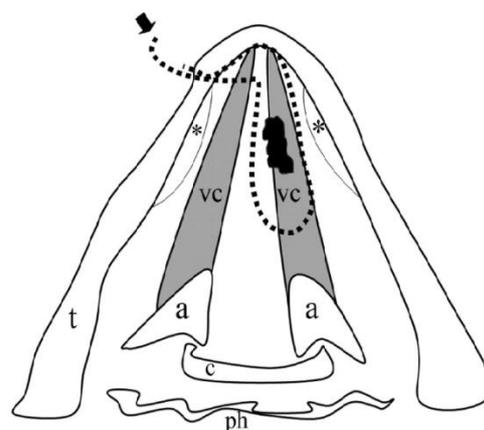
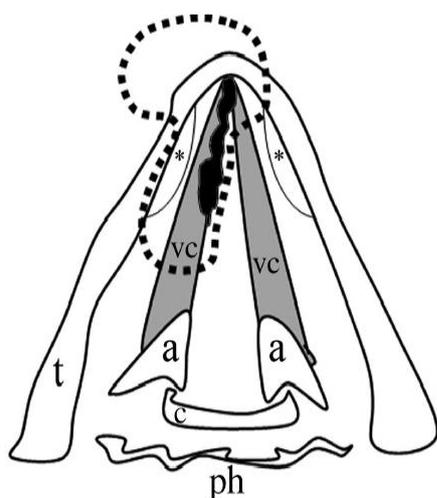


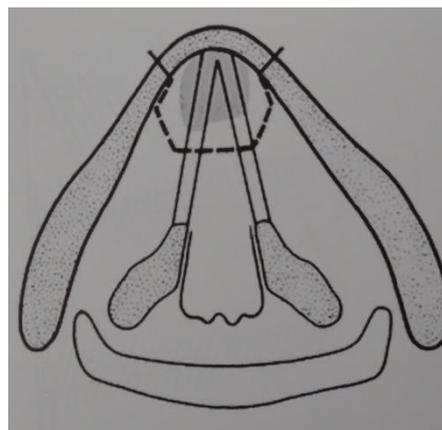
Ilustración 21. Cordectomía clásica. Tomado Ferreiro-Arguelles, C et al. *Radiographics*, 2008<sup>56</sup>.

#### □ CORDECTOMÍA FRONTO-LATERAL y FRONTAL- ANTERIOR.

Dentro de las técnicas abiertas conservadoras, la *hemilaringectomía vertical con sus variantes (fronto-lateral y frontal anterior)*, son una excelente opción quirúrgica conservadora en los tumores T1 y T2 seleccionados (*ilustraciones 22 y 23*).



**Ilustración 22. Corpectomía fronto-lateral.** Tomado Ferreiro-Arguelles, C. et al. *Radiographics*, 2008<sup>56</sup>.



**Ilustración 23. Corpectomía frontal-anterior.** Tomado de *Tratamiento conservador del cáncer de laringe*. Novo Ruiz et al., 2001<sup>7</sup>.

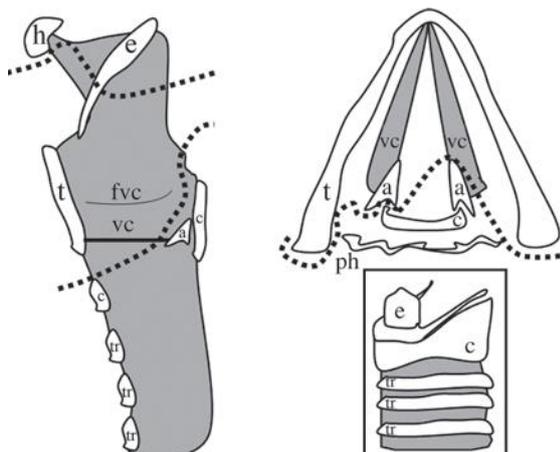
La corpectomía fronto-lateral (ilustración 22) permite reseca lesiones que afectan a la comisura, de forma superficial, con movilidad vocal conservada, que no sobrepasan el ápex del proceso vocal y sin afectación cartilaginosa. Se reseca la cuerda vocal, una parte del ala lateral y la quilla del cartílago, haciendo cuerpo con la comisura anterior<sup>6,7,12</sup>.

La corpectomía frontal-anterior (ilustración 23) se emplea para carcinomas de una cuerda vocal con discreta afectación contralateral, o en lesiones en herradura que no sobrepasan en extensión a un tercio de ambas cuerdas. Se reseca el tercio anterior de ambas cuerdas y la porción cartilaginosa comprendida entre dos incisiones verticales a un cm de la línea media<sup>6,7,12</sup>.

#### □ LARINGECTOMÍA SUPRACROIDEA (LSC).

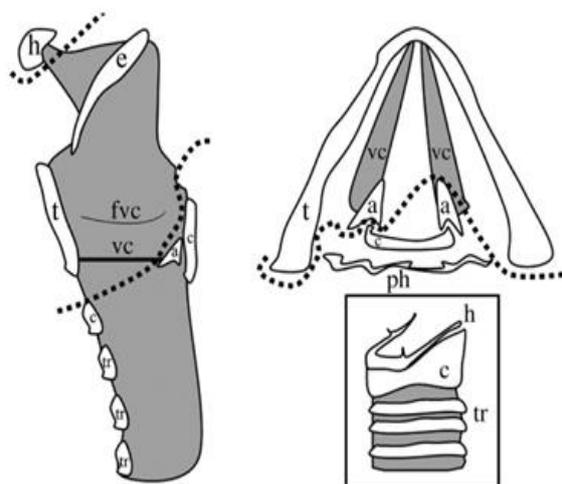
La laringectomía supracroidea puede tratar una variedad de lesiones T1b-T2, pero su mejor indicación ocurre en los tumores T3 glóticos, con fijación de la cuerda vocal o invasión limitada del espacio pre-epiglótico, sin compromiso del aritenoides<sup>7</sup>. También permite reseca T4 transglóticos, siempre que la invasión del ala tiroidea sea limitada y no exista extensión a través del pericondrio<sup>7</sup>. La continuidad de la vía aérea se restablece mediante cricohioidoepiglotopexia (cuando se conserva la epiglotis suprahiodea) o con cricohioidopexia, por lo que la LSC esta contraindicada en casos de: extensión infraglótica mayor de 10 mm anteriormente, ó 5 mm posterolateralmente; al hueso hioides, superiormente; o al cartílago cricoides, inferiormente. En estas circunstancias sería imposible la reconstrucción sin implicar márgenes de resección<sup>6,7,32</sup>.

Cuando la LSC se realiza mediante *cricohioidoepiglotopexia*, incluye: la totalidad el cartílago tiroides con la endolaringe correspondiente (cuerdas, bandas y espacio paraglótico), la epiglotis infrahioidea y la parte baja del espacio pre-epiglótico (*ilustración 24*).



**Ilustración 24.** Larigectomía supracricoidea con cricohioidoepiglotopexia. Tomado Ferreiro-Arguelles, C. et al. *Radiographics*. 2008<sup>56</sup>.

Cuando la LSC se realiza con *cricohioidopexia*, la epiglotis y el espacio pre-epiglótico se extirpan en su totalidad (*ilustración 25*).



**Ilustración 25.** Laringectomía supracricoidea con cricohioidopexia. Tomado Ferreiro-Arguelles, C. et al. *Radiographics*. 2008<sup>56</sup>.

En ambos casos, la suspensión cricoidea da la continuidad al eje laringotraqueal y, dado la rigidez del cartílago cricoideo, se asegura el calibre de la vía aérea y la posterior decanulación del paciente. Por otro lado, la indemnidad anatómica y funcional de, al menos, un aritenoides, consigue mantener las funciones esfinterianas de la neoglitis, permitiendo el cierre durante la fonación y la deglución, y la apertura en el tiempo respiratorio<sup>7,32</sup>.

□ LARINGECTOMÍA CASI TOTAL (LCT) Y LARINGECTOMÍA TOTAL (LT).

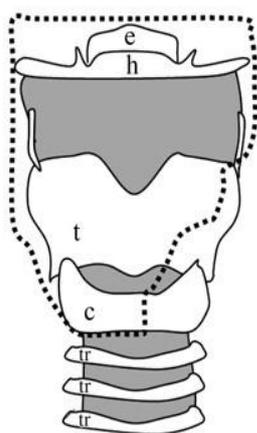


Ilustración 26. Laringectomía casi total. Tomado de Ferreiro-Arguelles, C. et al. *Radiographics*. 2008<sup>56</sup>.

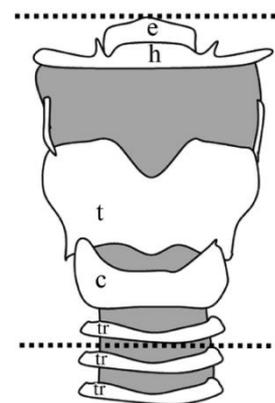
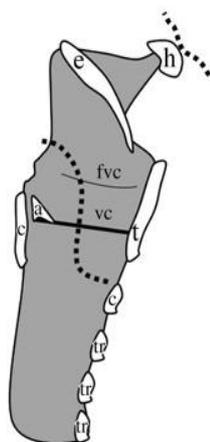


Ilustración 27. Laringectomía total. Tomado de Ferreiro-Arguelles, C. et al. *Radiographics*. 2008<sup>56</sup>.

La laringectomía total (*ilustración 27*) es una técnica aceptada, de forma unánime<sup>6,7,12,32</sup>, por las altas tasas de curación que presenta en cánceres laríngeos en estadio avanzado. Sin embargo, la pérdida de la función fonatoria ha llevado, en los últimos años, al diseño de procedimientos que posibiliten reseca tumores muy extensos, con márgenes de seguridad, que permitan al paciente la recuperación de la voz.

La laringectomía casi total o "*near total laryngectomy*" (*ilustración 26*) está indicada en tumores avanzados transglóticos (también para casos seleccionados de hipofaringe) en los que es posible conservar algunos elementos de la endolaringe: una parte del cricoides, tercio posterior de la cuerda no afecta, y aritenoides ipsilateral. Con estas estructuras se elaborará una comunicación entre traquea y faringe, que permitirá un flujo espiratorio eficaz para generar una vibración secundaria en la neofaringe. No se producirán aspiraciones durante la deglución, por el carácter dinámico de esta comunicación, pero la vía aérea debe mantenerse con un traqueostoma permanente<sup>7</sup>.

La laringectomía total está indicada para el tratamiento de carcinomas laríngeos extensos que han invadido los cartílagos laríngeos, o se extienden por debajo de la glotis al cartílago cricoides. También se utiliza como rescate quirúrgico, tras fracaso de la radioterapia<sup>6,7,12,32</sup>.

La laringectomía total implica la eliminación de todas las estructuras endolaringeas (epiglotis, pliegues ariepiglóticos, verdaderas y falsas cuerdas vocales, y la laringe subglótica) y el esqueleto laríngeo (hueso hioides, cartílago tiroideo, ambos

cartílagos aritenoides, cartílago cricoides, y uno o más anillos traqueales). La mayor desventaja de este método, consiste obviamente, en la pérdida de la voz.

#### **1.5.4.2 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO EN EL CÁNCER GLÓTICO.**

##### **□ BASES FÍSICAS DE LA RADIOTERAPIA.**

La radioterapia se basa en el empleo de las radiaciones ionizantes (fundamentalmente Rayos X, descubiertos por Roentgen en 1895, gamma y electrones acelerados) y su interacción con la materia viva.

La respuesta celular a la radiación ionizante se concibe como un caso particular de reacción al estrés, una respuesta activa frente a un agente agresor que amenaza la integridad de la célula y altera su fisiología. Más específicamente, es un caso particular al estrés oxidativo<sup>61</sup>.

Esta respuesta puede variar entre tipos de células diferentes, entre células normales y neoplásicas, e incluso, en un mismo tipo celular, en diferentes condiciones o estados fisiológicos<sup>62</sup>.

La deposición de energía, resultado de la acción ionizante sobre organismos vivos, tiene lugar en un intervalo extremadamente breve, pero puede causar efectos que se manifiestan semanas, meses, años o décadas más tarde<sup>62,64</sup>.

En todo este proceso intervienen fenómenos físicos, químicos y biológicos.

*Los fenómenos físicos*, corresponden a las excitaciones y las ionizaciones causadas por dicha radiación, al interactuar con las células. Es importante resaltar que, debido a que muchos de los electrones se recombinan con sus moléculas de origen, la cantidad de ionizaciones efectivas es menor que la cantidad de ionizaciones iniciales. Estos fenómenos físicos tienen lugar en un tiempo aproximado de un picosegundo, y dan como resultado la formación de radicales libres<sup>62</sup>.

*La fase química* comienza cuando los radicales libres, entidades químicas altamente reactivas, se recombinan o reaccionan con macromoléculas (ADN, proteínas, lípidos u otros componentes orgánicos) alterando o anulando su función. Estas reacciones espontáneas se completan en aproximadamente un milisegundo<sup>62</sup>.

Superpuesta en el tiempo con la fase química, existe una *fase biológica* en la que puede producirse una reparación completa de la lesión molecular o estructural, o una reparación incompleta del daño producido. En este último caso, la lesión (por ejemplo una mutación) queda fijada<sup>62</sup>.

Algunas de estas lesiones pueden causar la muerte celular o dar lugar a una transformación neoplásica. Si bien, la radiación afecta a todos los componentes celulares (lípidos, proteínas y enzimas), el daño al ADN constituye el factor predominante en el efecto biológico de las radiaciones ionizantes<sup>61,62,64</sup>. Este daño puede darse por un mecanismo directo o un mecanismo indirecto<sup>6</sup>:

- a) El mecanismo *directo* es producto de la interacción de la radiación ionizante de forma directa con el ADN, sin intermediarios. Estas lesiones pueden consistir en deleciones de bases, formación de dímeros, oxidación de la desoxirribosa, rotura de una de las cadenas de ADN o rotura de las dos cadenas (esta última lesión es la que mejor se correlaciona con los efectos)<sup>6</sup>.
- b) El mecanismo *indirecto* se debe a la escisión de otras moléculas presentes en la célula (radiolisis), de las cuales, la más abundante es el agua. La radiolisis del agua origina radicales libres, hidrogeno, hidroxilo y electrones sulfatados. Estos radicales libres, a su vez, reaccionan con el ADN, produciendo alteraciones por sustracción de hidrogeno o adición de hidroxilos<sup>6</sup>.

#### □ PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO.

La planificación del tratamiento radioterápico se realiza, en la mayoría de las Unidades de tratamiento radioterápico, en las siguientes etapas<sup>65</sup>:

##### 1. Inmovilización y posicionamiento del paciente:

El paciente se coloca en posición de decúbito supino y brazos alineados a lo largo del cuerpo. Se realiza una máscara termoplástica individualizada para inmovilización de la cabeza.

##### 2. Realización de TAC de planificación:

Para realizar el TAC, la posición del paciente debe ser idéntica a la que adoptará en la unidad de tratamiento y usando los mismos elementos de fijación. Se realiza, además, un marcado de referencias en la máscara, mediante sistema láser y señales radiopacas.

##### 3. Transferencia de imágenes al planificador:

Se realiza vía red y es donde se determinan los volúmenes blancos y los órganos de riesgo.

##### 4. Definición de volúmenes.

- GTV (Volumen Tumoral Macroscópico): "Masa palpable visible o demostrable". Incluye, tanto el tumor primitivo, como las adenopatías metastásicas o cualquier otra metástasis.
- CTV (Volumen blanco clínico): Lo constituye el volumen anterior más un margen, no necesariamente uniforme para la extensión microscópica, y las localizaciones ganglionares de alto riesgo de enfermedad subclínica.

- PTV (Volumen Blanco Planificado): Concepto geométrico que comprende CTV más margen por posicionamiento y/o movimiento de órganos y paciente. De esta forma, se asegura que la dosis prescrita sea absorbida en el CTV.

En cada uno de los cortes de TAC se determinaran los volúmenes a tratar.

#### 5. Definición y delimitación de órganos críticos.

Corresponden a todos aquellos tejidos normales cuya sensibilidad a la radiación puede influir, significativamente, en la planificación del tratamiento o en la dosis prescrita.

#### 6. Diseño del plan de tratamiento.

Teniendo en cuenta los volúmenes a tratar y los órganos críticos adyacentes, se determinarán las fases de las que constará el tratamiento radioterápico, la dosis a administrar, los sitios de entrada de los haces, así como la energía necesaria de tratamiento.

#### 7. Simulación y verificación.

Realización de imágenes portales (utilizando el propio haz de irradiación terapéutico) de los distintos campos de tratamiento, con la finalidad de verificar y documentar que el volumen irradiado coincide con el planificado. Se realiza el marcado de los centros de entrada de los campos de tratamiento, y se comprueban los bloques de protección<sup>65</sup>.

### □ ADMINISTRACIÓN DE RADIOTERAPIA: CONFORMADA TRIDIMENSIONAL (3D) y RADIOTERAPIA POR MODULACIÓN DE INTENSIDAD (IMRT).

La radioterapia tiene por objeto entregar dosis uniformes a un volumen blanco, que incluye el tumor y un margen de seguridad. Este margen contempla la posible enfermedad subclínica, pequeños movimientos del paciente, y errores en el posicionamiento<sup>66</sup>.

La radioterapia conformada en 3D utiliza la información de múltiples imágenes axiales, obtenidas por un tomógrafo axial computado (TAC). Estas imágenes permiten determinar el volumen tumoral, con su respectivo volumen blanco planificado (PTV), y diseñar los campos de tratamiento basados en las proyecciones del tumor, como son vistas desde el haz de radiación<sup>66</sup>.

Para definir los bordes del campo se utilizan bloques de cerrobend (una aleación de metales con plomo) o un colimador multihojas. Este colimador es un filtro ubicado en el cabezal del acelerador, compuesto por láminas de tungsteno delgadas, que se desplazan una al lado de la otra, para generar una ventana, por la que sale la radiación con la forma del campo de tratamiento deseado<sup>66</sup>.

La radioterapia por modulación de intensidad (IMRT) es una extensión de la 3D-CRT. Utiliza intensidades de haces de radiación no uniformes, con el fin de lograr una distribución de dosis más precisa en el PTV, y una mayor protección de los órganos sanos<sup>61,66,67</sup>. En la IMRT las láminas del colimador se mueven durante la radiación, cambiando la forma de la ventana. De esta forma, se genera un haz de radiación de intensidad no uniforme. Al irradiar y proteger partes del haz, se obtiene la distribución deseada. La posición de las láminas se determina por técnicas de optimización computacionales, o comúnmente llamadas "planificación inversa"<sup>66</sup>.

El tratamiento con técnica IMRT está adquiriendo gran importancia en los tumores de cabeza y cuello, ya que éstos se desarrollan en un área anatómica de gran complejidad por las diferentes estructuras que lo componen, el reducido tamaño y la gran cercanía entre ellas<sup>61,66,67</sup>.

#### □ MODALIDADES DE RADIOTERAPIA: NEOADYUVANTE, RADICAL, ADYUVANTE, CONCOMITANTE Y PALIATIVA.

##### 1. Radioterapia neoadyuvante.

Se denomina a la radioterapia que se administra como primer tratamiento. Su finalidad es reducir el tamaño del tumor, y así facilitar la cirugía posterior. Se suele asociar a quimioterapia para aumentar la radiosensibilidad del tumor<sup>65</sup>.

##### 2. Radioterapia radical.

Es aquella que se administra como único tratamiento oncológico, con el fin de curar la enfermedad y/o mantener la función del órgano<sup>65</sup>.

##### 3. Radioterapia adyuvante.

Es la radioterapia que se administra después de la cirugía o después de la quimioterapia, para consolidar el tratamiento local.

En líneas generales, se administra en las siguientes situaciones:

- Borde quirúrgico próximo o afecto.
- T3 o T4 con gran invasión local.
- Lesiones poco diferenciadas o indiferenciadas.
- Invasión perineural, vascular o linfática.
- Afectación ósea, de piel o cartílago.
- Afectación ganglionar múltiple, un ganglio mayor de 1'5 cm, o ganglios en diversos niveles.
- Extensión extracapsular ganglionar con infiltración de partes blandas.
- Alto riesgo de afectación ganglionar sin disección del cuello<sup>65</sup>.

#### 4. Radioterapia concomitante.

Se administra a la vez que otro tratamiento, como por ejemplo la quimioterapia, con el fin de realizar el tratamiento local y sistémico al mismo tiempo, mejorando así los resultados de cada terapia por separado<sup>65</sup>.

#### 5. Radioterapia paliativa.

Está indicada en tumores muy avanzados, de pacientes con mal estado general, no candidatos a tratamiento oncológico radical. Permite un mayor control del dolor, disminuye la disfagia y el riesgo de hemorragias<sup>65</sup>.

#### □ DOSIS DE RADIOTERAPIA EN TUMORES GLÓTICOS.

Las dosis máximas toleradas, en relación a los órganos críticos, oscilan entre los 50 y los 76 Gy, con fraccionamiento convencional de 1.8 a 2 Gy/sesión, cinco veces por semana.

Dependiendo de la modalidad de tratamiento radioterápico se administrarán, de forma general, se administran las siguientes dosis<sup>65</sup>:

#### RADIOTERAPIA RADICAL:

- Tumor primario y adenopatías macroscópicas:  $\leq 70$  Gy.
- En los estadios T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>: 65 a 70 Gy; y en los estadios T<sub>3</sub>- T<sub>4</sub>: 70 a 74 Gy.
- Niveles ganglionares de bajo riesgo: 50 Gy .

#### RADIOTERAPIA ADYUVANTE:

- Enfermedad subclínica: 55-60 Gy.
- En áreas de alto riesgo, como afectación microscópica: 62-65 Gy.
- Si existe residual macroscópico: dosis semejantes a las administradas en RT radical.
- Cadenas ganglionares de alto riesgo: 60 Gy; de bajo riesgo: 50 Gy .

#### RADIOTERAPIA PALIATIVA:

La dosis necesaria para alcanzar una paliación eficaz puede situarse entre los 50 y 60 Gy. Existen diferentes esquemas:

- 30 Gy, a 3 Gy por sesión.
- 40 Gy, a 2.66 Gy por sesión.
- 45 Gy, a 3 Gy por sesión.

#### □ TOXICIDAD ASOCIADA A LA RADIOTERAPIA EN LOS TUMORES GLÓTICOS.

Los efectos secundarios de la radioterapia están en relación con: el volumen irradiado, dosis recibida y su fraccionamiento, tratamientos concomitantes (cirugía o quimioterapia), y la susceptibilidad individual.

Según el momento de aparición, esta toxicidad se divide en aguda y crónica.

La *toxicidad aguda* aparece entre la primera y segunda semana del inicio del tratamiento y, normalmente, desaparece a las dos o tres semanas de finalizado éste. Se observa, principalmente, en aquellos tejidos con alto recambio celular, como la piel y anejos, mucosa digestiva y médula ósea. La radiación produce la muerte inmediata de las células que se encuentran en división, condicionando una disminución funcional del órgano irradiado. Pero esta hipofunción suele ser autolimitada, ya que se trata de tejidos con una gran capacidad regenerativa<sup>68,69</sup>.

Se denomina *toxicidad tardía* a la que ocurre a partir de los noventa días del tratamiento. Comprende un proceso más complejo que involucra a las células parenquimatosas, mesenquimatosas, fibroblastos y células endoteliales<sup>69</sup>. Dependiendo de la radiosensibilidad del tejido irradiado, se producirán fenómenos de edema, fibrosis y apoptosis celular. La reducción de capilares ocasionará atrofia e hipoplasia en el tejido conectivo, que se seguirá del establecimiento de fibrosis. Todo ello conlleva cambios tisulares irreversibles, que ocasionan un daño *permanente*<sup>54,68</sup>.

Entre los efectos adversos agudos más comunes, que aparecen en el tratamiento radioterápico del cáncer glótico, tenemos la afectación de piel (dermatitis, pigmentación, alopecia), mucosas (mucositis, ageusia, odinofagia) y glándulas salivales (sialoadenitis, hiposalivación). Los efectos tardíos más habituales, derivados del establecimiento de forma permanente de uno o varios de los anteriores, son la xerostomía y la disfagia. Otros efectos crónicos menos frecuentes son el trismus, la fibrosis y el edema cervical, la estenosis esofágica y la mielitis<sup>68,69</sup>.

#### a) DERMATITIS.

La dermatitis aguda es el efecto más frecuente de la radioterapia externa, ya que las radiaciones siempre atraviesan la piel<sup>68,69</sup>. El eritema inicial puede aparecer en las primeras veinticuatro horas y alcanza un máximo a partir de los 20-40 Gy (segunda-cuarta semana de tratamiento)<sup>69</sup>. Se produce prurito por obliteración de las glándulas sebáceas, y existe una depleción de células proliferativas basales, lo que ocasiona una descamación seca. La dermatitis puede mantenerse en estos cambios, o bien, evolucionar a un siguiente estadio de dermatitis húmeda (con vesículas o ampollas), aparición de ulceraciones, hemorragias e incluso necrosis que exijan, excepcionalmente, la suspensión temporal de la radioterapia<sup>69</sup>.

La dermatitis crónica ocurre tras un periodo de latencia que puede oscilar entre los dos y diez años. La piel se vuelve delgada y vulnerable, con telangectasias e hiper o hipopigmentación. La proliferación del tejido conectivo conduce a la

fibrosis actínica, y pequeños traumatismos provocan ulceraciones de difícil cicatrización<sup>69</sup>.

#### b) MUCOSITIS.

La mucositis se produce como consecuencia de la depleción del epitelio basal, producida por la radiación. Normalmente, cede a las seis u ocho semanas de terminar el tratamiento. Las lesiones van desde el eritema, reacción pseudomembranosa, confluencia de las membranas y ulceración, a la necrosis. El 60-90% de los pacientes irradiados en cabeza y cuello desarrollan una mucositis grave que, en ocasiones, obliga a suspender el tratamiento<sup>68-71</sup>. El paciente puede presentar dolor, quemazón, dificultad para deglutir y sequedad de boca. La adecuada nutrición del paciente puede convertirse en un auténtico problema que obligue a la nutrición enteral.

#### c) XEROSTOMÍA.

Las glándulas salivares son muy radiosensibles, desde el punto de vista funcional. Durante la primera semana se produce una disminución del flujo de aproximadamente el 50%, que irá empeorando con la continuación del tratamiento<sup>68,69</sup>. La saliva se vuelve densa, pegajosa y viscosa. La mayoría de los pacientes presentan xerostomía como secuela irreversible, aunque un pequeño porcentaje de ellos tendrán una mejoría relativa en el plazo de un año, en relación a la reparación de las glándulas menos irradiadas<sup>68,69</sup>. Por otro lado, la hiposaliva favorecerá la sobreinfección, sobre todo por candidas, y la aparición de caries<sup>69</sup>.

### **1.5.4.3 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO. PROTOCOLOS DE CONSERVACIÓN DE ÓRGANOS EN EL CÁNCER GLÓTICO AVANZADO.**

El tratamiento quirúrgico del cáncer glótico avanzado implica, en la mayoría de los casos, la cirugía radical, con la consecuente pérdida de la función vocal. Este hecho, junto a la alta comorbilidad asociada al procedimiento quirúrgico, ha hecho que pongan en marcha múltiples ensayos para manejos alternativos a la laringectomía, como la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia o la quimiorradioterapia simultánea.

#### □ QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE, SEGUIDA DE RADIOTERAPIA.

Esta combinación se había mantenido como el estándar no quirúrgico conservador de la laringe. Los primeros protocolos, están basados en la administración de cisplatino y 5-fluorouracilo, que provocaban una disminución del volumen tumoral y, por tanto, un mejor manejo en la planificación posterior de la radioterapia. La desventaja fundamental radica en la posibilidad de no respuesta del tumor, y progresión durante el tratamiento, de una enfermedad potencialmente curable con un tratamiento locorregional de inicio<sup>6,32,72</sup>.

#### □ QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA

Un reciente ensayo controlado realizado por Granados et al., 2007<sup>72</sup> ha demostrado que la quimioterapia y radioterapia concomitantes producen mejores resultados, en términos de supervivencia libre de laringectomía y control locorregional, aunque presenten tasas de supervivencia global a los 5 y 10 años y toxicidad similares. El efecto radiosensibilizante de los taxanos y cisplatino, permiten la administración de un tratamiento locorregional eficaz desde el primer momento.

#### □ NUEVAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN.

Los avances en el conocimiento de la biología molecular han permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas contra dianas específicas de los tumores, como el EGFR (factor de crecimiento epidérmico), que se encuentra sobreexpresado en más del 90% de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, y se correlaciona con una menor supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia. *El cetuximab* (Erbix®) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular del EGFR, con una gran afinidad y especificidad. En la actualidad, está indicado en combinación con radioterapia en el carcinoma epidermoide de laringe localmente avanzado. Otras moléculas en investigación en la actualidad son los inhibidores de la actividad de la tirosín cinasa como gefitinib (Iressa®) y erlotinib (Tarceva®) y los inhibidores de la angiogénesis como bevacizumab (Avastín®)<sup>65</sup>.

*Es primordial señalar que la selección de los pacientes es importante. La conservación de la laringe no significa la preservación de sus funciones. Para considerar el uso de la quimiorradioterapia, se debe comprobar una adecuada función de una unidad cricoaritenoides (y de la cuerda vocal correspondiente), y una aceptable reserva funcional respiratoria. En casos contrarios, será necesario el uso de traqueostomía y/o sondas de alimentación para garantizar la funcionalidad de la vía aerodigestiva, lo que niega los beneficios de la conservación laríngea.*

Una vez revisadas las tres modalidades de tratamiento de las que se beneficia el tratamiento del cáncer de laringe (cirugía, radio y quimioterapia), se expondrán, en estos dos últimos apartados de "generalidades del cáncer de laringe", las estrategias de uso habitual para el manejo de las adenopatías cervicales metastásicas y de los tumores laríngeos, dependiendo del estadio tumoral.

#### **1.5.4.4. MANEJO DE LAS ADENOPATÍAS EN EL CÁNCER GLÓTICO.**

La afectación ganglionar cervical es uno de los factores más importantes en el pronóstico del cáncer laríngeo, sobre todo cuando la afectación es de más de una adenopatía, especialmente los nódulos delphinianos, y cuando existe rotura de la cápsula, ya que estas situaciones favorecen la recidiva cervical, que es una de las mayores causas de fallecimiento. Por tanto, el tratamiento no implica solo a la laringe, sino también al territorio linfático afectado<sup>32</sup>.

La clasificación más generalizada para el estadiaje de la afectación ganglionar del cáncer de laringe es la propuesta por la AJCC<sup>58</sup> (ver apéndice 1).

##### □ DISECCIÓN ELECTIVA.

El escaso drenaje linfático de la glotis, motiva una importante controversia en el tratamiento del tumor sin ganglios metastásicos evidentes, ni a la palpación, ni en el TAC (**NO**)<sup>6,12,32</sup>. Aunque la disección electiva no ha demostrado mejorar la supervivencia (probablemente por falta de poder en el diseño de los estudios), se recomienda el manejo profiláctico de los pacientes con tumores cT3 y cT4 glóticos<sup>6,12,32</sup>. El manejo electivo del cuello se hace con la modalidad elegida para tratar el tumor primario, ya que ambos tratamientos, radioterapia o cirugía, controlan la enfermedad subclínica en más del 90% de los casos. La disección debe incluir los niveles II-IV y se hace habitualmente de forma bilateral<sup>65</sup>.

##### □ ADENOPATÍAS METASTÁSICAS.

La adenopatía **N1** se puede tratar, inicialmente, con la misma modalidad que el tumor primario, es decir, cirugía o radioterapia, ya que ambas tienen resultados similares. En casos de que persistan tras tratamiento radioterápico, se indica una disección del cuello de rescate<sup>6,12,32,65</sup>.

Las adenopatías **N2** son mejor tratadas mediante cirugía y radioterapia pero, con más frecuencia, estos pacientes se someten a quimiorradioterapia

concomitante, como manejo inicial con fines de conservación de la laringe; en estos casos, el cuello es tratado simultáneamente<sup>65</sup>.

Las adenopatías **N3**, consideradas irresecables, se tratan de inicio con quimiorradioterapia concomitante, con independencia de la extensión del tumor primario<sup>65</sup>.

#### **1.5.4.5 ESTRATEGIAS POR ESTADÍOS DEL CÁNCER GLÓTICO.**

Después de todo lo expuesto, y a modo de esquema, proponemos el siguiente protocolo de actuación:

##### □ TUMORES T<sub>1A</sub> SIN AFECTACIÓN DE COMISURA ANTERIOR.

Los tumores tempranos pueden ser tratados con radioterapia o cirugía (microexcisión láser).

Ambos tratamientos tienen resultados oncológicos *similares*<sup>57,59,60,73-78</sup>. Si bien, la mayoría de los estudios comparativos muestran mejor función vocal para la radioterapia<sup>57,59,60,73-78</sup>, Peretti et al., 2003<sup>73</sup> no encontraron diferencias significativas en la percepción de una mejor o peor calidad de voz por el paciente. En los centros en los que no se disponga de láser se realizará, si se decide cirugía, una cordectomía clásica por laringofisura.

##### □ TUMORES T<sub>1</sub> CON AFECTACIÓN DE COMISURA ANTERIOR.

La primera opción será la cirugía láser, si el equipo quirúrgico es experimentado, o laringectomías parciales verticales: fronto-lateral o frontal-anterior.

Aunque el objetivo inicial de las laringectomías parciales es preservar la función vocal, son más frecuentes las recidivas locales e imponen cierto grado de aspiración transitoria hacia las vías aéreas<sup>7,12</sup>. Para lograr una cirugía conservadora exitosa con estas técnicas, es necesario que el paciente se encuentre en buen estado físico, con buena reserva respiratoria y con motivación para asumir una rehabilitación, a veces prolongada. Está asociada a importante comorbilidad inmediata y el resultado funcional (en cuanto a calidad de voz) es inferior al obtenido con la radioterapia.

En los pacientes frágiles, no aptos para tratamiento quirúrgico, el mejor procedimiento es la radioterapia, pero por el contrario, hay que considerar la toxicidad asociada (mucositis, odinofagia transitoria y grados variables de xerostomía permanente) y su menor eficacia en el manejo de los tumores de comisura debido a la potencial extensión cartilaginosa no detectada. Es muy importante realizar pruebas de imagen antes de la planificación del tratamiento. El

TAC de cuello nos permitirá detectar posible infiltración cartilaginosa subclínica y, por tanto, hacer un estadiaje correcto (T1, sin infiltración cartilaginosa; T4, con infiltración).

#### □ TUMORES T<sub>2</sub>.

Como hemos visto hasta ahora, las opciones de cirugía y radioterapia presentan tasas de curación similares. La opción de una u otra terapia, viene determinada por varios condicionantes:

En caso de decidirse cirugía, ésta puede realizarse vía endoscópica mediante láser CO<sub>2</sub> (en centros experimentados), hemilaringectomía, o laringectomía supracricoides con cricohioido o cricohioidoepiglotopexia. Hay que considerar, como anotábamos en el punto anterior, la posibilidad de incompetencia glótica y de broncoaspiraciones asociadas, que limitan su indicación en pacientes con patología pulmonar o con mal estado general. Por otro lado, queda contraindicada su indicación, en aquellos tumores en los que exista invasión subglótica de más de 1 cm. (impediría obtener márgenes libres al seccionar la membrana cricotiroidea), sospecha de invasión del cartílago tiroides, o motilidad aritenoides muy deteriorada (limita la posibilidad de resección completa, conservando un buen resultado funcional).

En estos casos la primera opción de tratamiento sería la radioterapia, siendo el pronóstico más desfavorable, que cuando no se dan estas situaciones.

#### □ TUMORES T<sub>3</sub>.

Los tumores T<sub>3</sub> se pueden dividir clínicamente en dos tipos: de características favorables (afectación unilateral y vía aérea libre) y de características desfavorables (afectación bilateral y/o compromiso de la vía aérea).

##### a) TUMORES T<sub>3</sub> DE CARACTERÍSTICAS FAVORABLES.

Se propondrá al paciente la elección entre cirugía o protocolo de conservación de órganos.

La cirugía no puede ser endolaríngea mediante láser CO<sub>2</sub>. Existe consenso en cuanto al límite de la cirugía láser en los tumores que fijan la cuerda vocal<sup>6,7,12,32</sup>. Se hará laringectomía conservadora, eligiendo la modalidad según el caso. Si el tumor es glótico puro, la incidencia de metástasis es inferior al 5 %<sup>29</sup>, por lo que, dependiendo de los Centros, se realizara vaciamiento cervical profiláctico. Si la extensión es transglótica, el riesgo de metástasis subclínicas es del 10 %, y si son positivas hasta en el 30 %, por lo que el vaciamiento cervical, será electivo<sup>32</sup>.

Los tumores T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> exofíticos, bien diferenciados, en el tercio medio de la cuerda verdadera y con volumen tumoral menor de 3.5 ml. pueden ser tratados adecuadamente con una sola modalidad de tratamiento, ya sea radioterapia radical o cirugía<sup>72</sup>.

b) T<sub>3</sub> DE CARACTERÍSTICAS DESFAVORABLES:

De elección cirugía (laringectomía conservadora/total, con vaciamiento cervical) más radioterapia postoperatoria o protocolo de conservación de órganos.

#### □ TUMORES T<sub>4</sub>.

En los tumores resecables, la primera propuesta es la cirugía (laringectomía total con vaciamiento ganglionar), seguida de radioterapia postoperatoria o protocolo de conservación de órganos. Estará indicada quimioradioterapia concomitante si existen márgenes quirúrgicos afectos y/o invasión ganglionar extracapsular.

En casos de adenopatías no resecables, presencia de extensión directa a piel, o que precisa traqueotomía urgente a través del tumor, se opta por quimioterapia de inducción, seguida de radioterapia. Si existe respuesta a la quimioterapia, se da radioterapia, dejando la cirugía para la quimioresistencia o enfermedad residual.

### 1.5.5 PRONÓSTICO.

El cáncer de cabeza y cuello supone el 5% de todas las neoplasias. Los tumores diagnosticados en estadios precoces (estadio I y II) tienen una alta probabilidad de curación (94-65%)<sup>62,74,76,79-81</sup>, aunque constituyen menos de un tercio de los pacientes; la mayoría debuta como estadios localmente avanzados, con un porcentaje de curación que oscila entre el 61% y el 25%, dependiendo de la localización y la resecabilidad del tumor<sup>6,7,11,53</sup>. La mayoría de las recaídas ocurren durante los dos primeros años de tratamiento y hasta el 20% de los pacientes desarrollarán segundas neoplasias. Las recaídas a nivel locorregional son la causa de muerte en alrededor del 50% de los pacientes, mientras que las metástasis a distancia suponen el 20- 30%<sup>6,7,11,53</sup>.

## 1.6 CONTROVERSIAS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER GLÓTICO INICIAL.

Los pacientes con **carcinoma de glotis temprano**, generalmente, tienen un pronóstico excelente, independientemente de la modalidad de tratamiento (cirugía vs radioterapia radical exclusiva) , por lo que *la opción terapéutica queda sujeta a factores que no están en relación con la supervivencia, sino con los resultados funcionales (calidad de voz) y calidad de vida del paciente.*

### 1.6.1 CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA RADIOTERAPIA EN LA CUERDA VOCAL.

El objetivo del tratamiento del cáncer glótico con radioterapia radical es la curación con la preservación de la función vocal. Sin embargo, son varios los mecanismos que justifican que, a pesar de la resolución del proceso oncológico, no todos alcanzan la capacidad comunicativa que tenían antes del tratamiento.

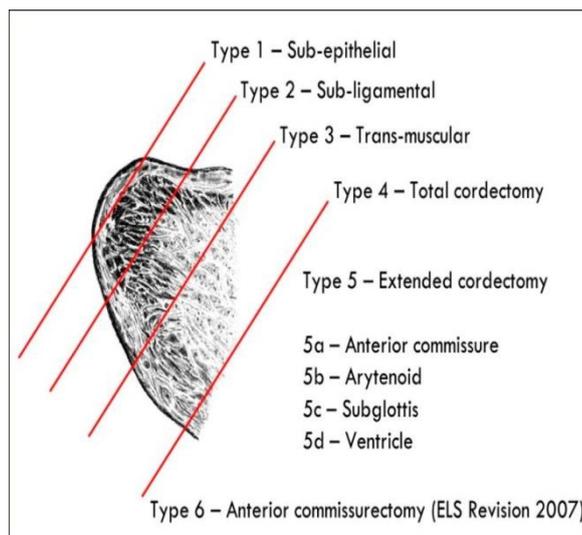
La radioterapia actúa sobre la/s cuerda/s vocal/es en dos fases: inicialmente produce una reacción inflamatoria que se traduce en edema organizado, que puede verse hasta 6-8 semanas después del tratamiento; posteriormente, la resolución de la lesión evoluciona a cicatriz y fibrosis, con la consiguiente pérdida de la elasticidad de la cuerda e incompetencia glótica asociada, que se mantienen a largo plazo<sup>82</sup>.

Además, la xerostomía asociada, provoca una insuficiente hidratación de la mucosa de las cuerdas vocales, haciendo que se vean alteradas las características vibratorias de éstas<sup>83,84</sup>.

### 1.6.2 CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA CORDECTOMÍA EN LA CUERDA VOCAL.

La Sociedad Europea Laringología (SEL) clasificó en 2007<sup>85</sup> las cordectomías láser, en relación a las estructuras eliminadas en la resección (*ilustración 28*):

1. *Subepitelial.*
2. *Subligamental.*
3. *Transmuscular.*
4. *Cordectomía total.*
5. *Cordectomía ampliada a:*
  - 5a. Comisura anterior.
  - 5b. Aritenoides.
  - 5c. Subglotis.
  - 5d. Ventrículo laríngeo.
6. *Comisurectomía anterior.*



**Ilustración 28. Clasificación de cordectomías láser. SEL, 2007<sup>85</sup>.**

El efecto principal del láser CO2 es el de destrucción (vaporización) y corte de tejido. Tiene buena absorción, con poca penetración, y una aceptable capacidad de coagulación. A baja potencia, tiene un efecto coagulante; a alta potencia, se utiliza para vaporización y escisión de tejidos<sup>59</sup>.

La escisión se realizará a través de tejido sano, en el margen del tumor. El defecto se reparará mediante tejido de granulación que dará lugar, en unas semanas a la formación de una neocuerda. La cicatrización del área de resección se lleva a cabo por acúmulo de colágeno, que es un tejido más denso que el propio de la cuerda vocal, por lo que la zona afectada tendrá mayor rigidez<sup>59,73</sup>.

El resultado funcional de la técnica láser depende de la cantidad de tejido eliminado. Cuando éste implica más del tercio medio de la cuerda, la función fonatoria se ve más afectada que cuando se realiza tratamiento conservador con *radioterapia*<sup>73</sup>.

*En cualquiera de las dos técnicas (cirugía láser o radioterapia), la fibrosis producidas por uno u otro mecanismo, se traducirán en:*

1. Desincronización y lentitud de la cuerda vocal, y por lo tanto disminución de la frecuencia fundamental.
2. Disminución de la aerodinámica del habla.
3. Patrón vibratorio, no uniforme, con segmentos de escapes de aire no fonatorios, y aumento del componente de ruido (disminuye HNR).
4. *Gap* entre las cuerdas vocales que toman una posición incorrecta, y hacen que disminuya la eficiencia del cierre glótico y de la presión subglótica, lo que también acarrea una disminución de la intensidad vocal<sup>73</sup>.

### 1.6.3 ESTUDIOS COMPARATIVOS TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA VS CIRUGÍA.

Como hemos venido desarrollando hasta ahora, en líneas generales, el cáncer glótico inicial (T1-2 N0 M0) puede ser tratado mediante radioterapia radical exclusiva, cirugía clásica o endoscópica (con o sin láser) con similares tasas de control local, conservación laríngea y sobrevida específica de enfermedad a 5 años. Por tanto, ambos procedimientos son comparados según sus resultados en cuanto a: calidad de voz final, complicaciones asociadas al tratamiento y costes del proceso.

#### □ RESULTADOS ONCOLÓGICOS.

Actualmente, no se cuenta con trabajos prospectivos randomizados que determinen la superioridad de uno u otro tratamiento, aunque existen multitud de estudios y artículos originales que comparan el control local y conservación laríngea de los tumores iniciales tratados con radioterapia con los tratados mediante cordectomía láser (*Gallo et al., 2002*<sup>59</sup>; *Pradhan et al., 2003*<sup>86</sup>; *Peretti et al., 2006*<sup>73</sup>; *Zanoli et al., 2007*<sup>60</sup>; *Higgins et al., 2011*<sup>75</sup>).

En todos estos estudios<sup>59,60,73,75,86</sup> se concluyen que la resección transoral con láser es comparable con la radioterapia, en cuanto a resultados de control local y sobrevida para el tratamiento de los T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> glóticos (control local global de ambos estadíos, del 70-85%; sobrevida del 80-85%, y conservación de la laringe en el 87% de los casos).

Estas estadísticas se ven modificadas, cuando se analizan los resultados en el tratamiento de sublocalizaciones, como la comisura anterior o la invasión del espacio paraglótico.

El compromiso de la comisura anterior es un dato importante, a la hora de decidir la modalidad terapéutica. Hasta hace 15 años, era contraindicación para la realización de cordectomía láser. Actualmente, el avance de los equipos, permite reseca lesiones muy extensas, que incluyen, incluso, el espacio paraglótico. En cuanto a los resultados, no hay consenso. Existen trabajos<sup>59,57,73,87</sup> que publican recurrencias de 23-35 % en tumores con comisura anterior afecta tratados con cirugía endoscópica, frente a series, como la publicada por Algaba et al., 2004<sup>88</sup>, que tuvieron solo un 7,5 % de recidiva, en un total de 54 enfermos seguidos durante un promedio de 40 meses.

Por otro lado, es de vital importancia la adecuada estadificación de las lesiones, previamente al tratamiento. Se consideran T<sub>2</sub> aquellos que tienen extensión superficial a supra o subglotis (porción lateral) o con compromiso del

compartimiento del músculo vocal, pero sin invasión de la grasa medial a la lámina tiroidea. Aquellos en los que existe invasión del espacio paraglótico se re-estadían en T<sub>3</sub>, lo cual determina resultados no tan optimistas<sup>72</sup>.

#### □ RESULTADOS DE CALIDAD DE VOZ.

Uno de los factores más importantes a largo plazo en la calidad de vida de estos pacientes es la calidad de voz.

Cirugía y radioterapia condicionan, por distintos mecanismos, fibrosis del borde vibrante de la cuerda vocal, con la consiguiente alteración de la dinámica ondulatoria. Son muchas las publicaciones<sup>89-98</sup> que arrojan mejores resultados a favor de la radioterapia. Estos resultados se hacen más evidentes cuando se realizan resecciones muy amplias (cordectomías frontolaterales o cordectomías láser totales o ampliadas a estructuras adyacentes), pero no tanto cuando comparamos la calidad de voz en pacientes con tumores glóticos iniciales tratados con cirugías mínimamente invasivas (cordectomías láser tipo I y II), en los que la fibrosis asociada a la cicatrización de la neocuerda estará circunscrita al área de resección, alterando en menor medida la mecánica vocal<sup>73</sup>.

#### □ COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO.

La cordectomía láser es una técnica que, generalmente, conlleva escasa morbilidad. El tiempo de ingreso hospitalario no suele superar los dos días, rara vez precisa traqueostomía y el paciente es dado de alta sin necesidad de tratamiento médico alguno<sup>75</sup>. Sin embargo, entre las posibles complicaciones tenemos: enfisema subcutáneo, hematoma cervical, daño térmico y necrosis de la mucosa faringolaríngea o de la cavidad oral<sup>59,60,73,75</sup>.

El síntoma más frecuente de toxicidad asociada a radioterapia en los tumores glóticos iniciales, es el de disfagia/odinofagia. La mayoría de los autores<sup>74,76,79,99</sup> coinciden en un control de la clínica de disfagia con antiinflamatorios y corticoides administrados vía oral en el 92-96 % de los casos, requiriendo en un 4-8 % de los pacientes aportes nutricionales ± alimentación enteral.

#### □ COSTE CORDECTOMÍA LASER VS RADIOTERAPIA.

En este aspecto, el dato más destacable, es el tiempo de hospitalización y de baja laboral. La mayoría de los estudios<sup>60,75,79,80</sup> mostraron un tiempo de hospitalización en un rango de dos a seis días, con un promedio de 2.3 días. Los pacientes pudieron volver a su actividad habitual en el plazo de una a dos semanas. El análisis de costes por procedimiento demostró que la radioterapia

radical resultaba el doble de costosa que la corpectomía mediante láser CO<sub>2</sub><sup>60,75,79,80</sup>.

## 1.7 CANCER GLÓTICO INICIAL TRATADO CON RADIOTERAPIA RADICAL EXCLUSIVA. SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA.

Conocidos son los excelentes resultados oncológicos de los T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> glóticos tratados con radioterapia radical exclusiva<sup>57,62,74,76-78,89,100-102</sup>. Sin embargo, hasta esta última década, no han empezado a publicarse estudios en los que no sólo se evalúan los resultados oncológicos, sino también los funcionales, desde el punto de vista de la calidad de la voz<sup>46,76,82-84,89-95,97,98,103</sup>. Solo un pequeño número de ellos<sup>82,94,103</sup> enfocan de forma multidimensional la evolución de estos pacientes al analizar, además de los resultados oncológicos y de calidad de voz, el impacto que las secuelas del tratamiento radioterápico tiene en la calidad de vida.

### 1.7.1 ESTUDIOS MAYORITARIAMENTE DE DISEÑO RETROSPECTIVO. LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS: TAMAÑOS MUESTRALES PEQUEÑOS Y SEGUIMIENTOS A CORTO PLAZO.

La mayoría de las publicaciones que estudian la calidad de voz en los pacientes con cáncer glótico tratado con radioterapia, son de diseño retrospectivo<sup>76,89,95-97,103</sup>.

Los estudios de diseño retrospectivo tienen implícitos sesgos asociados a la recogida de datos (historias clínicas incompletas y cumplimentadas por distintos profesionales que, en muchos casos, no forman parte del equipo investigador), dificultad para controlar las variables de confusión e imposibilidad de descubrir nuevas asociaciones distintas a la hipótesis. En estos trabajos, el número de variables estudiadas es limitado, por lo que se dificulta la estimación del riesgo que representan cada una de ellas en el resultado final del procedimiento radioterápico.

Las investigaciones que tienen un diseño prospectivo<sup>46,82,84,91-93,98</sup> cuentan con muestras relativamente pequeñas (el número oscila entre 18-50 sujetos) y el seguimiento es a corto plazo (entre 12-24 meses), por lo que el conocimiento de los resultados funcionales, en cuanto a calidad de voz, queda reducido a un periodo limitado de tiempo una vez finalizado el tratamiento radioterápico. Probablemente, futuros estudios en los que se incluyan mayor número de pacientes durante seguimientos más prolongados, nos permitirán obtener conclusiones con mayor potencia estadística sobre los resultados funcionales a largo plazo de los tumores glóticos tratados con radioterapia.

### 1.7.2 VARIABILIDAD EN LA EXPLORACIÓN ACÚSTICA.

En la actualidad no existe consenso a nivel internacional para el análisis acústico de la calidad de voz, tanto perceptual como instrumental, del paciente con cáncer glótico tratado con radioterapia. Existe una gran variabilidad metodológica determinada, básicamente, por tres aspectos:

1. No existe acuerdo sobre los tipos de muestras de voz a analizar (vocales sostenidas versus habla continua).
2. Se utilizan numerosas escalas para la evaluación perceptual (GIRBAS, VAAP, escalas ordinales (O.R.D.), las escalas análogo - visuales (V.A.), etc.)
3. La multitud de parámetros acústicos que ofrecen los softwares informáticos, han derivado en un uso indiscriminado de éstos, no estando demostrado, en muchos de ellos, su fiabilidad o aplicación clínica para la evaluación de las disfonías severas.

En este sentido, una de las aportaciones de esta investigación es la metodología empleada para el análisis de la calidad de voz en las disfonías severas, como las que caracterizan al paciente con cáncer de cuerda vocal.

El patrón espectrográfico de los pacientes con cancer glótico son, generalmente señales tipo 2 y 3 de la clasificación espectrográfica de Titze<sup>22</sup>, bien por alteración del tracto infraglotico, en relación a patología respiratoria vinculada al hábito tabáquico, como por defectos en el cierre glótico o interrupción de la onda mucosa, por el propio tumor. Por lo tanto, se tratan de voces muy aperiódicas en las que la determinación del valor de la F0 y el cálculo de sus perturbaciones no son fiables. De este modo, todos aquellos estudios que basan sus resultados en el análisis de estos parámetros, son de entrada cuestionables, para este tipo de pacientes.

Varios investigadores<sup>34-42</sup> han publicado que las medidas derivadas del análisis espectral y cepstral, pueden ser fuertemente predictoras del grado de disfonía de voces cuyo patrón es muy inestable, y presentan gran dificultad para determinar la F0.

Actualmente no existe bibliografía en la que se haya aplicado estas medidas (espectrales y cepstrales), de forma específica, en disfonías severas provocadas por cáncer glótico tratado con radioterapia.

### 1.7.3 ESTUDIO DE LA TOXICIDAD POST-RADIOTERAPIA E INFLUENCIA EN LOS RESULTADOS FUNCIONALES FINALES Y EN LA CALIDAD DE VIDA.

Por último, la incidencia, riesgos relativos, medidas de prevención, tratamiento, etc. de la toxicidad de la radioterapia en el cáncer de laringe, han sido ampliamente estudiados por oncólogos, radioterapeutas y otorrinolaringólogos<sup>62,64,66,70,71,79,101,102,104,105</sup>. Sin embargo, *existen muy pocas publicaciones<sup>82</sup> que informen sobre cómo estas secuelas, transitorias o irreversibles, participan en los cambios en la dinámica vocal y en la percepción que el paciente tiene de su problema de voz.*

Parece necesario el registro de estos síntomas, mediante la anamnesis pre y post- tratamiento, así como la determinación del perfil tiroideo, como avogan *Constine LS et al., 1995<sup>68</sup>* y *Turner SL et al., 1995<sup>106</sup>*, tras encontrar una alta incidencia (>30–40%) de hipotiroidismo subclínico en pacientes que habían recibido radiación de haz externo a nivel del plano glótico.



# ***HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

### HIPÓTESIS:

La radioterapia radical exclusiva, en los tumores glóticos iniciales, condiciona cambios variables en la calidad de la voz, en la calidad de la vida relacionada con la voz, y en la evolución oncológica, la mayor parte de los cuales se producen durante los doce meses posteriores a la finalización del tratamiento.

Estudiar la evolución de estos cambios puede ofrecer información de interés para mejorar la intervención multidisciplinar de estos pacientes.

### OBJETIVO PRINCIPAL:

Describir la evolución de los pacientes con cáncer glótico inicial tratados con radioterapia radical exclusiva, en cuanto a su calidad de voz, calidad de vida, evolución oncológica y toxicidad durante los doce meses posteriores al tratamiento radioterápico.

### OBJETIVO SECUNDARIOS:

1. Analizar si hay cambios evolutivos significativos en las variables arriba mencionadas durante los doce meses posteriores al tratamiento radioterápico.
2. Conocer en qué medida los cambios observados en la evolución de estos pacientes están relacionados e interactúan entre sí.
3. Estudiar la idoneidad del índice AVQI (Acoustic Voice Quality Index) para caracterizar y evaluar los cambios en la calidad acústica de la voz de estos pacientes.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# **MATERIAL Y MÉTODO**

## 3. MATERIAL Y MÉTODO

Con el fin de sistematizar el seguimiento evolutivo de los pacientes con cáncer glótico inicial tratados con radioterapia, en este trabajo se ha realizado un abordaje multidisciplinar en el que ha participado un equipo compuesto por una foniatra experta en voz y profesora de la Universidad de Málaga, dos otorrinolaringólogos (uno responsable de la Unidad de Voz, y otro integrante de la Unidad de Cirugía Oncológica de Cabeza y Cuello) y un oncólogo radioterapeuta coordinador de la Sección de Radioterapia de Cabeza y Cuello del hospital Carlos Haya.

A continuación se describirá la metodología seguida para obtener las variables de estudio y el material empleado en las exploraciones. Finalmente se especificará el procesamiento estadístico que se ha realizado, según los objetivos planteados en esta investigación.

### 3.1 MUESTRA.

#### 3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

La muestra estudiada estuvo integrada por 23 enfermos diagnosticados de carcinoma de cuerda vocal inicial (T1s-T1-T2 No Mo) entre los años 2012-2014, que tras valoración en Comité Oncológico de Cabeza y Cuello, se decidió tratamiento con radioterapia radical exclusiva.

La clasificación TNM que se utilizó fue la seguida por la Unión Internacional Contra el Cáncer *Union for International Cancer Control (UICC)*<sup>58</sup> (ver apéndice 2).

Todos los enfermos siguieron el mismo protocolo de tratamiento radioterápico en 3D. En primer lugar, se realizó un TAC de planificación, en la misma posición que adoptaron después en la unidad de tratamiento, y con los mismos elementos de fijación. Estas imágenes se procesaron mediante un software de planificación para definir: volúmenes blancos y de los órganos de riesgo, dosis a administrar, sitios de entrada de los haces y energía necesaria de tratamiento. En cada una de las sesiones, el paciente se colocó en posición de decúbito supino con los brazos alineados a lo largo del cuerpo, y la cabeza inmovilizada con una máscara termoplástica individualizada. El campo de radiación se centró en la glotis,

con un margen superior de dos centímetros, inferior de tres, y dorsal de uno y medio posterior a los aritenoides. La dosis total administrada osciló entre 63 y 70 Gy, con fraccionamiento de 2-2,5 Gy/sesión, cinco días a la semana (con descanso durante los fines de semana). Los participantes con lesiones T1 recibieron 63 Gy de radiación en 28 sesiones durante 5,5 semanas. Los participantes con lesiones T2 recibieron un total de 70 Gy, en 35 sesiones durante 5 semanas.

Previamente al inicio del estudio, a todos los enfermos se les explicó el protocolo propuesto, y se les solicitó que firmaran un documento de consentimiento informado, validado por el Comité Ético de nuestro hospital. El derecho de privacidad de los pacientes quedó regulado por la *Ley 41/2002, de 14 de noviembre*, básica reguladora de la autonomía del paciente, y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

### **3.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Fueron criterios de exclusión: el sexo femenino (por presentar la frecuencia fundamental media distinta al sexo masculino), idioma diferente al castellano, trastornos del habla o del lenguaje (ya que la voz se evaluó mediante la emisión de vocal sostenida y de habla continua), e histología distinta a carcinoma epidermoide.

La aparición de recidiva o persistencia tumoral durante el seguimiento motivó la salida del estudio (en cuanto a la evaluación de la voz y calidad de vida), aunque sus datos se utilizaron para analizar las variables vinculadas a los resultados oncológicos.

## 3.2 MÉTODO

El estudio se diseñó observacional con una cohorte prospectiva. Se descartó la comparación con un grupo control de pacientes sanos por la importante disparidad entre los valores acústicos (digitales y perceptuales) de los pacientes con cáncer glótico *versus* sanos. Por tanto, se aceptó como grupo de referencia el conjunto de parámetros obtenidos en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento radioterápico, utilizándose las medidas obtenidas en las sucesivas exploraciones para la comparación intrasujeto.

El protocolo de evaluación se realizó en cuatro momentos o fases distintas: antes de iniciar el tratamiento radioterápico (que se denominó "fase 0"), y a los tres, seis y doce meses después de finalizar el mismo (que se denominaron "fase 0 3m", "fase 6m" y "fase 12m", respectivamente).

La exposición de este apartado se hará siguiendo la cronología de los procedimientos realizados en cada una de las visitas seriadas que realizó el paciente:

**3.2.1** Anamnesis para valorar el riesgo de toxicidad.

**3.2.2** Anamnesis de la clínica de toxicidad asociada a la radioterapia.

**3.2.3** Protocolo de descripción del tumor.

**3.2.4** Encuestas de calidad de vida (VHI)

**3.2.5** Protocolo de análisis acústico perceptual e instrumental:

**3.2.5.1** Protocolo perceptual (escala GIRBS).

**3.2.5.2** Protocolo instrumental:

- Medición de la intensidad durante el habla conversacional.
- Análisis acústico digital (obtención del índice de calidad de voz AVQI y de la F0).

**3.2.6** Protocolo de test aerodinámicos.

**3.2.7** Protocolo de videostroboscopia.

El protocolo que se siguió en cada uno de los sujetos fue idéntico, a excepción de los datos referidos a la descripción del tumor (que sólo se recogieron en la primera visita) y del registro de la clínica de toxicidad asociada a la radioterapia, que se empezó a realizar a partir de las revisiones realizadas una vez finalizado el tratamiento radioterápico (a los tres, seis y doce meses de haberlo finalizado).

### **3.2.1 ANAMNESIS PARA VALORAR EL RIESGO DE TOXICIDAD.**

En la visita realizada en la fase 0 (pre-tratamiento) se recogió información sobre todas aquellas circunstancias que pudieran condicionar mayor riesgo de toxicidad asociada al tratamiento radioterápico: edad, nivel de uso vocal, hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), clínica de reflujo faringolaríngeo (RFL), antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diámetro cervical. En las sucesivas fases (fases 3m, 6m y 12m), se preguntó exclusivamente por el mantenimiento del hábito de fumar o de beber alcohol, y si persistían o no los síntomas clínicos de RFL.

#### **3.2.1.1 NIVEL DE USO VOCAL.**

El nivel de uso vocal se dividió en dos categorías: no profesional y profesional. Se definió como "profesionales de la voz" a todas aquellas personas que tenían la voz como herramienta de trabajo y como medio principal para la ejecución de su actividad laboral. Quedaron incluidos en este grupo: profesores, cantantes, actores, locutores de radio, operadores de telefonía, personal de ventas, conferenciantes, abogados y guías turísticos. Todos aquellos que desempeñaban cualquier otra actividad se incluyeron en la categoría de "no-profesional".

#### **3.2.1.2 HÁBITOS TÓXICOS: TABACO Y ALCOHOL.**

Los hábitos tabáquico y enólico fueron clasificados en la valoración que se realizó previa al tratamiento (fase 0) en tres niveles ascendentes de consumo: leve, moderado y alto.

El *consumo de tabaco*, atendiendo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se definió como: (1) consumo leve de tabaco, cuando éste era menor de 10 cigarrillos/día; (2) moderado, entre 10-20 cigarrillos/día; y (3) alto, más de 40 cigarrillos/día.

La *cantidad de alcohol* ingerida, en gramos, se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Alcohol (gr)} = \text{cantidad bebida (ml)} \times \text{graduación de la bebida} \times 0,8 / 100$$

Se estableció como: (1) consumo leve, hasta 40 gr/día; (2) moderado, entre 40-80 gr/día; y (3) alto, alcoholismo por encima de 80 gr/día. En los casos en los que la ingesta de alcohol no era homogénea a lo largo de la semana, se realizó el sumatorio de los gramos ingeridos a lo largo de la misma y se dividieron en siete días.

En las valoraciones que se realizaron una vez finalizado el tratamiento (fases 3m, 6m y 12m) se preguntó al paciente si continuaba fumando o bebiendo.

En los casos en los que el paciente manifestó que no había abandonado el tabaco, se siguió el protocolo de "intervención breve inicial" del Plan Integral de Tabaquismo de Andalucía (consiste en mantener una breve entrevista informativa, menor de dos minutos, para motivar y transmitir los beneficios del abandono del hábito de fumar). Los sujetos que solicitaban ser incluidos en este programa de deshabituación, fueron remitidos a su médico de familia (o al neumólogo si estaban en seguimiento por EPOC) para avanzar en este protocolo.

No se realizó una intervención activa en los casos que declararon un consumo excesivo de alcohol de forma mantenida.

### **3.2.1.3 PATOLOGÍAS CONCOMITANTES QUE INTERFIEREN EN LA CALIDAD DE VOZ: REFLUJO FARINGOLARÍNEO Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.**

Ambas patologías pueden alterar la calidad de voz previa del paciente y, de mantenerse la clínica, pueden perpetuar o agravar la disfonía.

#### **□ REFLUJO FARINGOLARÍNGEO (RFL).**

La variable reflujo faringolaríngeo se trató de forma dicotómica (presencia de RFL, no presencia de RFL).

En la visita realizada en fase 0, se preguntó al paciente por la presencia o no de reflujo en posición ortostática y de predominio diurno, para diferenciarlo de la

clínica típica de reflujo gastroesofágico, en el que aparece el típico “ardor retroesternal” en decúbito y por las noches.

Con la intención de homogenizar la muestra, a aquellos enfermos que presentaron clínica de RFL, y no tenían tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, se les prescribió omeprazol 40 mgr./24 horas. Los casos refractarios a este tratamiento se derivaron al servicio de digestivo para pHmetría y/o endoscopia diagnósticas.

En las valoraciones que se realizaron una vez finalizado el tratamiento (fases 3m, 6m y 12m) se preguntó al paciente si persistía o había desaparecido la clínica de RFL. Cuando el paciente refirió persistencia de la clínica de RFL se actuó igual que en la visita inicial, para evitar que el RFL pudiera agravar la disfonía durante el seguimiento y actuara como factor de confusión.

#### □ ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC).

En cada una de las visitas, se realizó una espirometría en la unidad de pruebas funcionales respiratorias de nuestro hospital.

Se indicó al paciente que no utilizara medicación broncodilatadora de acción corta en las seis horas antes de la prueba y, si los broncodilatadores eran de acción larga, en las doce horas anteriores. La mañana de la intervención no podía fumar ni tomar bebidas con cafeína.

La espirometría se realizó con el paciente sentado y con la colocación de pinza nasal. Tras conectar al espirómetro mediante una boquilla, se le solicitó que respirara tranquilamente durante unos pocos ciclos y posteriormente realizara una inspiración máxima, seguida, inmediatamente, de una espiración máxima.

Se midieron los parámetros:

- Capacidad Vital Forzada (CVF). Es el máximo volumen de aire que puede espirar un individuo después de una inspiración máxima.
- Volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV<sub>1</sub>). Como su nombre lo indica, es el volumen de aire que espira un individuo en el primer segundo de la maniobra.

La espirometría se daba por finalizada cuando se obtenían tres curvas técnicamente satisfactorias, que eran aquellas que duraban más de 6 segundos y con diferencias, entre los CVF y FEV<sub>1</sub> de las tres curvas, inferiores al 5 % o 100 ml. El número máximo de curvas que se permitió realizar en cada sesión fue de ocho.

El Cálculo del cociente FEV<sub>1</sub>/CVF se realizó utilizando el valor máximo del FEV<sub>1</sub> y del CVF, en cualquiera de las maniobras técnicamente satisfactorias, sin que tuvieran que corresponder a una misma gráfica.

Los enfermos fueron etiquetados en grados I-IV según la clasificación de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*<sup>107</sup> (GOLD), basada en parámetros espirométricos (ver apéndice 3).

Los catalogados en estadios II o más ( $FEV_1 < 50 \%$ ) se enviaron, para revisión del tratamiento, al servicio de neumología.

#### **3.2.1.4 MEDIDA DEL DIÁMETRO CERVICAL.**

Para medir el diámetro cervical del paciente (con la intención de conocer la distribución de la dosis de radiación absorbida en piel y subcutáneo, y su relación con la toxicidad local), se utilizó una cinta métrica habitual, que se colocó a nivel del relieve del cricoides, de forma horizontal recorriendo la circunferencia del cuello.

### **3.2.2 ANMNESIS DE LA CLÍNICA DE TOXICIDAD ASOCIADA A LA RADIOTERAPIA.**

En cada una de las consultas se realizó la extracción de una muestra de sangre en ayunas para el cálculo de: perfil tiroideo, albúmina sérica, hemograma e iones.

Durante la anamnesis se interrogó al enfermo sobre la presencia de xerostomía, síntomas clínicos de hipotiroidismo (estreñimiento, fatiga/cansancio, debilidad muscular o incremento de peso), disfagia o alteraciones en la piel/tejido celular subcutáneo del cuello.

Los datos de toxicidad se aceptaron si estaban presentes en el momento de la visita, independientemente de la clínica que hubiesen presentado durante el tratamiento, o en el periodo inmediatamente posterior, esto es, se consideró la sintomatología que presentó el paciente en las visitas que hizo a los tres, seis y doce meses de haber finalizado el tratamiento, y no en los periodos transcurridos entre ellas.

Cada uno de estos síntomas fueron puntuados según la clasificación de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.3* (CTCAE)<sup>108</sup> (ver apéndice 4).

### 3.2.3 PROTOCOLO DE DESCRIPCIÓN DEL TUMOR.

Posteriormente a la anamnesis de los antecedentes y de los síntomas de toxicidad asociada al tratamiento radioterápico, se registraron los datos referidos al tumor mediante las historias clínicas informatizadas.

La descripción del tumor se basó en tres aspectos:

1. Descripción de la/s localización/es del tumor.
2. Registro de la variedad anatomopatológica.
3. Técnica quirúrgica realizada para la obtención de la biopsia mediante microcirugía laríngea.

#### 3.2.3.1 LOCALIZACIÓN TUMORAL.

La descripción de la localización tumoral se basó en la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7a ed., 2010<sup>58</sup>. A su vez, se hizo una tipificación en siete subcategorías, en relación a la implicación de las comisuras anterior y posterior (en los T<sub>1</sub>) y a la extensión supra/subglótica o limitación de la motilidad de la cuerda (en los T<sub>2</sub>).

La justificación de estas subclasificaciones, como ya fue expuesto en el capítulo de introducción, se basó en el hecho de que, aunque son catalogados por la TNM como tumores glóticos iniciales, no todos tienen un comportamiento oncológico similar.

La participación de la comisura anterior y la potencial invasión del ligamento de Broyle, pueden determinar una diseminación rápida hacia supra/subglotis o hacia el cartílago laríngeo, con la consecuente exteriorización y modificación de estadío T<sub>1</sub> a T<sub>4</sub>. Por otro lado, la implicación de los planos supra o subglóticos son lesiones de riesgo por la posible afectación de los espacios pre y paraglotico. De este modo, la muestra se dividió en las siguientes subcategorías:

- Categoría 1: tumor que afecta una sola cuerda (T1a) sin extensión a ninguna comisura.
- Categoría 2: T1a con afectación de comisura anterior.
- Categoría 3: T1a con afectación de comisura posterior.
- Categoría 4: lesión que afecta a ambas cuerdas vocales sin limitar la motilidad (T1b).
- Categoría 5: tumor que se extiende a supra y/o subglotis sin presentar limitación de la motilidad.

- Categoría 6: Tumor que afecta a una sola cuerda, pero ésta presenta paresia.
- Categoría 7: el tumor condiciona disminución de la movilidad y se extiende a supra y/o subglotis.

### **3.2.3.2 VARIEDAD ANATOMOPATOLÓGICA.**

Los resultados histopatológicos de las muestras biopsiadas mediante microcirugía laríngea, fueron de carcinoma epidermoide en todos los casos. Se independizaron cuatro grupos: (1) carcinoma in situ, (2) carcinoma bien diferenciado, (3) moderadamente diferenciado y (4) poco diferenciado.

El interés de la diferenciación tumoral radicó en verificar la previsible respuesta que tienen los tumores a la radioterapia, en base a la Ley descrita por *Bergonie y Tribondeau en 1972*<sup>109</sup>, en la que concluyen que, en líneas generales, los poco diferenciados son más radio-quimiosensibles, mientras que los mejor diferenciados son radio- quimioresistentes.

### **3.2.3.3 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA OBTENCIÓN DE BIOPSIAS MEDIANTE MICROCIRUGÍA LARÍNGEA.**

Las técnicas quirúrgicas que se utilizaron para la obtención de las muestras de biopsias mediante microcirugía laríngea fueron divididas en tres apartados, según se realizara una menor o mayor manipulación sobre la cuerda vocal, ya que este hecho condiciona adherencias y fibrosis entre la cubierta de la cuerda y el ligamento vocal, todo lo cual es causa de incremento yatrógeno de la disfonía.

Las tres categorías fueron: (1) biopsia puntual de la lesión (concepto de "punch"), (2) biopsia excisional (resección de la lesión macroscópica sin invadir el ligamento, ni el músculo vocal) y (3) decorticación (extirpación de la mucosa de toda la cuerda vocal).

### **3.2.4 ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA (VHI).**

Consiste en una encuesta con 30 ítems organizados en tres grupos de 10, denominados subescala física, subescala funcional y subescala emocional.

Las respuestas se valoran mediante una escala numérica de 0 a 4 (nunca-siempre). Cada subescala ofrece una puntuación parcial, siendo la puntuación global la suma de todas las respuestas.

En nuestro estudio utilizamos la versión de 30 items del *Voice Handicap Index o VHI* (ver apéndice 5), y se utilizaron como valores de referencia los propuestos por Jacobson et al. en 1997<sup>50</sup> (ver apéndice 6).

El cuestionario se entregó al paciente antes de iniciar la consulta, ya que se consideró que éste podría dejarse influir en sus respuestas si previamente se le informaba de que las imágenes endoscópicas eran favorables, o si se reconocía con mejor timbre vocal al oír grabaciones de su voz de las exploraciones previas.

La cumplimentación del cuestionario se realizó siempre en presencia del investigador principal. De este modo se saldó la variabilidad de interpretación de las preguntas formuladas en la encuesta, asociada a los diferentes niveles culturales de la muestra y a la confusión que creaban los propios familiares al participar indirectamente en las respuestas.

Se les proporcionó unas breves y sencillas explicaciones de la sistemática del cuestionario, que fueron idénticas para cada una de las visitas. Interrogamos por la frecuencia con la que ocurrían las situaciones descritas en el VHI debido a su problema de voz. De este modo las opciones que marcaron fueron: 0 =nunca aparecen; 1=casi nunca; 2= a veces; 3= casi siempre; 4= siempre.

### **3.2.5 PROTOCOLO DE ANÁLISIS ACÚSTICO PERCEPTUAL Y DIGITAL.**

En primer lugar, se expondrá la metodología y el material empleado para la grabación de los archivos de voz.

A continuación, se detallarán los aspectos referidos a la evaluación de la calidad de la voz mediante la escala perceptual GIRBS.

En tercer lugar, se describirá la sistemática del análisis acústico instrumental. Este análisis instrumental se dividirá en dos apartados: (1) protocolo para determinar la intensidad del habla conversacional mediante un sonómetro digital, y (2) protocolo de análisis acústico mediante softwares informáticos para la obtención del parámetro multivariante Acoustic Voice Quality Index (AVQI) y la frecuencia fundamental media (F0).

### 3.2.5.1 PROTOCOLO DE GRABACIÓN DE LOS ARCHIVOS DE VOZ.

La exploración morfofuncional y el análisis de la voz se realizaron en la sala de la Unidad de Voz de nuestro hospital. Esta sala no dispone de aislamiento acústico, pero el nivel medio de ruido (medido con sonómetro digital) no superó los 30 dB, en las doce medidas que se tomaron: tres al día, los cuatro días del mes que estaban destinados a la exploración de los enfermos del protocolo.

La minimización de la contaminación acústica de las muestras quedó garantizada, de forma añadida, mediante la utilización de un micrófono unidireccional de diadema con diseño supercardioide, modelo Beta 54 de Shure® (los sistemas supercardioides cuentan con un diagrama polar, con forma de corazón, que ofrece un ángulo de respuesta -recepción del sonido- que posibilita mayor rechazo al sonido ambiental). Éste se colocó a una distancia de los labios del paciente de tres centímetros, y el sonido se transfirió a un ordenador a través de una mesa de mezclas de cuatro canales Behringer Xenyx®. El ordenador era un modelo ASUS CORE™ i7 con una tarjeta de sonido Nvidia GEFORCE 610M-2GB.

Las muestras se archivaron en formato *wave* utilizando el *software* de análisis acústico *Multidimensional Voice Program* (MDVP) modelo 5105 versión 3.3.

Para cada paciente se registró, en cada una de las visitas, los archivos de audio en dos situaciones fonéticas distintas:

1. Emisión de vocal /a/ sostenida, obtenida de la sílaba /sa/ de la palabra [sábado], después de que el paciente emitiera la serie [jueves], [viernes], [sábado]. Pedimos al paciente un tiempo máximo de fonación de cinco segundos. Mediante esta tarea se obtuvieron tres muestras de vocales sostenidas consecutivas.
2. Lectura de fragmento de la fábula popular "La liebre y la tortuga" de Esopo, 1919 (*ver apéndice 7*), de la que se tomaron las dos primeras frases, que implicaban unos 10 segundos.

### 3.2.5.2 PROTOCOLO DE ANÁLISIS ACÚSTICO PERCEPTUAL.

Para la evaluación perceptual, se desestimaron las muestras concatenadas de vocal sostenida y lectura del texto, dado que se obtuvo una concordancia intra e interjuez muy baja, probablemente, en relación a la dificultad que nos planteó reconocer los aspectos psicoacústicos del timbre vocal, en los segmentos de habla continua, después de extraer los fragmentos áfonos.

De este modo, se decidió utilizar los archivos de la vocal /a/ de la sílaba /sa/ de la palabra [sábado], analizando solo los tres segundos centrales de las emisiones de cinco segundos.

En aquellos pacientes en los que el tiempo máximo fonatorio no alcanzó los cinco segundos, se aceptó como emisión válida aquella realizada en intensidad y tono cómodos (el rango estuvo en  $>3$  sg y  $< 5$  sg), seleccionando el segmento central, de tres segundos, de la misma. Muchos de estos pacientes tenían antecedentes de patología pulmonar, asociada al hábito tabáquico, y la deficiente presión subglótica les impedía hacer emisiones más largas. Por esto se consideró no prolongar la fonación por encima de sus posibilidades, ya que aumentaba mucho el valor de las alteraciones, más por el hecho de llevar la voz al límite, que por la alteración acústica real de esa señal forzada.

La reproducción de los archivos de audio se realizó mediante un equipo multiplicador de auriculares marca Behringer®, modelo Powerplay pro-XL HA4700 (4-channel high-power headphones mixing and distribution amplifier); una tarjeta digitalizadora marca Roland, modelo quad-capture (4X4 24-bits/192kHz USB 2.0 Audio Interface); y tres auriculares, marca Sennheiser, modelo HD 219.

Las voces fueron evaluadas por dos jueces entrenados en la exploración perceptual de la voz (la tutora y la autora del presente trabajo). Para ello se empleó la escala GIRBS, que es una modificación de la escala GIRBAS propuesta por Dejonckere y colaboradores en 1998<sup>27</sup>, la cual resultó a su vez de la incorporación de la dimensión "I" (inestabilidad) a la escala originariamente propuesta por Hirano en 1975<sup>14</sup> (escala GRBAS). De este modo, las dimensiones seleccionadas a partir de la clasificación GIRBAS fueron: grado global de disfonía (G), inestabilidad (I), ruidos aperiódicos (R), ruidos sopladados o por escapes de aire (B), y tensión fonatoria (S). El parámetro "A" (Astenia) fue excluido por presentar poca consistencia intra- e interjueces<sup>25</sup>, pero se conservó el parámetro S debido a que la tensión fonatoria es muy característica de las voces con cáncer de laringe, así como de las que han sido irradiadas.

El parámetro R (ruidos por aperiodicidad) es una variable complicada de cuantificar con una escala de valores absolutos de 0-3, pues son ruidos discontinuos, que a veces son breves e intensos y a veces son duraderos pero suaves, pudiendo existir indistintamente ambas manifestaciones en una misma emisión de voz. Todo ello complica la decisión final acerca de qué valor numérico asignarle al parámetro R. En base a todo ello la variable R fue desglosada en dos categorías perceptuales: con RI se valoró la intensidad del ruido aperiódico y con RD se valoró la duración de éste. Adicionalmente, cada juez también valoró globalmente el parámetro R. Este criterio fue adoptado para poder dilucidar cuál de

estas dos características físicas (la intensidad o la duración del ruido aperiódico) era la que más podía influir en la percepción global de R.

Siguiendo las recomendaciones publicadas por otros autores<sup>110</sup> para mejorar el consenso entre jueces y evitar algunas de las fuentes de error que aparecen en el proceso de análisis auditivo de la voz, en este trabajo se introdujeron dos tipos de modificaciones en el protocolo de evaluación perceptual<sup>111</sup>. Por un lado, con objeto de aumentar la resolución de la escala de puntuación y adaptarla más a la sensibilidad del oído humano, se añadieron subintervalos dentro de los intervalos estándares de la escala numérica. Por otro, para mejorar la estabilidad de las representaciones internas (auditivas) de los jueces, se elaboró un protocolo en el que se describieron los límites de estos subintervalos, esto es, se aportaron criterios explícitos para valorar el nivel aproximado de ruido/sonido que era esperable en cada subintervalo.

Como resultado de todo ello se obtuvo una escala con nueve niveles en lugar de los cuatro habituales. Así, en lugar de los valores 0-1-2-3, los jueces emplearon las puntuaciones 0,0 - 0,5 - 1,0 - 1,5 - 1,7 - 2,0 - 2,5 - 2,7 - 3,0. Los decimales se utilizaron para indicar los subintervalos, es decir, las pequeñas variaciones en la magnitud del parámetro perceptual evaluado. En el protocolo de evaluación se delimitó la magnitud de la alteración acústica que correspondía a cada subintervalo y para cada categoría perceptual (GIRBS). Por ejemplo, la anotación B1 indicaba que el ruido aéreo era breve y de muy poca intensidad; mientras que la puntuación B1,7 se refería a que los ruidos aéreos eran suaves o breves, pero frecuentes, aunque de todos modos no llegaban a producir una sensación de nivel moderado (2) porque los segmentos armónicos de la señal acústica eran predominantes o más duraderos que los segmentos con ruidos.

Los intervalos [0-1] y [1-2], [2-3] tuvieron distinto número de subdivisiones (ilustración 29). El intervalo [0-1] fue de menor tamaño que [1-2], [2-3] porque para el oído humano es más fácil distinguir entre la ausencia de ruido y la presencia de un ruido leve (muestras con calidad de voz entre 0-1), que distinguir entre diferentes grados de disfonía (muestras con calidades de voz entre leve-moderado y moderado-severo)<sup>110</sup>.

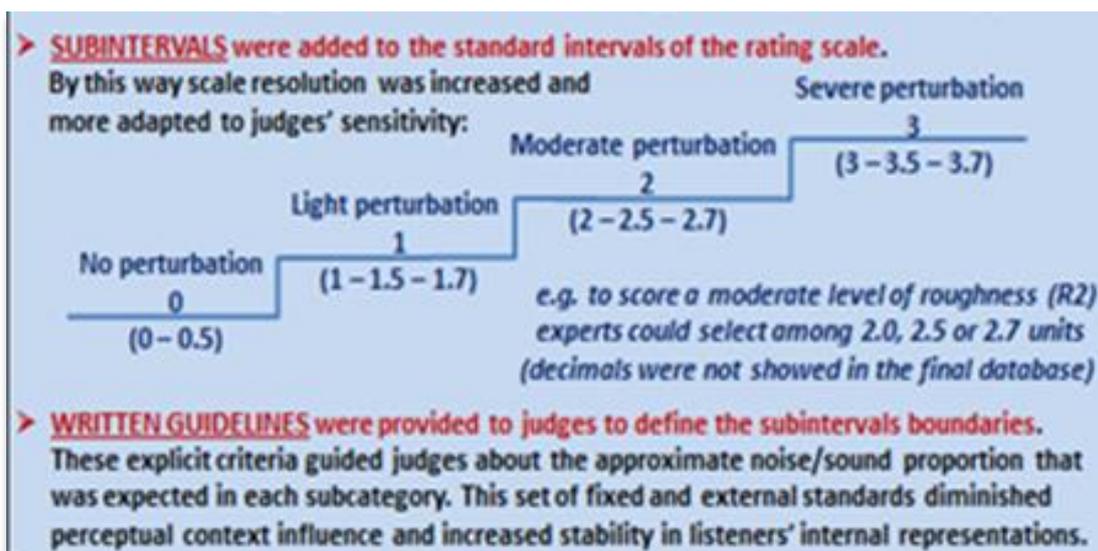


Ilustración 29. Protocolo de evaluación perceptual. Tomado de Bermúdez de Alvear et al. Comunicación oral. PEVOC 11 th. European Voice Conference. Florencia, 2015<sup>111</sup>.

Una vez finalizada la tarea de evaluación perceptual, los decimales fueron redondeados hacia el valor entero más cercano a cero. A modo de ejemplo, si un nivel moderado de rugosidad por aperiodicidad debe cuantificarse como R2, un juez podía seleccionar entre R2,0 - R2,5 - R2.7 para evaluar con mayor precisión, pero en la base de datos cualquiera de estos subintervalos era registrado como nivel 2 o moderado (R2); en otras palabras, la categoría R2 incluyó todas las muestras marcadas como R2,0 R2,5 o R2.7.

### **3.2.5.3 PROTOCOLO DE ANÁLISIS ACÚSTICO INSTRUMENTAL.**

El protocolo de análisis instrumental incluyó la metodología empleada para la obtención de las medidas acústicas que requerían el uso de sistemas electrónicos o informáticos: intensidad de la voz hablada o conversacional, el índice multivariante de calidad de voz AVQI y la frecuencia fundamental.

#### **3.2.5.3.1 Protocolo de intensidad de la voz hablada o conversacional.**

La intensidad de la voz conversacional se midió con un sonómetro digital profesional, modelo WG-SM-101, con rango entre 40-130 dB, a 30 cm. de distancia de la boca del paciente, mientras leía el texto del cuento popular "La liebre y la tortuga".

Se registraron las intensidades máxima y mínima durante la lectura y se hizo el cálculo de la intensidad media.

Se definió como: (1) intensidad suave, por debajo de 55 dB; (2) media, entre 55-70 dB; y (3) fuerte, por encima de 70 dB. Esta escala se realizó tomando como referencia la normativa ISO 9921-1<sup>23</sup> (ver apéndice 8).

### **3.2.5.3.2 Protocolo de análisis acústico digital (obtención del índice de calidad de voz AVQI y de la F0).**

Con la finalidad de analizar una muestra de voz que incluyera tanto una vocal sostenida como el habla continua del paciente se siguió el script facilitado por los autores Maryn et al., 2009<sup>37</sup> y se utilizó el parámetro multivariante propuesto por ellos, denominado AVQI (*Acoustic Voice Quality Index*). Para obtener este parámetro, se concatenaron el tercer registro de la vocal /a/ sostenida (obtenida de la sílaba /sa/ de la palabra [sábado]) con las dos primeras frases del texto de la fábula “La liebre y la tortuga”. Para ello se utilizó el programa de análisis acústico gratuito online PRAAT 5.3.15-1 (disponible en [www.praat.org](http://www.praat.org)). La concatenación se hizo en el siguiente orden: segmento de texto de diez segundos (del que previamente se suprimieron los fragmentos áfonos), una pausa de dos segundos, seguido por la vocal sostenida en un fragmento de tres segundos (que corresponde a una muestra de cinco segundos, en la que descartamos el primero y último segmento de la señal).

A partir de esta muestra de voz concatenada se obtuvieron los valores de los siguientes parámetros: shimmer local en decibelios, shimmer local porcentual, proporción armónicos/ruido (harmonic-to-noise ratio HNR), la pendiente general del espectro (general slope of the spectrum) y la inclinación de la línea de regresión del espectro (tilt of the regression line through the spectrum).

El cálculo de la prominencia atenuada del pico espectral (*smoothed cepstral peak prominence*, CPPs), se realizó mediante el programa de análisis acústico *Speech Tool 1.65* (Ztool).

A partir de los parámetros anteriores se obtuvo el índice AVQI de cada registro de voz, aplicando la siguiente ecuación<sup>37</sup>:

$$\text{AVQI} = (3,295 - 0,111 \times \text{CPPs} - 0,073 \times \text{HNR} - 0,213 \times \text{shimmer local} + 2,789 \times \text{shimmer local dB} - 0,032 \times \text{slope} + 0,077 \times \text{tilt}) \times 2,571$$

Los resultados del AVQI se expresaron como una dimensión continua con valores desde el 0 hasta el 10 (cuanto mayor es el valor del AVQI, peor es la calidad de voz y viceversa).

La media de la frecuencia fundamental (F0) de las muestras concatenadas se obtuvo mediante el programa de análisis acústico *Speech Tool* 1.65 (Ztool).

### 3.2.6 PROTOCOLO DE TEST AERODINÁMICOS.

Para el cálculo del tiempo máximo fonatorio ( $TMF_a$ ), mientras el paciente se encontraba sentado y erguido, se le pidió que realizara una inspiración profunda y emitiera la vocal /a/ durante todo el tiempo que fuera posible, pero sin llegar a esforzarse. Posteriormente se le solicitó que emitiera el fonema /s/ de forma sostenida tras una inspiración profunda, durante el máximo tiempo posible, pero sin esfuerzo. Con esta tarea se calculó el tiempo máximo espiratorio ( $TME_s$ ). Se registraron tres medidas para cada tiempo fonatorio y espiratorio, aceptando como válida aquella que presentaba mayor duración.

El índice s/z o fonorespiratorio se obtuvo del cociente entre  $TME_s/TMF_a$ , con objeto de relacionar las funciones pulmonar y laríngea. La relación entre la capacidad vital del estudio espirométrico y el  $TMF_a$ , permitió obtener el cociente fonatorio (CV/TMF). Con ambos parámetros se obtuvieron mediciones indirectas del control espiratorio y de la eficacia del cierre glótico.

### 3.2.7 PROTOCOLO DE VIDEOSTROSCOPIA.

La exploración videostroboscópica se realizó siempre al finalizar cada visita, con la intención de evitar que la anestesia tópica interfiriera en la modulación de la voz y, por tanto, en las características de las grabaciones acústicas.

El equipo videostroboscópico estuvo formado por: un endoscopio rígido R. Wolf® 5mm ángulo 90°; cámara R. Wolf® 5511 Ip67; sistema de luz estroboscópica R. Wolf® modelo 5052; monitor Sony® Triniton PVM-20N5E; grabadora de DVD Sony® RDR-HX925.

Mediante estudio endoscópico se evaluaron cuatro aspectos:

(1) la descripción de la localización del tumor en la glotis antes de iniciar el tratamiento (2) la presencia de fenómenos reactivos (hiperemia, edema o fibrosis)

en la mucosa laríngea como consecuencia del tratamiento radioterápico (3) el diagnóstico de ausencia de enfermedad o de persistencia tumoral durante el seguimiento en los doce meses posteriores a la radioterapia y (4) el comportamiento vibratorio de la onda mucosa.

### **3.2.7.1 PROTOCOLO DE DESCRIPCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN INICIAL DEL TUMOR.**

La descripción de la localización tumoral se realizó ajustándose a la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7a ed., 2010<sup>58</sup>. A su vez, se hizo una tipificación en siete subcategorías, según se expuso en el apartado de "descripción del tumor" (ver página 103).

### **3.2.7.2 PROTOCOLO DE DESCRIPCIÓN DE LESIONES REACTIVAS DE LA MUCOSA LARÍNGEA (HIPEREMIA, EDEMA O FIBROSIS).**

Para la descripción de las lesiones reactivas de la mucosa laríngea como consecuencia del tratamiento radioterápico (hiperemia y edema), se siguió la *Minimal Standard Terminology in Digestive Endoscopy (M.S.T.) versión 3.0*<sup>112</sup>, que representa el consenso, a nivel mundial, de la terminología descriptiva que debe usarse para las lesiones macroscópicas a nivel de la mucosa del tracto esofagogastrointestinal.

En el apartado de las lesiones a nivel cricoidofaringolaríngeo se acordó que, debido a la gran superposición del uso de los términos: hiperemia, eritema, edema y congestión mucosa, el término "hiperemia" fuera equivalente a eritema, y "edema" equivalente a mucosa congestiva.

La mucosa de la cuerda vocal se calificó como hiperémica cuando presentaba enrojecimiento focal o difuso sin ninguna otra modificación; y como edematosa, cuando mostraba una combinación de eritema y mucosa congestiva, hinchada o friable.

La fibrosis se definió como aquellas exploraciones en las que existía una interrupción de la onda mucosa vibratoria en toda la superficie de la cuerda vocal ó en una parte de ella, bien por la pérdida de regularidad anatómica del borde libre de la cuerda vocal, o por la existencia de adherencias establecidas entre la cubierta de la cuerda y el ligamento vocal.

### **3.2.7.3 PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO DE AUSENCIA DE ENFERMEDAD O PERSISTENCIA TUMORAL.**

Ante la sospecha endoscópica de posible persistencia o recidiva tumoral, se procedió a su confirmación. Para ello se realizó microcirugía endolaríngea, con toma de muestras de biopsia para el posterior estudio anatomopatológico, y se solicitó una tomografía con contraste (TAC).

La confirmación de persistencia o recidiva tumoral determinó la salida del estudio en cuanto al análisis de calidad de voz y calidad de vida, aunque los datos de estos sujetos fueron utilizados para analizar los resultados oncológicos.

Según los hallazgos de la TAC las recidivas se calificaron como: (1) en la localización inicial, (2) con progresión local y (3) con progresión locorregional.

A los pacientes a los que se les diagnosticó recidiva/persistencia tumoral fueron valorados, nuevamente, en comité oncológico de cabeza y cuello, para decisión de tratamiento de rescate.

### **3.2.7.4 PROTOCOLO DE VALORACIÓN DEL PATRÓN VIBRATORIO DE LA ONDA MUCOSA.**

El protocolo para la valoración de la onda mucosa se basó en el propuesto por los autores Biever y Bless en 1989<sup>113</sup>, en el que se pide al paciente que realice de forma consecutiva las siguientes tareas:

- 1) La fonación de / i / en un tono normal y volumen normal.
- 2) La fonación de / i / en el tono más alto y volumen normal.
- 3) La fonación de / i / en tono más bajo y volumen normal.
- 4) La fonación de / i / en tono normal y volumen creciente
- 5) La inspiración, y
- 6) La fonación normal, a tono y volumen normal.

Con este protocolo se evaluaron, por la autora de este estudio y otro otorrinolaringólogo integrante de la Unidad de Voz del hospital donde se ha desarrollado la investigación, los siguientes aspectos: (1) el grado de oclusión glótica (completa/incompleta; tipo de hiato: anterior, posterior, en reloj de arena, irregular) (2) la amplitud, periodicidad y simetría de la onda mucosa y (3) el grado de intervención de las bandas ventriculares.

### 3.3 PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO

Todos los resultados, tanto pre como post-tratamiento, fueron seleccionados antes del análisis, mediante inspección visual de los gráficos y valoración de las medidas de tendencia central, varianza, asimetría y curtosis, para detectar cualquier error en la entrada de datos, identificar valores atípicos, realizar prueba de violación a supuestos estadísticos y comprobar la homogeneidad de varianza y normalidad. Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico *SPSS 20.0*.

En primer lugar, se analizaron *los ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS* de las variables generales que definían la muestra (edad, nivel de uso vocal, hábitos tóxicos, clínica de RFL, EPOC, diámetro cervical, descripción de localización tumoral, resultados histopatológicos, tipos de técnicas quirúrgicas empleadas para tomar las biopsias y salidas del estudio). Con el objetivo de comprobar la evolución de los resultados obtenidos a lo largo de las diferentes mediciones se calcularon *las FRECUENCIAS ABSOLUTAS* de un serie de variables organizadas en cinco bloques, en las cuatro fases en las que fueron explorados los pacientes (fase 0, fase 3 meses, fase 6 meses y fase 12 meses).

Estos bloques y las variables incluidas en cada uno de ellos son las siguientes:

- Variables para evaluar el grado disfonía:
  - Dimensiones perceptuales de la escala GIRBS.
  - Intensidad durante el habla conversacional.
  - Índice AVQI.
  - F0
- Variables de test aerodinámicos:
  - capacidad vital (CV).
  - $TMF_a$
  - $TME_s$
  - $CV / TMF_a$ .
  - $TMF_s / TMF_a$
- Variables de exploración endoscópica (lesiones reactivas de la mucosa laríngea):
  - Hiperemia.
  - Edema.
  - fibrosis.

- Variables de encuestas de calidad de vida:
  - Valores globales del cuestionario VHI
  - Valores parciales de las tres subescalas (funcional, física y emocional).
- Variables para estudio de toxicidad:
  - Xerostomía.
  - Clínica de hipotiroidismo.
  - Niveles de hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH).
  - Disnea.
  - Disfagia.

En segundo lugar, se realizó un *ANÁLISIS DE COMPARACIÓN DE MEDIAS (PRUEBA t-Student)* con el objetivo de comprobar si la evolución en el tiempo de las variables anteriormente descritas presentaban diferencias significativas. Para ello, se llevó a cabo un análisis tanto para evaluar las diferencias entre los distintos momentos, como entre los momentos inicial (momento 0) y final (momento 12 meses).

A continuación se utilizó el *COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON* para comprobar la relación entre el índice de calidad acústica AVQI, y los parámetros perceptuales de ruidos por aperiodicidad (R), ruidos por escapes aéreos (B) y grado general de disfonía (G), en cada uno de los momentos del estudio. El nivel de significación se estableció en el 5% ( $p \leq 0,05$ ).

En cuarto lugar, se utilizó el *ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE* para comprobar la relación entre distintas variables de un mismo bloque, y establecer así la influencia de las variables independientes sobre una variable dependiente.

***Para el análisis de los resultados oncológicos*** se calcularon la tasa de recidiva global y por estadios, se analizó la distribución en el tiempo de la aparición de las recidivas, y se hizo un ESTUDIO DESCRIPTIVO de algunas de las variables de los casos que no respondieron al tratamiento (estadiaje inicial, datos relativos a la progresión del tumor y el tratamiento realizado).

A continuación se realizó una comparación de las *FRECUENCIAS ABSOLUTAS* de todas las variables, en los cuatro momentos o fases en las que fueron explorados los pacientes que presentaron persistencia o recidiva tumoral.

Cada uno de estos valores fue contrastado con las medias de las frecuencias absolutas que presentaron los pacientes que respondieron al tratamiento radioterápico.

Para el ***análisis de la concordancia intra-interjuez de la evaluación perceptual de la calidad de voz mediante la escala GIRBS***, y dado que los subintervalos cuantitativos no eran de igual tamaño, se utilizó el ***ÍNDICE KAPPA PONDERADO***<sup>114</sup>. Este índice se obtuvo a partir de la reevaluación de una submuestra de 35 voces seleccionadas al azar.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# RESULTADOS

## 4. RESULTADOS

Con el objeto de responder a los objetivos que se plantearon al realizar este estudio, la presentación de los resultados se dividirá en siete apartados:

- 4.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA.
- 4.2. RESULTADOS ACÚSTICOS.
- 4.3. RESULTADOS AERODINÁMICOS.
- 4.4. RESULTADOS DE EXPLORACIÓN ENDOSCÓPICA.
- 4.5. RESULTADOS DE ENCUESTAS DE CALIDAD DE VIDA.
- 4.6. RESULTADOS DE TOXICIDAD
- 4.7. RESULTADOS ONCOLÓGICOS.

En cada uno de estos apartados se seguirá una sistemática similar, según el orden cronológico en el que se realizó el procesamiento estadístico:

- a) En primer lugar, se describirá la evolución que siguió cada bloque de variables en cada una de las cuatro fases en las que se exploró al paciente (fase 0 ó pre-tratamiento, fase tres meses, fase seis meses, fase doce meses).
- b) A continuación, se expondrá si hubo cambios significativos a lo largo de estas cuatro fases, y si existió alguna correlación interesante en la evolución de estas variables.
- c) Por último, se analizará en qué medida la evolución de cada grupo de variables estuvo influenciada e interactuó entre sí.

## 4.1 RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA.

La muestra estaba formada por 23 pacientes diagnosticados de cáncer glótico inicial ( $T_{1s}$   $T_{1-2}$   $N_0$   $M_0$ ). El 73,9% ( $n=17$ ) lo estaban en estadio I, y el 26,1% ( $n=6$ ) en estadio II.

La edad media fue de 67,09 años ( $SD=7,29$ ), con un rango de edad entre los 53 y los 78 años.

Presentaron gran homogeneidad en cuanto al uso vocal, ya que, a excepción de un solo paciente, el resto hacía un uso no profesional de su voz.

Característicamente, el 52,2% ( $n=12$ ) de los sujetos no fumaba y, entre los fumadores, el 39,1% ( $n=9$ ) fumaba entre 20-40 cigarrillos/día, el 4,3% ( $n=1$ ) entre 10-20 cigarrillos/día, y el 4,3% ( $n=1$ ) fumaba < 10 cigarrillos/día.

La misma distribución de frecuencias siguió el consumo de alcohol: el 52,2% ( $n=12$ ) de los sujetos no consumía nada de alcohol y, entre los bebedores, el 39,1% ( $n=9$ ) bebían >80 gr/día, el 4,3% ( $n=1$ ) >40 gr/día, y el 4,3% ( $n=1$ ) bebía 1-39 gr/día.

Ninguno de los pacientes refirió reflujo faringolaríngeo. Hemos de resaltar que en la anamnesis solo se puntuó la clínica de reflujo, y no que tuvieran diagnósticos de patologías que pudieran condicionar este síntoma (hernia de hiato, tratamiento con fármacos gastroerosivos, etc.). La totalidad de los casos que presentaban estos diagnósticos estaban en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y/o procinéticos, por su médico de familia o digestivo, por lo que las manifestaciones típicas del reflujo faringolaríngeo (reflujo en posición ortostática y de predominio diurno) estaban controladas con esos fármacos.

Basándonos en los criterios espirométricos de la GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)<sup>107</sup>, fueron clasificados con bajo riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) el 73,9% de los individuos ( $n=17$ ). Los pacientes diagnosticados de EPOC 26,1% ( $n=6$ ), lo estaban en los siguientes estadios: en el estadio I ( $n=1$ ), estadio II ( $n=3$ ) y estadio III ( $n=2$ ).

La media de la medida del diámetro cervical, a nivel del relieve del cricoides, fue de 40,04 cms. ( $SD 2,72$ ). Casi la mitad de los pacientes (43,5%) tenían cuellos delgados, con un diámetro de medio de 38 cms.

Dentro del estadio I ( $n=17$ ) de la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (UICC)<sup>58</sup>, la localización más afectada por el carcinoma glótico fue la de una sola cuerda, sin implicar la comisura anterior (43,5%,  $n=10$ ). De los siete casos restantes, tres implicaban a la comisura (13,04%,  $n=3$ ), y cuatro (17,39%,  $n=4$ ) eran tumores bilaterales. El estadio II ( $n=6$ ) fue dividido en

tres grupos, según el tumor se extendiera a supra o subglotis (8,7%, n=2), solo condicionara paresia de la motilidad cordal (4,3%, n=1) o tuviera extensión a supra o subglotis junto a paresia de la cuerda vocal (13%, n=3).

Los resultados histopatológicos de la muestra fueron, mayoritariamente, de carcinoma escamocelular bien diferenciado (43,5 %, n=10), siguiéndole en frecuencia los moderadamente diferenciados (30,4 %, n=7), y los indiferenciados y carcinomas in situ, con una proporción similar para ambos del 13 % (n=3).

La técnica más frecuente que se llevó a cabo para la obtención de las muestras de biopsias fue, en el 82,6 % (n=19), la etiquetada como "punch". En dos casos se hicieron biopsias escisionales y, en otros dos, decorticación completa de la cuerda vocal.

El número de pacientes que completaron el estudio fue del 78,2 % (n=18). Los motivos por los que abandonaron el estudio fueron: intensa mucositis, a los tres meses de recibir la radioterapia, por decisión propia del paciente (n=1); edema severo, a los seis meses del tratamiento, que requirió traqueostomía urgente (n=1); y recidiva, durante los doce meses del seguimiento que duró el presente protocolo (n=3). Estos tres casos de recidiva se diagnosticaron a los tres, seis y doce meses de haber finalizado la radioterapia, respectivamente.

En cuanto a los resultados oncológicos, el total de pacientes que recidivaron fue del 21,7 % (n=5), registrándose la recidiva de tres de ellos, como hemos comentado, durante el periodo de seguimiento protocolizado, y otros dos, fuera de este periodo, a los 14 meses (n=1) y 26 meses (n=1), de haber iniciado el tratamiento (*Tabla 1*).

| VARIABLE                        | PORCENTAJE    | NUM CASOS |
|---------------------------------|---------------|-----------|
| <b>ESTADÍO</b>                  |               |           |
| T1                              | 73,90%        | n=17      |
| T2                              | 26,10 %       | n=6       |
| <b>USO VOCAL</b>                |               |           |
| no profesional                  | 95,65%        | n=22      |
| profesional                     | 4,34%         | n=1       |
| <b>TABACO</b>                   |               |           |
| no fumadores                    | 52,20%        | n=12      |
| <10 cig/día                     | 4,30%         | n=1       |
| 10-20cig/día                    | 4,30%         | n=1       |
| 20-40 cig/día                   | 39,10%        | n=9       |
| <b>ALCOHOL</b>                  |               |           |
| no bebedores                    | 52,20%        | n=12      |
| 1-39 gr/día                     | 4,30%         | n=1       |
| >40 gr/día                      | 4,30%         | n=1       |
| >80 gr/día                      | 39,10%        | n=9       |
| <b>REFLUJO FARINGOLARÍNGEO</b>  |               |           |
| negativo                        | 100%          | n=23      |
| positivo                        | 0%            | n=0       |
| <b>EPOC</b>                     |               |           |
| bajo riesgo                     | 73,90%        | n=17      |
| estadio I                       | 4,30%         | n=1       |
| estadio II                      | 8,60%         | n=3       |
| estadio III                     | 13,04%        | n=2       |
| <b>LOCALIZACIÓN TUMOR</b>       |               |           |
| una sola cuerda vocal           | 43,50%        | n=10      |
| una cuerda vocal + comisura ant | 13,04%        | n=3       |
| herradura                       | 17,39%        | n=4       |
| extensión a supra o subglotis   | 8,70%         | n=2       |
| paresia                         | 4,30%         | n=1       |
| extensión + paresia             | 8,60%         | n=3       |
| <b>TIPO HISTOLÓGICO</b>         |               |           |
| in situ                         | 13,04%        | n=3       |
| bien diferenciado               | 43,50%        | n=10      |
| moderadamente diferenciado      | 30,4 %        | n= 7      |
| indiferenciado                  | 13,04%        | n=3       |
| <b>TECNICA BIOPSIA</b>          |               |           |
| punch                           | 82,60%        | n=19      |
| excisional                      | 8,70%         | n=2       |
| decorticación                   | 8,70%         | n=2       |
| <b>SEGUIMIENTO</b>              |               |           |
| <b>completo</b> (12 meses)      | 78,20%        | n=18      |
| <b>incompleto</b>               | por mucositis | 4,30%     |
|                                 | por edema     | 4,30%     |
|                                 | por recidiva  | 8,60%     |

Tabla 1. Resultados de las variables descriptivas generales de la muestra en la fase 0.

\*Edad=67,9 años; SD=7,20 años. \*\*Diámetro cervical=40,04 cms; SD=2,72 cms

## 4.2 RESULTADOS ACÚSTICOS.

### 4.2.1 CONCORDANCIA INTRA E INTERJUECES DE LA EVALUACIÓN PERCEPTUAL.

Como comentamos en el apartado de procesamiento estadístico, el análisis de la concordancia intra e interjueces de los dos profesionales que realizaron la evaluación perceptual de la calidad de la voz, se realizó mediante el índice de Kappa ponderado.

En la siguiente tabla (*tabla 2*) se reflejan los índices de *Kappa* y los intervalos de confianza que se obtuvieron al analizar el nivel de acuerdo en las puntuaciones de los parámetros perceptuales G (grado general de disfonía), I (inestabilidad), R (ruidos por aperiodicidad), B (ruidos por escapes aéreos) y S (tensión).

| ACUERDO INTRAJUEZ E INTERJUEZ EN LA EVALUACIÓN PERCEPTUAL |             |          |          |
|---|-------------|----------|----------|
|   | kappa       | IC95_min | IC95_max |
| ACUERDO INTRAJUEZ-1 PARA G                                | <b>0,97</b> | 0,94     | 1        |
| ACUERDO INTRAJUEZ-1 PARA I                                | <b>0,97</b> | 0,94     | 1        |
| ACUERDO INTRAJUEZ-1 PARA R                                | <b>0,99</b> | 0,98     | 1        |
| ACUERDO INTRAJUEZ-1 PARA B                                | <b>0,98</b> | 0,95     | 1        |
| ACUERDO INTRAJUEZ-1 PARA S                                | <b>0,97</b> | 0,94     | 1        |
| ACUERDO INTRAJUEZ-2 PARA G                                | <b>0,77</b> | 0,44     | 1        |
| ACUERDO INTRAJUEZ-2 PARA I                                | <b>0,76</b> | 0,51     | 1        |
| ACUERDO INTRAJUEZ-2 PARA R                                | <b>0,99</b> | 0,97     | 1        |
| ACUERDO INTRAJUEZ-2 PARA B                                | <b>0,76</b> | 0,39     | 1        |
| ACUERDO INTRAJUEZ-2 PARA S                                | <b>0,72</b> | 0,47     | 0,98     |
| ACUERDO INTERJUECES PARA G                                | <b>0,82</b> | 0,70     | 0,94     |
| ACUERDO INTERJUECES PARA I                                | <b>0,76</b> | 0,53     | 0,99     |
| ACUERDO INTERJUECES PARA R                                | <b>0,76</b> | 0,51     | 1        |
| ACUERDO INTERJUECES PARA B                                | <b>0,91</b> | 0,87     | 0,95     |
| ACUERDO INTERJUECES PARA S                                | <b>0,76</b> | 0,53     | 0,99     |

Tabla 2. Índices de kappa ponderados de los acuerdos intra- e interjueces de la evaluación perceptual. IC95%\_min= intervalo de confianza para una probabilidad del 95%, el mínimo acuerdo que se lograría con estos jueces si se les testara usando otra muestra. IC95%\_max= intervalo de confianza al 95%, el máximo acuerdo que se lograría con estos jueces si se les testara usando otra muestra.

Teniendo en cuenta la escala de interpretación del **índice de Kappa** (se considera aceptable un valor  $\geq 0,40$ , y excelentes los valores  $\geq 0,75$ ), **el nivel de acuerdo fue excelente tanto en el análisis de concordancia intrajuez, como en el de interjueces para la evaluación perceptual de la calidad de la voz (tabla 2).**

#### 4.2.2 DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES ACÚSTICAS.

Se realizó una descripción en el tiempo (en las cuatro fases en las que se exploró al paciente: fase 0 ó pre-tratamiento, fase tres meses, fase seis meses y fase doce meses) de los promedios muestrales de las frecuencias absolutas de los siguientes parámetros acústicos: dimensiones de la escala de evaluación perceptual GIRBS (grado global de disfonía (G), inestabilidad (I), ruidos aperiódicos según la intensidad (RI) o duración (RD) de los mismos, ruido por escapes aéreos (B), y tensión (S)), intensidad en la voz conversacional (INTCONV), índice acústico de calidad de voz *Acoustic Voice Quality Index* (AVQI) y frecuencia fundamental (F0) (tabla 3).

|                                  |    | fase 0 MESES<br>(n=23) | fase 3 MESES<br>(n=21) | Fase 6 MESES<br>(n=20) | fase12 MESES<br>(n=18) |
|----------------------------------|----|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Parámetros evaluación perceptual | G  | 2,65                   | 2,24                   | 2,50                   | 2,17                   |
|                                  | I  | 2,35                   | 2,05                   | 1,95                   | 1,44                   |
|                                  | RI | 1,0                    | 1,57                   | 1,50                   | 1,56                   |
|                                  | RD | 0,96                   | 1,33                   | 1,30                   | 1,06                   |
|                                  | B  | 2,13                   | 1,38*                  | 1,70*                  | 1,83                   |
|                                  | S  | 1,35                   | 0,76*                  | 1,40*                  | 0,89*                  |
| INTENCONV<br>(dB)                |    | 62,8                   | 65,65                  | 63,25                  | 67,3                   |
| AVQI                             |    | 4,85                   | 3,46*                  | 4,10*                  | 3,77                   |
| F0(Hz)                           |    | 167,41                 | 134,53                 | 141,48                 | 139.46**               |

Tabla 3. Descripción en el tiempo de los promedios muestrales de las frecuencias absolutas de las variables acústicas: frecuencia fundamental (F0), parámetros de evaluación acústica de la calidad de voz (G,I,RI,RD,B,S), intensidad en el habla conversacional (INTCONV) e índice de calidad acústica de la voz (AVQI). \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

El promedio muestral de la puntuación perceptual de ruido por aperiodicidad (R) aumentó de forma muy evidente en la primera evaluación después del tratamiento (fase tres meses), tanto en intensidad de ruidos (RI), como en duración de los mismos (RD). Si bien, la percepción de ruido se mantuvo por encima de los valores iniciales, incluso 12 meses después de finalizar el tratamiento, se empezó a notar una mejoría, en cuanto a la duración de los ruidos aperiódicos (RD), a partir de las exploraciones realizadas en el sexto mes.

La impresión auditiva de escape de aire o voz aérea (B) de la tensión (S) presentaron, igualmente, el cambio más acusado de sus puntuaciones entre las evaluaciones pre-tratamiento y la realizada a los tres meses, mejorando, al final del seguimiento. Este hecho justifica que la inestabilidad (I) adoptara una curva ascendente de mejoría, ya que representa, funcionalmente, el sumatorio de la cantidad de escapes aéreos (B) y de la tensión (S).

Los valores promedios de intensidad durante el habla conversacional, estuvieron en las cuatro fases, por debajo del valor considerado "normal" por la normativa ISO 9921:2003<sup>35</sup> (establece la intensidad de la voz normal en 70 dB), aunque hubo una moderada mejoría de los valores promedios de intensidad registrados entre las fases inicial y final del protocolo. El promedio muestral del valor de la intensidad en la evaluación inicial fue de 62,8 dB, mejoró en la evaluación realizada en la fase tres meses ( $\bar{x}$ =65,65 dB) y descendió en la evaluación realizada a los seis meses ( $\bar{x}$ =63,25 dB), obteniéndose un promedio muestral por encima del registrado en la evaluación pretratamiento al final del protocolo ( $\bar{x}$ =67,3 dB).

Los resultados de los parámetros de evaluación general de la disfonía (valor de G, de la evaluación perceptual y el índice AVQI, de la evaluación digital) mostraron una evolución similar. Los valores medios de ambas variables mejoraron al final del seguimiento (fase doce meses): el parámetro G pasó de un valor inicial de 2,65 (escala 0= normal, 1= disfonía leve, 2=disfonía moderada, 3= disfonía grave), a un resultado al final de 2,17, y el índice AVQI adquirió, en una escala continua de 0 a 10 (0= voz normal; 10=disfonía muy grave), un valor de 4,85 pre-tratamiento y de 3,77 al final del seguimiento (lo que indica un índice de calidad acústica de la voz moderado-leve).

El valor del promedio muestral de la F0 previo al tratamiento, fue relativamente alto (167, 41 Hz) con respecto al que se obtuvo para un grupo

poblacional de hombres en ese rango de edad, en nuestro área sanitaria ( $F0= 117$  Hz)<sup>13</sup>, mejorando sustancialmente a los 12 meses ( $F0= 139,46$  Hz), aunque no consiguieron restablecer el estándar para su edad y sexo.

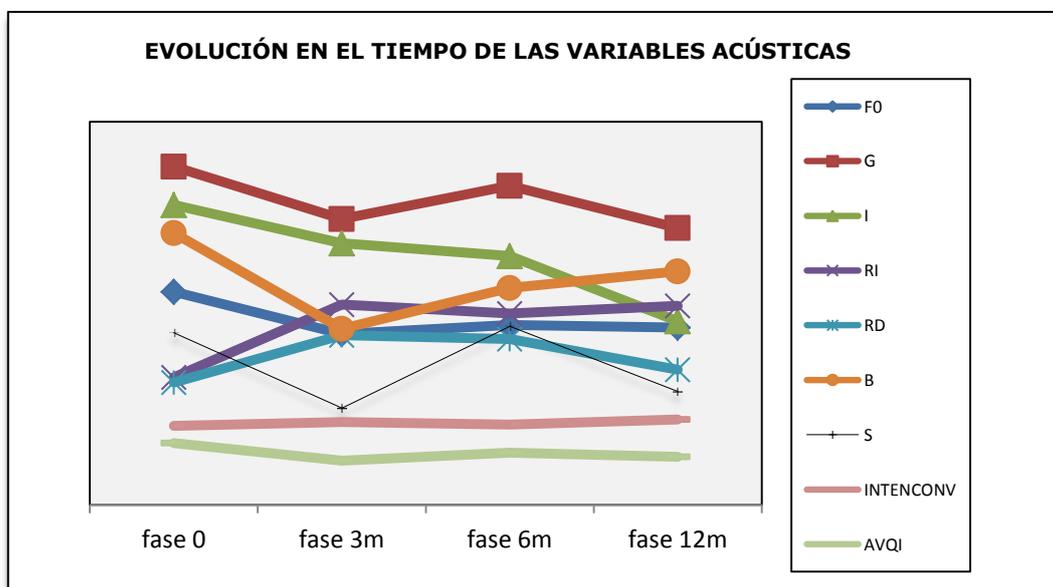


Gráfico 1. Evolución en el tiempo de los promedios muestrales de las frecuencias absolutas de las variables acústicas.

En resumen, la totalidad de las **variables, que describían la calidad acústica de las voces de los pacientes, siguieron una evolución similar en el tiempo**. Los promedios muestrales mostraron una mejora a los tres meses. Sin embargo, se obtuvo un peor promedio muestral a los seis meses, para volver a mejorar a los doce meses, alcanzando para todas las variables un valor de mejoría clínica al final del protocolo con respecto al inicial, a excepción de la percepción auditiva de ruido (gráfico 1).

#### 4.2.3 CAMBIOS SIGNIFICATIVOS OBSERVADOS EN LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES ACÚSTICAS.

Tras el estudio de la evolución de las variables acústicas a lo largo de las cuatro fases del estudio, se analizó si algunos de estos cambios eran significativos. Para ello, se realizó una comparación de medias (*prueba t*) de muestras relacionadas.

Al comparar los valores pre-tratamiento (fase 0) con los obtenidos al final del estudio (fase doce meses), solo la F0 mostró cambios significativos ( $M=139,47$ ;  $SE=32,60$ ;  $t(17)=4,12$ ,  $p<0,01$ ) (ver tabla 2:  $*p < 0,05$ ;  $**p < 0,01$ ).

Posteriormente, al analizar los cambios que se produjeron en las variables acústicas a lo largo de todo el seguimiento de doce meses, se encontró que los valores de los parámetros B y S, de la evaluación perceptual y el índice AVQI, de la evaluación digital, fueron las únicas variables que mostraron diferencias significativas en algunas de las fases del estudio.

Es decir, el valor del parámetro perceptual de tensión (S) descendió de forma significativa entre la evaluación inicial y la realizada a los tres meses de finalizar el tratamiento radioterápico (0S-3S:  $t(17)=1,932$  ( $p=0,050$ )), aumentó de forma significativa entre las evaluaciones realizadas entre los tres y los seis meses (3S-6S:  $t(19)=2,557$  ( $p=0,019$ )), y volvió a disminuir de forma significativa en la exploración realizada en la fase doce meses (6S-12S:  $t(17)=2,263$  ( $p=0,037$ )).

El valor del parámetro perceptual de ruidos por escapes aéreos (B), igualmente presentó una disminución de forma significativa en las exploraciones realizadas entre las fases inicial y tres meses (0B-3B:  $t(17)=2,608$  ( $p=0,018$ )), y entre las realizadas entre las fases tres meses y seis meses después de completar el tratamiento (3B-6B:  $t(19)=2,55$  ( $p=0,019$ )).

El índice AVQI disminuyó de forma significativa entre la evaluación inicial y la realizada a los tres meses de finalizar el tratamiento radioterápico (0AVQI-3AVQI:  $t(17)=2,391$  ( $p=0,029$ )) y aumentó de forma significativa entre las evaluaciones realizadas entre los tres y los seis meses (3AVQI-6AVQI:  $t(19)=1,855$  ( $p=0,049$ )).

*Estos resultados demuestran que si bien, las variaciones que se produjeron en los valores medios de estas variables desde la fase inicial hasta la final del protocolo no son perceptibles por los modelos estadísticos (los valores iniciales se aproximan mucho a los obtenidos a los doce meses de seguimiento), durante el primer año los pacientes de nuestra serie presentaron cambios en la **F0, el AVQI, y en las dimensiones de los parámetros perceptuales B y S significativos.***

#### 4.2.4 CORRELACIONES ENTRE LAS EVOLUCIONES DE LAS VARIABLES ACÚSTICAS.

Se aplicó un análisis de correlación lineal de Pearson para conocer la asociación entre las variables acústicas de la evaluación perceptual (variables B y S) y el índice de evaluación digital AVQI, que habían mostrado cambios significativos a lo largo del estudio. En este análisis se incluyó el parámetro G, que no mostró cambios significativos en las fases del protocolo, por el interés que representa en esta investigación conocer la correlación entre los dos índices generales de disfonía: perceptual, G y digital, AVQI.

**Los dos indicadores generales de disfonía, el perceptual (G) y el digital (AVQI), presentaron correlaciones fuertes en las evaluaciones realizadas entre las fases tres y seis ( $r= 0,615$ ;  $p= 0,004$ ) así como entre las fases seis y doce meses ( $r=0,672$ ;  $p= 0,002$ ) de seguimiento, consolidando los resultados que se observaron en las tablas de frecuencias absolutas.**

**El valor G resultó con una fuerte correlación con el parámetro B desde la fase 0 ( $r=0,688$ ;  $p=0,002$ ), hasta los doce meses después de recibir el tratamiento radioterápico ( $r=0,699$ ;  $p= 0,002$ ).**

La variable S no mostró correlación con ninguno de los parámetros anteriores (tablas 4-6).

| CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ACÚSTICAS ENTRE FASES 0 Y 3 MESES |                     | AVQI | B      | S     | G      |
|---|---------------------|------|--------|-------|--------|
| AVQI  | Pearson Correlation | 1    | ,176   | ,180  | ,339   |
|   | Sig. (2-tailed)     |      | ,484   | ,476  | ,168   |
|   | N                   | 18   | 18     | 18    | 18     |
| B   | Pearson Correlation | ,176 | 1      | ,000  | ,688** |
|   | Sig. (2-tailed)     | ,484 |        | 1,000 | ,002   |
|   | N                   | 18   | 18     | 18    | 18     |
| S   | Pearson Correlation | ,180 | ,000   | 1     | ,229   |
|   | Sig. (2-tailed)     | ,476 | 1,000  |       | ,360   |
|   | N                   | 18   | 18     | 18    | 18     |
| G   | Pearson Correlation | ,339 | ,688** | ,229  | 1      |
|   | Sig. (2-tailed)     | ,168 | ,002   | ,360  |        |
|   | N                   | 18   | 18     | 18    | 18     |

Tabla 4. Correlación entre las variables acústicas de la evaluación perceptual (G,B,S) y el índice de calidad acústica de la evaluación digital (AVQI) entre las fases 0 y tres meses.

Correlación significativa \*\* $p=0,01$ ; \* $p=0,05$

| CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ACÚSTICAS ENTRE FASES 3 Y 6 MESES |                     |        |        |       |        |
|---|---------------------|--------|--------|-------|--------|
|   |                     | AVQI   | B      | S     | G      |
| AVQI  | Pearson Correlation | 1      | ,204   | ,350  | ,615** |
|   | Sig. (2-tailed)     |        | ,389   | ,130  | ,004   |
|   | N                   | 20     | 20     | 20    | 20     |
| B   | Pearson Correlation | ,204   | 1      | -,114 | ,556** |
|   | Sig. (2-tailed)     | ,389   |        | ,622  | ,009   |
|   | N                   | 20     | 21     | 21    | 21     |
| S   | Pearson Correlation | ,350   | -,114  | 1     | ,463*  |
|   | Sig. (2-tailed)     | ,130   | ,622   |       | ,035   |
|   | N                   | 20     | 21     | 21    | 21     |
| G   | Pearson Correlation | ,615** | ,556** | ,463* | 1      |
|   | Sig. (2-tailed)     | ,004   | ,009   | ,035  |        |
|   | N                   | 20     | 21     | 21    | 21     |

Tabla 5. Correlación entre las variables acústicas de la evaluación perceptual (G,B,S) y el índice de calidad acústica de la evaluación digital (AVQI) entre las fases tres y seis meses.

Correlación significativa \*\* $p=0,01$ ; \* $p=0,05$ .

| CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ACÚSTICAS ENTRE FASES 6 Y 12 MESES |                     |        |        |       |        |
|--|---------------------|--------|--------|-------|--------|
|  |                     | AVQI   | B      | S     | G      |
| AVQI   | Pearson Correlation | 1      | ,669** | -,058 | ,672** |
|  | Sig. (2-tailed)     |        | ,002   | ,818  | ,002   |
|  | N                   | 18     | 18     | 18    | 18     |
| B  | Pearson Correlation | ,669** | 1      | -,129 | ,690** |
|  | Sig. (2-tailed)     | ,002   |        | ,611  | ,002   |
|  | N                   | 18     | 18     | 18    | 18     |
| S  | Pearson Correlation | -,058  | -,129  | 1     | ,022   |
|  | Sig. (2-tailed)     | ,818   | ,611   |       | ,930   |
|  | N                   | 18     | 18     | 18    | 18     |
| G  | Pearson Correlation | ,672** | ,690** | ,022  | 1      |
|  | Sig. (2-tailed)     | ,002   | ,002   | ,930  |        |
|  | N                   | 18     | 18     | 18    | 18     |

Tabla 6. Correlación entre las variables acústicas de la evaluación perceptual (G,B,S) y el índice de calidad acústica de la evaluación digital AVQI entre las fases seis y doce meses.

Correlación significativa \*\* $p=0,01$ ; \* $p=0,05$ .

#### 4.2.5 INFLUENCIA DE TODAS LAS VARIABLE ESTUDIADAS SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES ACÚSTICAS.

Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para comprobar que influencia tenían sobre la evolución de las variables acústicas que mostraron cambios significativos a lo largo de las fases del estudio (**parámetros de la evaluación perceptual B y S; y de la evaluación digital, índice AVQI y F0**) entre las fases inicial y tres meses, entre la fase de tres y seis meses, y entre la fase de seis y doce meses.

El modelo estuvo formado por las siguientes variables independientes: estadío (ESTADÍO), hábito tabáquico (FUMAR), consumo de alcohol (ALCOHOL), clínica de reflujo faringolaríngeo (RFL), diagnóstico de EPOC (EPOC), localización del tumor

(LOCAL), resultado anatomopatológico (AP), tipo de biopsia realizada (BIOPSIA), presencia de edema (MACROED), hiperemia (MACROHIP), fibrosis o irregularidad (MACROIR) o lesión tumoral macroscópica evidente (MACROS) en la exploración endoscópica, valores de los cuestionarios de calidad de vida o VHI .

A partir del tercer mes de haber recibido la radioterapia, se añadieron: el grado de toxicidad (TOXIGENERAL), el valor de la TSH, el que los pacientes sigan fumando durante el tratamiento, y la relación de la capacidad vital/tiempo máximo fonatorio (CV\_TMF).

#### 4.2.5.1. VALOR PERCEPTUAL B.

- IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES PREDICTORAS DE LOS CAMBIOS DEL PARÁMETRO **B** ENTRE LAS EVALUACIONES REALIZADAS EN LAS FASES 0 Y TRES MESES.

El modelo de regresión múltiple propuesto anteriormente no resultó significativo en la exploración inicial ( $p=0,733$ ), obtuvo un valor asociado de  $R=0,793$  explicando un 45,2 % de la variabilidad del parámetro B. El valor de D-W asumió un valor cercano a 2, cumpliéndose el supuesto de independencia de los residuos (este valor debe ser próximo a 2, no superior a 3 ni inferior a 1), como también se comprobó en la prueba ANOVA (tablas 7 y 8).

| REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE FASES 0-3 MESES. VARIABLE DEPENDIENTE B |                   |          |                   |                            |                   |          |     |     |               |                 |
|---|-------------------|----------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------|-----|-----|---------------|-----------------|
| Model   | R                 | R Square | Adjusted R Square | Std. Error of the Estimate | Change Statistics |          |     |     |               | Durbin - Watson |
|   |                   |          |                   |                            | R Square Change   | F Change | df1 | df2 | Sig. F Change |                 |
| 1   | ,673 <sup>a</sup> | ,452     | -,205             | 1,062                      | ,452              | ,688     | 12  | 10  | ,733          | 2,027           |

CONSTANTES PREDICTORAS:: TOTALVHI, EPOC, MACROIR, MACROHIP, AP, ALCOH, LOCAL, Edad, BIOPSIA, VHIEMOC, Estadio, VHIFIS

Tabla 7. Modelo de regresión múltiple. Influencia de las variables predictoras en los cambios del parámetro B, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

| PRUEBA ANOVA |            |                |    |             |      |                   |
|--------------|------------|----------------|----|-------------|------|-------------------|
| Model        |            | Sum of Squares | df | Mean Square | F    | Sig.              |
| 1            | Regression | 9,323          | 12 | ,777        | ,688 | ,733 <sup>b</sup> |
|              | Residual   | 11,285         | 10 | 1,129       |      |                   |
|              | Total      | 20,609         | 22 |             |      |                   |

CONSTANTES PREDICTORAS: TOTALVHI, EPOC, MACROIR, MACROHIP, AP, ALCOH, LOCAL, Edad, BIOPSIA, VHIEMOC, Estadio, VHIFIS

Tabla 8. Prueba ANOVA. Influencia de las variables predictoras en los cambios del parámetro B, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

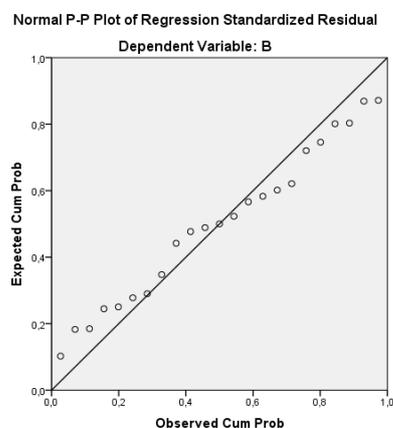
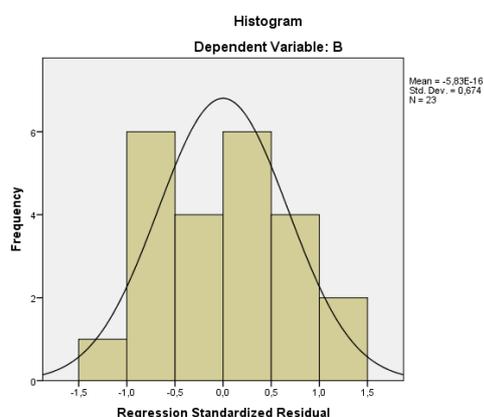
Los coeficientes que se obtuvieron para las variables independientes, no presentaron significación para predecir el valor de B.

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |            |                             |            |                           |       |      |
|---|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|-------|------|
| Model   |            | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t     | Sig. |
|   |            | B                           | Std. Error | Beta                      |       |      |
| 1   | (Constant) | -,954                       | 3,904      |                           | -,244 | ,812 |
|   | Estadio    | 1,065                       | 1,583      | ,494                      | ,673  | ,516 |
|   | Edad       | ,003                        | ,050       | ,021                      | ,056  | ,956 |
|   | ALCOH      | -,066                       | ,294       | -,100                     | -,226 | ,826 |
|   | EPOC       | ,095                        | ,296       | ,102                      | ,321  | ,755 |
|   | LOCAL      | -,126                       | ,269       | -,293                     | -,467 | ,650 |
|   | AP         | ,566                        | ,315       | ,524                      | 1,798 | ,102 |
|   | BIOPSIA    | ,847                        | ,571       | ,542                      | 1,483 | ,169 |
|   | MACROHIP   | -,219                       | 1,368      | -,047                     | -,160 | ,876 |
|   | MACROIR    | -,454                       | 1,144      | -,135                     | -,397 | ,700 |
|   | VHIFIS     | ,047                        | ,083       | ,502                      | ,566  | ,584 |
|   | VHIEMOC    | ,015                        | ,068       | ,135                      | ,218  | ,832 |
|   | TOTALVHI   | -,009                       | ,043       | -,243                     | -,202 | ,844 |

Tabla 9. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, las variables que representan más peso sobre los cambios del parámetro B, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

Las variables que presentaron unos coeficientes betas más altos (que traducen un mayor peso sobre la explicación de los cambios de B) fueron: estadio ( $\beta=0,494$ ), los valores de los test de calidad de vida (VHI FIS  $\beta=0,502$ ; VHIEMOC  $\beta=0,135$ ), y el tipo de técnica realizada para la toma biopsias ( $\beta=0,542$ ) (tabla 9). En aquellos sujetos a los que se realizaron unas técnicas para la tomas de muestras de biopsias más agresiva (decorticaciones o escisiones amplias), las puntuaciones que se obtuvieron en el análisis perceptual para la variable B fue máxima (3 puntos).

Los residuos siguieron una distribución normal, como se muestra en los siguientes gráficos (gráficos 2 y 3), y se cumplieron el supuesto de homocedasticidad y linealidad.



Gráficos 2 y 3. Distribución de los residuos. Variable dependiente: parámetro B.

- IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES PREDICTORAS DE LOS CAMBIOS DEL PARÁMETRO **B** ENTRE LAS EVALUACIONES REALIZADAS EN LAS FASES TRES-SEIS MESES Y ENTRE LAS FASES SEIS-DOCE MESES.

Los análisis que se realizaron para conocer la influencia de las variables independientes del modelo de regresión propuesto, en los cambios de los valores de la variable B, no resultaron significativos ( $(p=0,999)$  y  $(p=0,554)$  respectivamente).

Los coeficientes estandarizados  $\beta$  mostraron que las variables que se evaluaron en la exploración endoscópica en las fases tres y doce meses, fueron las que mayor peso tenían sobre los cambios del parámetro B (MACROHIP a los tres meses  $\beta=0,234$ ; MACROED a los doce meses  $\beta=0,345$ ). Aunque estos resultados son coherentes con la fisiología de la dinámica vocal, no fueron estadísticamente significativos. Por otro lado, las puntuaciones que dieron los pacientes en los test de calidad de vida representaron un importante peso en los cambios del valor de B a los tres y doce meses (TOTALVHI a los tres meses  $\beta=2,945$ ; a los doce meses, VHIFUN  $\beta=0,324$ ; VHIFIS  $\beta=0,503$ ) (tablas 10 y 11).

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |             |                             |            |                           |       |      |
|---|-------------|-----------------------------|------------|---------------------------|-------|------|
| Model   |             | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t     | Sig. |
|   |             | B                           | Std. Error | Beta                      |       |      |
| 1   | (Constant)  | 2,136                       | 1,277      |                           | 1,673 | ,129 |
|   | SIGUEFUM    | ,066                        | ,865       | ,035                      | ,076  | ,941 |
|   | TOXIGENERAL | -,213                       | ,733       | -,117                     | -,291 | ,778 |
|   | TSHTOX      | -,265                       | ,462       | -,228                     | -,573 | ,581 |
|   | CV_TMF      | -,001                       | ,004       | -,101                     | -,241 | ,815 |
|   | MACROHIP    | ,446                        | ,987       | ,234                      | ,452  | ,662 |
|   | MACROED     | -,146                       | ,828       | -,080                     | -,176 | ,864 |
|   | MACROIR     | -,843                       | 2,753      | -,200                     | -,306 | ,766 |
|   | VHIFUN      | -,165                       | 1,038      | -1,281                    | -,159 | ,877 |
|   | VHIFIS      | -,118                       | 1,047      | -1,103                    | -,113 | ,913 |
|   | VHIEMOC     | -,173                       | 1,200      | -1,040                    | -,144 | ,889 |
|   | TOTALVHI    | ,140                        | 1,057      | 2,945                     | ,132  | ,898 |

Tabla 10. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, las variables que representan más peso sobre los cambios del parámetro B, en las exploraciones realizadas entre las fases tres y seis meses.

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |             |                             |            |                           |        |      |
|---|-------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| Model   |             | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t      | Sig. |
|   |             | B                           | Std. Error | Beta                      |        |      |
|   | (Constant)  | ,763                        | 1,134      |                           | ,673   | ,523 |
|   | CV_TMF      | ,001                        | ,004       | ,082                      | ,182   | ,861 |
|   | MACROHIP    | -1,644                      | 1,256      | -,508                     | -1,309 | ,232 |
|   | MACROED     | 1,115                       | 1,353      | ,345                      | ,824   | ,437 |
|   | VHIFUN      | ,088                        | ,373       | ,324                      | ,237   | ,820 |
|   | VHIFIS      | ,075                        | ,088       | ,503                      | ,843   | ,427 |
|   | VHIEMOC     | ,014                        | ,484       | ,027                      | ,029   | ,978 |
|   | SIGUEFUM    | ,651                        | ,829       | ,284                      | ,785   | ,458 |
|   | TSHTOX      | ,196                        | ,383       | ,167                      | ,511   | ,625 |
|   | TOXIGENERAL | -1,720                      | 2,766      | -,485                     | -,622  | ,554 |

Tabla 11. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, las variables que representan más peso sobre los cambios del parámetro B, en las exploraciones realizadas entre las fases seis y doce meses.

#### 4.2.5.2 VALOR PERCEPTUAL S.

- IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES PREDICTORAS DE LOS CAMBIOS DEL PARÁMETRO S ENTRE LAS EVALUACIONES REALIZADAS ENTRE LAS FASES 0 Y TRES MESES.

El modelo de variables independientes no resultó significativo ( $R^2=0,689$ ;  $F(10) = 0,751$ ;  $p=0,685$ ), como así aparece también en la prueba ANOVA, explicando solo el 47,4 % de la variabilidad del parámetro S. El valor D-W asumió un valor cercano a 2, cumpliéndose el supuesto de independencia de los residuos (tablas 12 y 13).

| REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE FASES 0-3 MESES. VARIABLE DEPENDIENTE S |                   |          |                   |                            |                   |          |     |     |               |               |
|---|-------------------|----------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------|-----|-----|---------------|---------------|
| Model   | R                 | R Square | Adjusted R Square | Std. Error of the Estimate | Change Statistics |          |     |     |               | Durbin-Watson |
|   |                   |          |                   |                            | R Square Change   | F Change | df1 | df2 | Sig. F Change |               |
| 1   | ,689 <sup>a</sup> | ,474     | -,157             | 1,105                      | ,474              | ,751     | 12  | 10  | ,685          | 2,232         |

CONSTANTES PREDICTORAS TOTALVHI, EPOC, MACROIR, MACROHIP, AP, ALCOH, LOCAL, Edad, BIOPSIA, VHIEMOC, Estadio, VHIFIS

Tabla 12. Modelo de regresión múltiple. Influencia de las variables predictoras en los cambios del parámetro S, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

| PRUEBA ANOVA |            |                |    |             |      |                   |
|--------------|------------|----------------|----|-------------|------|-------------------|
| Model        |            | Sum of Squares | df | Mean Square | F    | Sig.              |
| 1            | Regression | 11,006         | 12 | ,917        | ,751 | ,685 <sup>b</sup> |
|              | Residual   | 12,211         | 10 | 1,221       |      |                   |
|              | Total      | 23,217         | 22 |             |      |                   |

CONSTANTES PREDICTORAS: TOTALVHI, EPOC, MACROIR, MACROHIP, AP, ALCOH, LOCAL, Edad, BIOPSIA, VHIEMOC, Estadio, VHIFIS

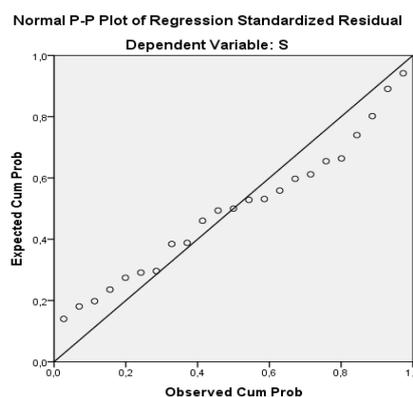
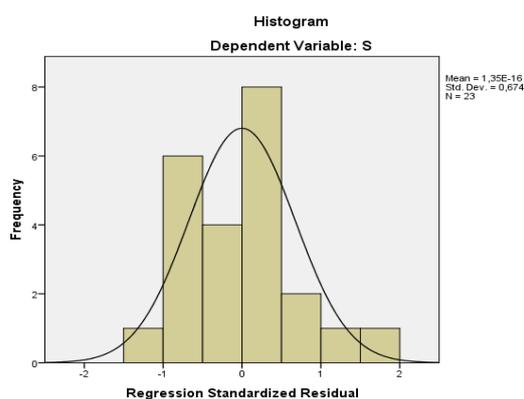
Tabla 13. Prueba ANOVA. Influencia de las variables predictoras en los cambios del parámetro S, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

Los coeficientes estandarizados  $\beta$  que mayor peso tuvieron para explicar los cambios del parámetro S entre las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses, fueron los obtenidos para las mismas variables que en el parámetro B: estadio ( $\beta=0,439$ ), edad ( $\beta=0,514$ ) y el valor total del test de calidad de vida ( $\beta=1,803$ ) (tabla 14).

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |            |                             |            |                           |        |      |
|---|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| Model   |            | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t      | Sig. |
|   |            | B                           | Std. Error | Beta                      |        |      |
| 1   | (Constant) | -3,014                      | 4,061      |                           | -,742  | ,475 |
|   | Estadio    | 1,004                       | 1,647      | ,439                      | ,610   | ,556 |
|   | Edad       | ,072                        | ,052       | ,514                      | 1,391  | ,194 |
|   | ALCOH      | -,018                       | ,306       | -,025                     | -,058  | ,955 |
|   | EPOC       | ,165                        | ,308       | ,166                      | ,535   | ,605 |
|   | LOCAL      | -,222                       | ,280       | -,487                     | -,793  | ,446 |
|   | AP         | ,025                        | ,327       | ,022                      | ,076   | ,941 |
|   | BIOPSIA    | -,767                       | ,594       | -,462                     | -1,291 | ,226 |
|   | MACROHIP   | -1,028                      | 1,422      | -,209                     | -,723  | ,486 |
|   | MACROIR    | -,531                       | 1,190      | -,149                     | -,446  | ,665 |
|   | VHIFIS     | -,099                       | ,086       | -,996                     | -1,146 | ,278 |
|   | VHIEMOC    | -,081                       | ,070       | -,699                     | -1,149 | ,277 |
|   | TOTALVHI   | ,068                        | ,045       | 1,803                     | 1,528  | ,157 |

Tabla 14. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, las variables que representan más peso sobre los cambios del parámetro S, en las exploraciones realizada entre las fases 0 y tres meses.

Los siguientes gráficos (gráficos 4 y 5) muestran la normalidad de la distribución de los residuos.



Gráficos 4 y 5. Distribución de los residuos. Variable dependiente parámetro S.

- IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES PREDICTORAS DE LOS CAMBIOS DEL PARÁMETRO **S** ENTRE LAS EVALUACIONES REALIZADAS EN LAS FASES TRES-SEIS MESES Y LAS FASES SEIS-DOCE MESES.

Valores inferiores de la variable MACROIR, que representa la presencia de fibrosis o irregularidad en el borde la cuerda vocal, influyeron de forma positiva en los cambios que presentó la puntuación del parámetro S entre las evaluaciones realizadas en las fases tres y seis meses , como así se muestra en los resultados de los coeficientes de correlación (MACROIR, índice  $\beta=0,158$ ). Igualmente, y con mayor peso sobre el valor del parámetro S, lo hizo la disminución del CV/TMF ( $\beta=0,422$ ), por una mejora del tiempo máximo fonatorio (*tabla 15*).

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |             |                             |            |                           |       |      |
|---|-------------|-----------------------------|------------|---------------------------|-------|------|
| Model   |             | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t     | Sig. |
|   |             | B                           | Std. Error | Beta                      |       |      |
| 1   | (Constant)  | ,822                        | 1,204      |                           | ,682  | ,512 |
|   | CV_TMF      | ,004                        | ,004       | ,422                      | 1,149 | ,280 |
|   | MACROHIP    | -,166                       | ,931       | -,081                     | -,179 | ,862 |
|   | MACROED     | -,377                       | ,781       | -,192                     | -,482 | ,641 |
|   | MACROIR     | ,719                        | 2,596      | ,158                      | ,277  | ,788 |
|   | VHIFUN      | -,232                       | ,979       | -1,669                    | -,237 | ,818 |
|   | VHIFIS      | -,344                       | ,988       | -2,971                    | -,348 | ,736 |
|   | VHIEMOC     | -,292                       | 1,132      | -1,624                    | -,258 | ,802 |
|   | TOTALVHI    | ,283                        | ,997       | 5,515                     | ,284  | ,783 |
|   | SIGUEFUM    | -,369                       | ,816       | -,184                     | -,452 | ,662 |
|   | TSHTOX      | -,313                       | ,436       | -,249                     | -,717 | ,491 |
|   | TOXIGENERAL | ,177                        | ,691       | ,090                      | ,255  | ,804 |

Tabla 15. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, las variables que representan más peso sobre los cambios del parámetro S, en las exploraciones realizadas entre las fases tres y seis meses.

La hiperemia (MACROHIP) y, sobre todo, el edema (MACROED) que se diagnosticaron en la exploración endoscópica a los doce meses de tratamiento fueron las variables que mayor peso tuvieron sobre el valor del parámetro S (MACROHIP  $\beta=0,210$ ; MACROED  $\beta=0,734$ ). Al igual que ocurrió con el parámetro B, estos resultados eran coherentes con la fisiología de la dinámica vocal pero no fueron estadísticamente significativos (*tabla 16*).

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |                 |                             |            |                           |        |      |
|---|-----------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| Model   |                 | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t      | Sig. |
|   |                 | B                           | Std. Error | Beta                      |        |      |
| 1   | (Constant)      | 1,771                       | 1,063      |                           | 1,666  | ,140 |
|   | SIGUEFUM        | -1,102                      | ,777       | -,503                     | -1,418 | ,199 |
|   | TOXIGENERA<br>L | -2,080                      | 2,594      | -,613                     | -,802  | ,449 |
|   | TSHTOX          | -,094                       | ,360       | -,084                     | -,262  | ,801 |
|   | CV_TMF          | -,004                       | ,004       | -,482                     | -1,097 | ,309 |
|   | MACROHIP        | ,650                        | 1,178      | ,210                      | ,552   | ,598 |
|   | MACROED         | 2,275                       | 1,269      | ,734                      | 1,793  | ,116 |
|   | VHIFUN          | ,093                        | ,392       | ,357                      | ,238   | ,819 |
|   | VHIEMOC         | -,334                       | ,447       | -,686                     | -,746  | ,480 |
|   | TOTALVHI        | ,053                        | ,083       | ,617                      | ,639   | ,543 |

Tabla 16. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, las variables que representan más peso sobre los cambios del parámetro S, en las exploraciones realizadas entre las fases seis y doce meses.

Por último, entre las fases tres y seis meses, así como entre las fases seis y doce meses, continuaron siendo las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida VHI, los valores con mayor asociación con los parámetros acústicos, en este caso con la sensación perceptual de tensión (S).

#### 4.2.5.3 VARIABLE INDICE ACÚSTICO DE CALIDAD DE VOZ (AVQI).

- IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES PREDICTORAS DE LOS CAMBIOS DEL ÍNDICE AVQI ENTRE LAS EVALUACIONES REALIZADAS ENTRE LAS FASES 0 Y TRES MESES.

El modelo de regresión de variables independientes propuesto no resultó significativo en la exploración inicial ( $p=0,296$ ), pero obtuvo un valor asociado de  $R=0,793$  explicando un 62,9 % de la variabilidad del AVQI. El valor de D-W asumió un valor cercano a 2, cumpliéndose el supuesto de independencia de los residuos (tablas 17-18).

| REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE FASES 0-3 MESES. VARIABLE DEPENDIENTE AVQI |                   |          |                   |                            |                   |          |     |     |             |               |
|--|-------------------|----------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------|-----|-----|-------------|---------------|
| Model  | R                 | R Square | Adjusted R Square | Std. Error of the Estimate | Change Statistics |          |     |     |             | Durbin-Watson |
|  |                   |          |                   |                            | R Square Change   | F Change | df1 | df2 | Sig. Change |               |
| 1  | ,793 <sup>a</sup> | ,629     | ,184              | 1,32412                    | ,629              | 1,414    | 12  | 10  | ,296        | 2,019         |

CONSTANTES PREDICTORAS: TOTALVHI, EPOC, MACROIR, MACROHIP, AP, ALCOH, LOCAL, Edad, BIOPSIA, VHIEMOC, Estadio, VHIFIS

Tabla 17. Modelo de regresión múltiple. Influencia de las variables predictoras en los cambios del índice AVQI, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

| PRUEBA ANOVA   |            |                |    |             |       |                   |
|--|------------|----------------|----|-------------|-------|-------------------|
| Model  |            | Sum of Squares | df | Mean Square | F     | Sig.              |
| 1  | Regression | 29,740         | 12 | 2,478       | 1,414 | ,296 <sup>b</sup> |
|  | Residual   | 17,533         | 10 | 1,753       |       |                   |
|  | Total      | 47,272         | 22 |             |       |                   |
| CONSTANTES PREDICTORAS: TOTALVHI, EPOC, MACROIR, MACROHIP, AP, ALCOH, LOCAL, Edad, BIOPSIA, VHIEMOC, Estadio, VHIFIS |            |                |    |             |       |                   |

Tabla 18. Influencia de las variables predictoras en los cambios del índice AVQI, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

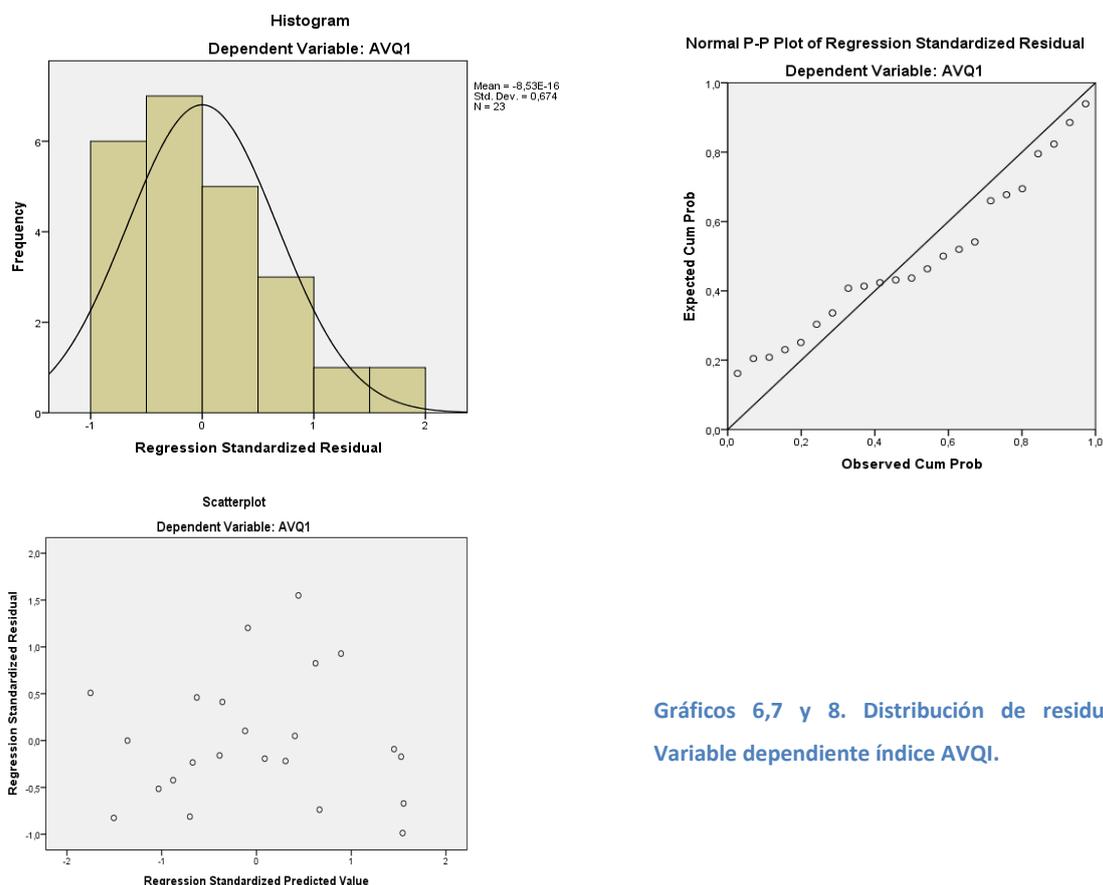
**La edad del paciente influyó de forma significativa en el valor del índice AVQI en la evaluación inicial ( $\beta=0.662$ ;  $p=0,059$ ).** Para el resto de las variables, se observó que ninguno de los coeficientes resultó significativo para predecir la variable AVQI.

Fueron el consumo de alcohol ( $\beta=0.612$ ), la localización del tumor ( $\beta=0.326$ ) y los valores de los cuestionarios de calidad de vida ( $\beta=0.366$ ), las variables que se mostraron con mayor peso sobre los cambios producidos en el valor del índice AVQI entre las exploraciones realizadas entre las fases 0 y 3 meses (tabla 19).

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |            |                             |            |                           |        |      |
|---|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| Model   |            | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t      | Sig. |
|   |            | B                           | Std. Error | Beta                      |        |      |
| 1   | (Constant) | -1,804                      | 4,866      |                           | -,371  | ,719 |
|   | Estadio    | -,842                       | 1,973      | -,258                     | -,427  | ,678 |
|   | Edad       | ,133                        | ,062       | ,662                      | 2,133  | ,059 |
|   | ALCOH      | ,614                        | ,367       | ,612                      | 1,674  | ,125 |
|   | EPOC       | -,496                       | ,369       | -,351                     | -1,343 | ,209 |
|   | LOCAL      | ,212                        | ,335       | ,326                      | ,632   | ,542 |
|   | AP         | ,421                        | ,392       | ,257                      | 1,073  | ,308 |
|   | BIOPSIA    | -1,317                      | ,712       | -,557                     | -1,851 | ,094 |
|   | MACROHIP   | -3,174                      | 1,705      | -,452                     | -1,862 | ,092 |
|   | MACROIR    | -1,434                      | 1,426      | -,282                     | -1,006 | ,338 |
|   | VHIFIS     | -,053                       | ,103       | -,373                     | -,511  | ,621 |
|   | VHIEMOC    | ,033                        | ,084       | ,198                      | ,388   | ,706 |
|   | TOTALVHI   | ,020                        | ,054       | ,366                      | ,369   | ,720 |

Tabla 19. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, las variables que representan más peso sobre los cambios índice AVQI, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses. Subrayado en amarillo, la variable que mostró relación significativa.

En los siguientes gráficos (gráficos 6 ,7 y 8) se comprueba la normalidad de la distribución de los residuos, y en la tabla de test de normalidad (*tabla 20*), los valores del estadístico kolmogorov-Smirnov ( $K-S=0,200$ ), y del estadístico Shapiro-Wilk ( $S-W=0,298$ ).



Gráficos 6,7 y 8. Distribución de residuos. Variable dependiente índice AVQI.

| TEST DE NORMALIDAD      |                     |    |      |              |    |      |
|-------------------------|---------------------|----|------|--------------|----|------|
|                         | Kolmogorov-Smirnova |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|                         | Statistic           | Df | Sig. | Statistic    | Df | Sig. |
| Unstandardized Residual | ,135                | 23 | ,200 | ,950         | 23 | ,298 |

Tabla 20. Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnova y Shapiro-Wilk. Variable dependiente: índice AVQI.

- IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES PREDICTORAS DE LOS CAMBIOS DEL ÍNDICE AVQI ENTRE LAS EVALUACIONES REALIZADAS ENTRE LAS FASES TRES-SEIS MESES Y SEIS-DOCE MESES.

El modelo de regresión propuesto para analizar la influencia de las variables independientes en los cambios producidos en el índice AVQI entre las fases tres y seis meses, y entre las fases seis y doce meses, mostró unos valores de

significación muy similares ( $R^2= 0,754$ ;  $F(9)= 1,079$ ;  $p=0,462$  y  $R^2= 0,711$ ;  $F(7)=0,797$ ;  $p=0,633$  respectivamente), explicando la variabilidad del AVQI en un 56,9% y 50,6% respectivamente en ambos periodos. En ambos momentos, fueron las variables que describieron la exploración endoscópica (MACROHIP Y MACROED) y la puntuación que dieron los pacientes en la encuesta de calidad de vida VHI, las más fuertemente asociadas a los cambios del índice AVQI.

**La presencia de irregularidad en la superficie de la cuerda vocal (MACROIR) en la evaluación realizada en la fase tres meses, obtuvo una significación de  $p=0,028$  en la influencia de los cambios del valor del índice AVQI entre las fases tres y seis meses (tabla 21).**

También se comprobó como aquellos pacientes que seguían fumando durante el seguimiento después de haber recibido el tratamiento radioterápico, tenían un valor medio de AVQI ( $n= 8$ ;  $\bar{x}$  de AVQI=3,78) mayor que aquellos que abandonaron el hábito tabáquico ( $n=13$ ;  $\bar{x}$  de AVQI=3,43). Esta diferencia no resultó significativa. Por lo tanto, parece que, a pesar de que el seguir fumando influyó negativamente en la calidad de la voz ( $\beta=0,429$ ), son los factores relacionados más directamente con la dinámica vocal (variables de exploración endoscópica: presencia de edema, hiperemia y fibrosis o irregularidad), los que tuvieron más peso en la explicación del valor del índice AVQI (tablas 21-22).

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |             |                             |            |                           |        |      |
|---|-------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| Model   |             | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t      | Sig. |
|   |             | B                           | Std. Error | Beta                      |        |      |
| 1   | (Constant)  | 3,909                       | 1,319      |                           | 2,964  | ,016 |
|   | SIGUEFUM    | 1,171                       | ,893       | ,429                      | 1,311  | ,222 |
|   | TOXIGENERAL | -,088                       | ,757       | -,033                     | -,116  | ,910 |
|   | TSH         | -,231                       | ,477       | -,135                     | -,485  | ,640 |
|   | CV_TMF      | -,003                       | ,004       | -,241                     | -,819  | ,434 |
|   | MACROHIP    | -,467                       | 1,020      | -,166                     | -,458  | ,658 |
|   | MACROED     | -,222                       | ,855       | -,083                     | -,259  | ,801 |
|   | MACROIR     | -7,414                      | 2,844      | -1,192                    | -2,607 | ,028 |
|   | VHIFUN      | -1,587                      | 1,073      | -8,373                    | -1,479 | ,173 |
|   | VHIFIS      | -1,730                      | 1,082      | -10,967                   | -1,600 | ,144 |
|   | VHIEMOC     | -2,378                      | 1,240      | -9,707                    | -1,919 | ,087 |
| TOTALVHI  | 1,822       | 1,092                       | 26,081     | 1,669                     | ,129   |      |

Tabla 21. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, las variables que representan más peso sobre los cambios índice AVQI, en las exploraciones realizadas entre las fases tres y seis meses. Subrayado en amarillo, la variable que mostró relación significativa.

La presencia de edema en el borde libre de la cuerda vocal (MACROED) en la evaluación realizada a los seis meses, obtuvo un valor de  $\beta = 0,101$ . La puntuación del cuestionario VHI obtuvo un valor de  $\beta = 1,948$ , con tendencia a la significación ( $p = 0,09$ ).

Esto es, los cambios reactivos que se produjeron en la mucosa de la cuerda vocal, y la puntuación del cuestionario del VHI en la fase seis meses, representaron un importante peso en los cambios producidos en los valores del índice AVQI entre los seis y los doce meses de seguimiento (tabla 22).

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |             |                             |            |                           |       |      |
|---|-------------|-----------------------------|------------|---------------------------|-------|------|
| Model   |             | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t     | Sig. |
|   |             | B                           | Std. Error | Beta                      |       |      |
| 1   | (Constant)  | 3,286                       | 2,044      |                           | 1,608 | ,152 |
|   | SIGUEFUM    | -,804                       | 1,494      | -,203                     | -,538 | ,607 |
|   | TOXIGENERAL | -3,498                      | 4,986      | -,569                     | -,702 | ,506 |
|   | TSH         | ,493                        | ,691       | ,242                      | ,713  | ,499 |
|   | CV_TMF      | -,005                       | ,007       | -,342                     | -,733 | ,487 |
|   | MACROHIP    | -1,190                      | 2,264      | -,212                     | -,526 | ,615 |
|   | MACROED     | ,568                        | 2,438      | ,101                      | ,233  | ,822 |
|   | VHIFUN      | -,380                       | ,753       | -,805                     | -,505 | ,629 |
|   | VHIEMOC     | -,327                       | ,860       | -,371                     | -,380 | ,715 |
|   | TOTALVHI    | ,303                        | ,159       | 1,948                     | 1,901 | ,099 |

Tabla 22. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, las variables que representan más peso sobre los cambios índice AVQI, en las exploraciones realizadas entre las fases seis y doce meses.

#### 4.2.5.4 VARIABLE FRECUENCIA FUNDAMENTAL (F0).

- IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES PREDICTORAS DE LOS CAMBIOS DE LA VARIABLE F0 ENTRE LAS EVALUACIONES REALIZADAS ENTRE LAS FASES 0 Y TRES MESES.

El análisis de regresión lineal múltiple para comprobar la relación entre la F0 y las variables independientes enumeradas anteriormente, mostró que el modelo predecía el 29,6% de la varianza ( $R^2 = 0,544$ ) en el momento inicial, pretratamiento (tabla 23). Este modelo no resultó significativo ( $R^2 = 0,544$ ;  $F(10) = 0,35$ ;  $p = 0,956$ ), como se comprobó también en la prueba ANOVA (tabla 24).

| REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE FASES 0-3 MESES. VARIABLE DEPENDIENTE F0   |                   |          |                   |                            |                   |          |     |     |               |               |
|--|-------------------|----------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------|-----|-----|---------------|---------------|
| Mo del   | R                 | R Square | Adjusted R Square | Std. Error of the Estimate | Change Statistics |          |     |     |               | Durbin-Watson |
|  |                   |          |                   |                            | R Square Change   | F Change | df1 | df2 | Sig. F Change |               |
| 1  | ,544 <sup>a</sup> | ,296     | -,549             | 36,37871                   | ,296              | ,350     | 12  | 10  | ,956          | 2,049         |
| CONSTANTES PREDICTORAS: TOTALVHI, EPOC, MACROIR, MACROHIP, AP, ALCOH, LOCAL, EDAD, BIOPSIA, VHIEMOC, ESTADIO, VHIFIS |                   |          |                   |                            |                   |          |     |     |               |               |

Tabla 23. Modelo de regresión múltiple. Influencia de las variables predictoras en los cambios de la variable F0, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

| PRUEBA ANOVA   |            |                |    |             |      |                   |
|--|------------|----------------|----|-------------|------|-------------------|
| Model  |            | Sum of Squares | df | Mean Square | F    | Sig.              |
| 1  | Regression | 5556,377       | 12 | 463,031     | ,350 | ,956 <sup>b</sup> |
|  | Residual   | 13234,105      | 10 | 1323,410    |      |                   |
|  | Total      | 18790,482      | 22 |             |      |                   |
| CONSTANTES PREDICTORAS: TOTALVHI, EPOC, MACROIR, MACROHIP, AP, ALCOH, LOCAL, EDAD, BIOPSIA, VHIEMOC, ESTADIO, VHIFIS |            |                |    |             |      |                   |

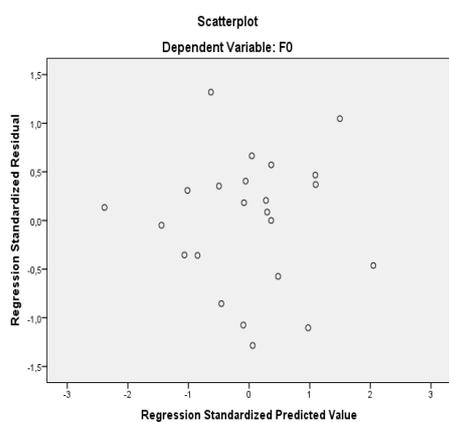
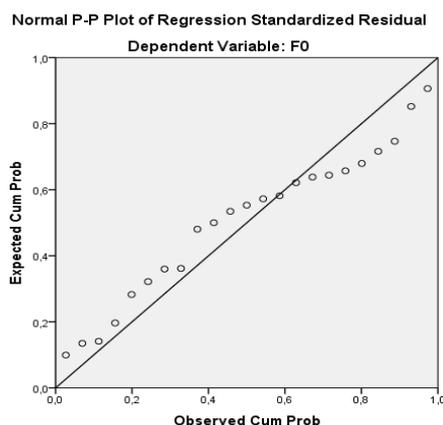
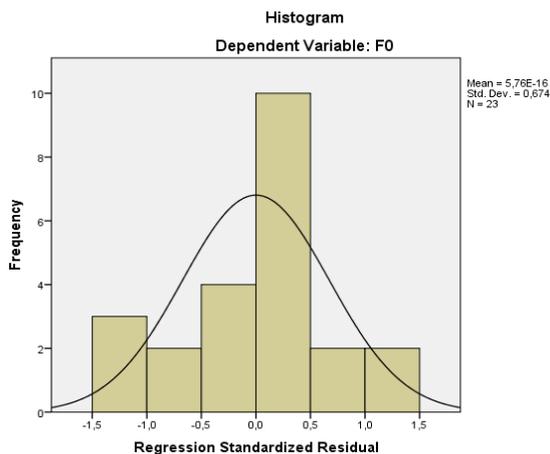
Tabla 24. Influencia de las variables predictoras en los cambios de la variable F0, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

Las variables que mayor peso tuvieron sobre los cambios de F0 entre las fases 0 y tres meses fueron: la localización del tumor ( $\beta=0.440$ ), que en este estudio fue casi en la mitad de los casos (43,5%,  $n=10$ ), la de una sola cuerda sin implicar la comisura anterior, y el valor global del cuestionario de calidad de vida ( $\beta=0.350$ ) (tabla 25).

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |            |                             |            |                           |       |      |
|---|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|-------|------|
| Model   |            | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t     | Sig. |
|   |            | B                           | Std. Error | Beta                      |       |      |
| 1   | (Constant) | 126,027                     | 133,685    |                           | ,943  | ,368 |
|   | ESTADIO    | -,113                       | 54,205     | -,002                     | -,002 | ,998 |
|   | EDAD       | ,877                        | 1,713      | ,219                      | ,512  | ,620 |
|   | ALCOH      | -1,433                      | 10,085     | -,072                     | -,142 | ,890 |
|   | EPOC       | -6,554                      | 10,139     | -,233                     | -,646 | ,533 |
|   | LOCAL      | 5,698                       | 9,208      | ,440                      | ,619  | ,550 |
|   | AP         | 6,944                       | 10,778     | ,213                      | ,644  | ,534 |
|   | BIOPSIA    | -14,146                     | 19,550     | -,300                     | -,724 | ,486 |
|   | MACROHIP   | -15,553                     | 46,830     | -,111                     | -,332 | ,747 |
|   | MACROIR    | -16,990                     | 39,178     | -,167                     | -,434 | ,674 |
|   | VHIFIS     | -,812                       | 2,839      | -,288                     | -,286 | ,781 |
|   | VHIEMOC    | -,777                       | 2,318      | -,236                     | -,335 | ,744 |
| TOTALVHI  | ,377       | 1,472                       | ,350       | ,256                      | ,803  |      |

Tabla 25. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, las variables que representan más peso sobre los cambios en la variable F0, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

Los residuos siguieron una distribución normal, como se muestra en los siguientes gráficos (gráficos 9,10,11), y se cumplieron el supuesto de homocedasticidad y linealidad.



Gráficos 9, 10,11. Distribución de residuos. Variable dependiente F0.

También se comprobó la distribución de los residuos con los análisis mostrados en la siguiente tabla (tabla 26), donde tanto el estadístico de kolmogorov-Smirnov ( $K-S=0,200$ ), como el de Shapiro-Wilk ( $S-W=0,644$ ) muestran valores no significativos ( $p>0,05$ ) cumpliéndose así el supuesto de normalidad al seguir, por tanto, una distribución normal.

| TEST DE NORMALIDAD      |                                 |    |      |              |    |      |
|-------------------------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
|                         | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|                         | Statistic                       | df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| Unstandardized Residual | ,123                            | 23 | ,200 | ,968         | 23 | ,644 |

Tabla 26. Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnova y Shapiro-Wilk. Variable dependiente: F0.

- IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES PREDICTORAS DE LOS CAMBIOS DE LA VARIABLE F0 ENTRE LAS EVALUACIONES REALIZADAS ENTRE LAS FASES TRES-SEIS MESES Y SEIS-DOCE MESES.

El modelo de regresión de variables independientes para explicar la influencia de los cambios en la F0 entre las fases tres y seis meses mostró un valor muy bajo de predicción, pero llegó a explicar hasta el 45,3 % de la variabilidad entre las fases seis y doce meses de seguimiento.

Las variables que registraron las puntuaciones de los cuestionarios de calidad de vida (VHI) fueron las que tuvieron un mayor peso sobre los cambios de F0. En los cambios que presentó la F0 entre las fases tres y seis meses, fueron las variables de la subescala funcional del VHI, ( $\beta=4,104$ ), la subescala física ( $\beta=4,852$ ), y la subescala emocional ( $\beta= 3,308$ ); en los cambios que presentó la F0 entre las fases seis y doce meses, fue el valor global del cuestionario de calidad de vida ( $\beta= 0.865$ ) (tablas 27 y 28).

Además, la disminución del valor de la variable de exploración endoscópica que representaba la irregularidad o fibrosis de la cuerda vocal (MACROIR) en la exploración realizada en la fase 3 meses, influyó en la mejora de la F0 entre las fases tres y seis meses, como se refleja en la tabla de coeficientes estandarizados ( $\beta= 0,276$ ) (tabla 27).

Por último, una disminución del cociente CV/TMF, como resultado del aumento del tiempo máximo fonatorio, contribuyó a la normalización de los valores de la F0 entre las fases seis y doce meses ( $\beta$  CV/TMF= 0,322) (tabla 28).

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |             |                             |            |                           |       |      |
|---|-------------|-----------------------------|------------|---------------------------|-------|------|
| Model   |             | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t     | Sig. |
|   |             | B                           | Std. Error | Beta                      |       |      |
| 1   | (Constant)  | 112,388                     | 37,184     |                           | 3,022 | ,014 |
|   | SIGUEFUM    | -17,160                     | 25,186     | -,293                     | -,681 | ,513 |
|   | TOXIGENERAL | 11,546                      | 21,341     | ,201                      | ,541  | ,602 |
|   | TSH         | 8,521                       | 13,456     | ,232                      | ,633  | ,542 |
|   | CV_TMF      | ,054                        | ,118       | ,179                      | ,462  | ,655 |
|   | MACROHIP    | 1,409                       | 28,751     | ,023                      | ,049  | ,962 |
|   | MACROED     | -7,294                      | 24,108     | -,127                     | -,303 | ,769 |
|   | MACROIR     | 36,758                      | 80,175     | ,276                      | ,458  | ,657 |
|   | VHIFUN      | 16,686                      | 30,245     | 4,104                     | ,552  | ,595 |
|   | VHIFIS      | 16,426                      | 30,495     | 4,852                     | ,539  | ,603 |
|   | VHIEMOC     | 17,389                      | 34,950     | 3,308                     | ,498  | ,631 |
| TOTALVHI  | -16,648     | 30,776                      | -11,107    | -,541                     | ,602  |      |

Tabla 27 Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, las variables que representan más peso sobre los cambios de la variable F0, en las exploraciones realizadas entre las fases tres y seis meses.

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |            |                             |            |                           |       |      |
|---|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|-------|------|
| Model   |            | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t     | Sig. |
|   |            | B                           | Std. Error | Beta                      |       |      |
| 1   | (Constant) | 121,654                     | 37,987     |                           | 3,203 | ,015 |
|   | SIGUEFUM   | -10,671                     | 27,767     | -,152                     | -,384 | ,712 |
|   | TOXIGENERA | 11,062                      | 92,662     | ,102                      | ,119  | ,908 |
|   | TSH        | -2,319                      | 12,844     | -,065                     | -,181 | ,862 |
|   | CV_TMF     | ,086                        | ,130       | ,322                      | ,656  | ,533 |
|   | MACROHIP   | 17,403                      | 42,081     | ,176                      | ,414  | ,692 |
|   | MACROED    | -2,679                      | 45,316     | -,027                     | -,059 | ,955 |
|   | VHIFUN     | -6,586                      | 13,988     | -,790                     | -,471 | ,652 |
|   | VHIEMOC    | 2,410                       | 15,975     | ,155                      | ,151  | ,884 |
|   | TOTALVHI   | 2,375                       | 2,961      | ,865                      | ,802  | ,449 |

Tabla 28. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, las variables que representan más peso sobre los cambios de la variable F0, en las exploraciones realizadas entre las fases seis y doce meses.

## 4.3 RESULTADOS DE TEST AERODINÁMICOS.

### 4.3.1 DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE LOS TEST AERODINÁMICOS.

Todos los valores de las variables de los test aerodinámicos se mantuvieron dentro de los límites considerados dentro de la normalidad (ver apartado de abordaje clínico de la disfonía: test aerodinámicos).

Los valores medios de los test aerodinámicos tiempo máximo fonatorio (TMF<sub>a</sub>), tiempo máximo espiratorio (TME) e índice s/a presentaron una mejoría al final del protocolo (fase 12 meses), en relación con los valores pre-tratamiento. Estos cambios fueron más relevantes para el TMF<sub>a</sub> a los tres meses de la radioterapia, que pasó de un valor medio de 14,83 sg. a 20,99 sg.

El valor medio de la capacidad vital mostró un descenso progresivo de su valor a lo largo de las cuatro fases.

La relación de la capacidad vital y el tiempo máximo fonatorio (cociente de fonación) presentó un valor medio decreciente desde las fases pretratamiento hasta la fase doce meses, por mejoría progresiva del TMF que hizo descender este cociente (*tabla 29*).

|            | FASE 0 MESES<br>(n=23) | FASE 3 MESES<br>(n=21) | FASE 6 MESES<br>(n=20) | FASE 12 MESES<br>(n=17) |
|------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| FCV (ml)   | 3258,61                | 3189,43                | 3115,40                | 3075,44                 |
| TMFa (sg)  | 14,83                  | 20,99                  | 17,14                  | 16,68                   |
| TME (sg)   | 15,34                  | 14,21                  | 13,12                  | 18,08                   |
| CV/TMF     | 256,03                 | 230,00                 | 224,56                 | 217,55                  |
| Índice s/a | 1,03                   | 0,67                   | 0,76                   | 1,08                    |

Tabla 29. Comparativa de frecuencias absolutas de los valores medios de los test aerodinámicos en las cuatro fases del protocolo. FCV= capacidad vital forzada. TMFa=tiempo máximo fonatorio. TME=tiempo máximo espiratorio. CV/TMF= relación entre capacidad vital y tiempo máximo fonatorio. S/a= índice fonorespiratorio.

### 4.3.2 CAMBIOS SIGNIFICATIVOS OBSERVADOS EN LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE LOS TEST AERODINÁMICOS.

El análisis de comparación de medias (prueba t), con el objetivo de comprobar si la evolución en el tiempo de las variables anteriormente descritas presentaban diferencias significativas, no mostró ninguna significación en estos cambios.

*Para este bloque no se realizaron análisis de correlación ni regresiones múltiples, dada la escasa significación que presentaron las variables en los objetivos de este estudio.*

## 4.4 RESULTADOS DE LA EXPLORACIÓN ENDOSCÓPICA: EDEMA, HIPEREMIA E IRREGULARIDAD.

### 4.4.1 DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE LA EXPLORACIÓN ENDOSCÓPICA.

En la siguiente tabla se muestran los promedios muestrales de las puntuaciones que se dieron a los hallazgos de la exploración endoscópica laríngea (se adjudicaron valores dicotómicos: 0=presente y 1=ausente) (*tabla 30*).

|                 | FASE 0 MESES<br>(n=23) | FASE 3 MESES<br>(n=21) | FASE 6 MESES<br>(n=21) | FASE 12 MESES<br>(n=19) |
|-----------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| <b>MACROHIP</b> | 0,04                   | <b>0,33*</b>           | 0,14                   | 0,11                    |
| <b>MACROED</b>  | 0,00                   | <b>0,57**</b>          | 0,43                   | 0,11                    |
| <b>MACROIR</b>  | <b>0,91</b>            | <b>0,05**</b>          | 0,10                   | 0,05                    |

Tabla 30. Comparativa de frecuencias absolutas de los valores medios de la exploración laríngea en las cuatro fases del protocolo: fases 0, tres, seis y doce MACROHIP= hiperemia. MACROED= edema. MACROIR= irregularidad. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

En la fase de 0 meses o pretratamiento, se observó que la media de pacientes que presentaron hiperemia fue mínima (MACROHIP =0,04). Ningún sujeto presentó edema (MACROED=0). En esta fase solo existió fibrosis e irregularidad (MACROIR), lo cual fue esperable porque en esta evaluación inicial la totalidad de los pacientes presentaron mayor o menor fijación de la cuerda vocal por la infiltración del tumor.

A los tres y seis meses ocurrió lo contrario: aumentó la hiperemia y el edema, y disminuyó la irregularidad de la cuerda vocal.

La hiperemia y el edema de la mucosa laríngea siguieron una distribución paralela en el tiempo, con un pico máximo a los tres meses del tratamiento, que fue disminuyendo progresivamente en las evaluaciones posteriores, sin llegar a normalizarse a los 12 meses de seguimiento.

Los pocos casos que mostraron irregularidad a lo largo de las fases tres, seis y doce meses se correspondieron con los pacientes que no respondieron a la radioterapia, y que se confirmaron, posteriormente, como recidivas.

#### **4.4.2 CAMBIOS SIGNIFICATIVOS OBSERVADOS EN LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE EXPLORACIÓN ENDOSCÓPICA.**

El análisis de *t-Student* mostró que los cambios producidos entre las exploraciones realizadas en la fase 0 y la fase tres meses fueron significativos para las tres variables (*ver tabla 30: \*p <0,05; \*\*p<0,01*).

De este modo al comparar los cambios en los valores que presentó la variable hiperemia (MACROHIP) entre la fases 0 y tres meses se obtuvieron los siguientes resultados: 0MACROHIP - 3MACROHIP:  $t(20)=-2,335$  ( $p=0,030$ ); Al comparar la variable edema (MACROED) los resultados fueron: 0MACROED - 3MACROED:  $t(20)=-5,164$  ( $p=0,000$ ); y por último, al comparar la variable irregularidad (MACROIR), los resultados fueron: 0MACROIR - 3MACROIR:  $t(20)=10,954$  ( $p=0,000$ ).

Por lo tanto, en nuestra muestra, **el aumento del edema y la hiperemia, así como la disminución de la irregularidad descrita en la exploración realizada en la fase tres meses, pueden ser atribuidos al tratamiento radioterápico.**

#### 4.4.3 CORRELACIONES ENTRE LAS EVOLUCIONES DE LAS VARIABLES DE EXPLORACIÓN ENDOSCÓPICA.

El análisis de correlación de Pearson mostró una **correlación fuerte entre para las variables de exploración endoscópica hiperemia y edema en la fase 3 meses** ( $r= 0,67$ ;  $p=0,023$ ).

La variable irregularidad no se correlacionó con las de hiperemia y edema en ninguna de las fases ( $r<0,40$ ;  $p> 0,35$ ).

#### 4.4.4 INFLUENCIA DE TODAS LAS VARIABLES ESTUDIADAS SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE EXPLORACIÓN ENDOSCÓPICA.

Para analizar la interacción de las demás variables sobre las lesiones de exploración endoscópica, se creó una variable dependiente que se denominó "MACROAGUDA" y que correspondía al valor promedio de las exploraciones edema e hiperemia en las fases 0, 3, 6 y 12 meses.

Se realizó un modelo de regresión múltiple en el que se etiquetó como variables independientes las siguientes: hábito tabáquico (FUMA) , consumo de alcohol (ALCOH), clínica de reflujo faringolaríngeo (RFL) y tipo de técnica realizada para la toma de biopsia (BIOPSIA). En los momentos tres y doce meses postradioterapia se añadieron: el diámetro cervical (DIAMCERV), el mantenimiento del hábito tabáquico o el continuar con clínica de reflujo faringolaríngeo (SIGUEFUM y SIGUERGE), la suma de las variables de toxicidad, que hemos llamado toxicidad general (TOXICIDADGENERAL) y los cuestionarios de calidad de vida (VHIFUN, VHIFIS, VHIEMOC).

El modelo propuesto no presentó correlación con los cambios producidos en la variable MACROAGUDA, en ninguno de las fases del estudio, como se muestran en las siguientes tablas (*tablas 31, 32 y 33*).

| MODELO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE |                   |          |                   |                            |                   |          |     |     |               |               |
|------------------------------|-------------------|----------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------|-----|-----|---------------|---------------|
| Model                        | R                 | R Square | Adjusted R Square | Std. Error of the Estimate | Change Statistics |          |     |     |               | Durbin-Watson |
|                              |                   |          |                   |                            | R Square Change   | F Change | df1 | df2 | Sig. F Change |               |
| 1                            | ,275 <sup>a</sup> | ,076     | -,017             | ,105                       | ,076              | ,818     | 2   | 20  | ,456          | 2,107         |

CONSTANTES PREDICTORAS: FUMA, ALCOH, RGE y BIOPSIA

Tabla 31. Modelo de regresión múltiple. Influencia de las variables predictoras en los cambios de la variable MACROAGUDA, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

| MODELO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE |                   |          |                   |                            |                   |          |     |     |               |               |
|------------------------------|-------------------|----------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------|-----|-----|---------------|---------------|
| Model                        | R                 | R Square | Adjusted R Square | Std. Error of the Estimate | Change Statistics |          |     |     |               | Durbin-Watson |
|                              |                   |          |                   |                            | R Square Change   | F Change | df1 | df2 | Sig. F Change |               |
| 1                            | ,676 <sup>a</sup> | ,457     | ,165              | ,351                       | ,457              | 1,563    | 7   | 13  | ,231          | 1,427         |

CONSTANTES PREDICTORAS: DIACERM, SIGUEFUM, SIGUERGE, TOXIGENERAL, VHIFUN, VHIFIS, VHIEMOC, VHITOTAL

Tabla 32. Modelo de regresión múltiple. Influencia de las variables predictoras en los cambios de la variable MACROAGUDA, en las exploraciones realizadas entre las fases tres y seis meses.

| MODELO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE |                   |          |                   |                            |                   |          |     |     |               |               |
|------------------------------|-------------------|----------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------|-----|-----|---------------|---------------|
| Model                        | R                 | R Square | Adjusted R Square | Std. Error of the Estimate | Change Statistics |          |     |     |               | Durbin-Watson |
|                              |                   |          |                   |                            | R Square Change   | F Change | df1 | df2 | Sig. F Change |               |
| 1                            | ,557 <sup>a</sup> | ,310     | ,022              | ,211                       | ,310              | 1,077    | 5   | 12  | ,420          | 1,876         |

CONSTANTES PREDICTORAS: FUMA, ALCOH, RGE y BIOPSIA

Tabla 33. Modelo de regresión múltiple. Influencia de las variables predictoras en los cambios de la variable MACROAGUDA, en las exploraciones realizadas entre las fases seis y doce meses.

## 4.5 RESULTADOS DE LAS ENCUESTAS DE CALIDAD DE VIDA: VHI (VOICE HANDICAP INDEX).

### 4.5.1 DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE LAS ENCUESTAS DE CALIDAD DE VIDA.

La comparación de las puntuaciones medias que dieron los pacientes a los tres apartados de la encuesta VHI (VHIFIS, VHIFUN Y VHIEMOC), así como la que resultó de la suma de las puntuaciones de todos los ítems (VHITOTAL) se muestran en la siguiente tabla (*tabla 34*):

|                 | FASE 0 MESES (n<br>=23)   | FASE 3 MESES<br>(=21) | FASE 6 MESES<br>(n=20) | FASE 12 MESES<br>(n=18) |
|-----------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| <b>VHIFUN</b>   | 12,39<br>(moderado)       | 5,62*<br>(normal)     | 3,80<br>(normal)       | 2,39*<br>(normal)       |
| <b>VHIFIS</b>   | 14,87<br>(cercano a leve) | 8,67*<br>(normal)     | 6,90<br>(normal)       | 4,83<br>(normal)        |
| <b>VHIEMOC</b>  | 7,43<br>(cercano a leve)  | 2,52**<br>(normal)    | 1,15<br>(normal)       | 0,67<br>(normal)        |
| <b>TOTALVHI</b> | 34,70<br>(leve)           | 16,95**<br>(normal)   | 11,85<br>(normal)      | 7,89*<br>(normal)       |

Tabla 34. Comparativa de frecuencias absolutas de los valores medios de las puntuaciones de los cuestionarios de calidad de vida (VHI) en las cuatro fases del protocolo: fase 0, tres, seis y doce meses. *VHIFUN= subescala funcional. VHIFIS= subescala física. VHIEMOC=subescala emocional. TOTALVHI= puntuación total del VHI.* Entre paréntesis impacto que tiene el trastorno de la voz en la calidad de vida según valores publicados por Jacobson et al., 1997<sup>27</sup>. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

En la tabla de distribución de las frecuencias se aprecia cómo, en la fase 0, el impacto que la alteración de la calidad de la voz producía en la calidad de vida de los pacientes, según los valores medios publicados por Jacobson et al., 1997<sup>50</sup>, fue el siguiente: moderado, en la subescala funcional; cercano a leve, en la subescala física; y leve, en la subescala emocional. Cuando se realizó el cálculo del valor total del cuestionario VHI, el impacto global que resultó en esta primera fase fue leve.

En las fases siguientes del protocolo (fases tres, seis y doce meses), se normalizaron las evaluaciones que hicieron los pacientes de su propia voz, puntuando progresivamente de forma más favorable los ítems de todas las subescalas.

#### 4.5.2 CAMBIOS SIGNIFICATIVOS OBSERVADOS EN LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE LAS ENCUESTAS DE CALIDAD DE VIDA.

Al comparar **los cambios, éstos se mostraron significativos en las evaluaciones realizadas por los pacientes entre las fases 0 y tres meses en todas las subescalas del VHI (funcional, física y emocional) y en el valor total del VHI** (ver tabla 34; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ).

Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

- En la subescala funcional: 0VHIFUN - 3VHIFUN:  $t(20)=2,750$  ( $p=0,012$ ).
- En la subescala física: 0VHIFIS - 3VHIFIS:  $t(17)= 2,773$  ( $p=0,012$ ).
- En la subescala emocional: 0VHIEMOC-3VHIEMOC:  $t(20)=2,837$  ( $p=0,010$ ).
- En el valor total del VHI: 0VHITOTAL-3VHITOTAL:  $t(20)=3,386$  ( $p=0,004$ )

Igualmente, se comprobó que los cambios producidos en las evaluaciones que hicieron los pacientes entre las fases seis y doce meses, fueron significativas para la subescala funcional (6VHIFUN - 12VHIFUN:  $t(17)=2,085$  ( $p=0,052$ ) y el valor total del VHI (6VHItotal - 12VHItotal:  $t(17)=2,217$  ( $p=0,041$ )) (ver tabla 34; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ).

El resto de los cambios no mostraron significación y fueron atribuidos al azar.

#### 4.5.3 CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES DE LAS ENCUESTAS DE CALIDAD DE VIDA.

Se realizó un modelo de regresión para identificar, cuál de las subescalas del cuestionario VHI tenía mayor peso sobre la puntuación total.

*Los resultados se muestran en la siguiente tabla (tabla 35), en la que se resumen los valores de los coeficientes  $\beta$  estandarizados, comprobándose como es **la subescala que recoge los síntomas físicos relacionados con la voz del paciente (VHIFIS) la que más influyen en su calidad de vida global (VHITOTAL)***

|  | VHIFUN | VHIFIS | VHIEMOC |
|--|--------|--------|---------|
| <b>Fase 0</b><br>valor de $\beta$        | ,410   | ,382   | ,327    |
| <b>Fase 3 meses</b><br>valor de $\beta$  | ,360   | ,445   | ,317    |
| <b>Fase 6 meses</b><br>valor de $\beta$  | ,350   | ,616   | ,180    |
| <b>Fase 12 meses</b><br>valor de $\beta$ | ,346   | ,600   | ,175    |

Tabla 35. Coeficientes estandarizados  $\beta$ . Variable dependiente valor total del cuestionario VHI. Variables independientes: subescalas funcional (VHIFUN), física (VHIFIS) y emocional (VHIEMOC). Marcada con círculo rojo, la variable que representan más peso sobre los cambios del valor total de VHI: VHI físico, en las exploraciones realizadas entre las fases 0, tres, seis y doce meses del protocolo.

Los tres ítems que los pacientes puntuaron más altos, dentro de la escala física, fueron: (1) "noto perder aire cuando hablo", (2) "me esfuerzo mucho para hablar" y (3) "mi voz empeora por la tarde".

#### 4.5.4 INFLUENCIA DE TODAS LAS VARIABLES ESTUDIADAS SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE LAS ENCUESTAS DE CALIDAD DE VIDA.

Se elaboró un modelo de regresión múltiple en el que se etiquetó como variable dependiente el valor global del VHI (VHITOTAL) y como posibles variables independientes predictoras: el estadio (ESTADÍO), la edad (EDAD), el hábito tabáquico (FUMA), la presencia de reflujo faringolaríngeo (RFL), el diagnóstico de EPOC (EPOC), y la localización del tumor (LOCAL). En las exploraciones de los tres y doce meses se añadieron como variables independientes: el mantenimiento del hábito tabáquico (SIGUEFUM), el continuar con clínica de reflujo faringolaríngeo (SIGUERGE), y suma de las variables de toxicidad (TOXIGENERAL).

El modelo de regresión tuvo un valor asociado de  $R=0,546$  y explicó solo un 29,8 % de la variabilidad, no resultando significativo  $p=0,260$ , como se muestra en la siguiente tabla y en la prueba ANOVA (tablas 36 y 37).

| MODELO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE |                   |          |                   |                            |                   |          |     |     |               |               |
|------------------------------|-------------------|----------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------|-----|-----|---------------|---------------|
| Model                        | R                 | R Square | Adjusted R Square | Std. Error of the Estimate | Change Statistics |          |     |     |               | Durbin-Watson |
|                              |                   |          |                   |                            | R Square Change   | F Change | df1 | df2 | Sig. F Change |               |
| 1                            | ,546 <sup>a</sup> | ,298     | ,091              | 25,853                     | ,298              | 1,442    | 5   | 17  | ,260          | 2,409         |

CONSTANTES PREDICTORAS: LOCAL, Edad, FUMA, EPOC, Estadio

Tabla 36. Modelo de regresión múltiple. Influencia de las variables predictoras en los cambios de la variable VHITOTAL, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

| PRUEBA ANOVA |            |                |    |             |       |                   |
|--------------|------------|----------------|----|-------------|-------|-------------------|
| Model        |            | Sum of Squares | df | Mean Square | F     | Sig.              |
| 1            | Regression | 4820,454       | 5  | 964,091     | 1,442 | ,260 <sup>b</sup> |
|              | Residual   | 11362,415      | 17 | 668,377     |       |                   |
|              | Total      | 16182,870      | 22 |             |       |                   |

CONSTANTES PREDICTORAS: LOCAL, Edad, FUMA, EPOC, Estadio

Tabla 37. Influencia de las variables predictoras en los cambios de la variable VHITOTAL, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

El cálculo de los coeficientes estandarizados para cada una de las variables, mostró un coeficiente  $\beta$  alto ( $\beta = 0,872$ ) y cierto grado de significación ( $p = 0,070$ ) para **localización tumoral, como variable influyente en los cambios del valor total del cuestionario VHI entre las fases 0 y tres meses** (tabla 38).

El resto de las variables, no mostraron influencia en la predicción de los cambios del valor total del VHI en el resto de las fases del protocolo.

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |            |                             |            |                           |        |      |
|---|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| Model   |            | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t      | Sig. |
|   |            | B                           | Std. Error | Beta                      |        |      |
| 1   | (Constant) | 146,858                     | 70,140     |                           | 2,094  | ,052 |
|   | Estadio    | -42,632                     | 28,975     | -,706                     | -1,471 | ,159 |
|   | Edad       | -1,356                      | ,909       | -,365                     | -1,492 | ,154 |
|   | FUMA       | 2,582                       | 4,924      | ,139                      | ,524   | ,607 |
|   | EPOC       | -3,928                      | 6,520      | -,150                     | -,602  | ,555 |
|   | LOCAL      | 10,477                      | 5,409      | ,872                      | 1,937  | ,070 |

Tabla 38. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcadas con círculo rojo, la variable que representan más peso sobre los cambios de la variable VHITOTAL, en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

## 4.6 RESULTADOS DE TOXICIDAD.

### 4.6.1 DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE TOXICIDAD.

La toxicidad asociada a la radioterapia presentó un impacto relativamente bajo en los pacientes de la muestra. Solo dos, de los 23 pacientes del estudio, abandonaron por toxicidad aguda.

El primer caso, abandonó después de 13 sesiones de radioterapia por síntomas mucositis intensa que condicionó disfagia y disnea grado III; y el segundo caso, a los seis meses, por disfagia grado II y disnea grado III. Ambos presentaban mal estado general y decidieron, voluntariamente, su salida del protocolo.

El resto de la muestra (91,30 %; n= 21) no alcanzaron en ningún momento del seguimiento, valores por encima de la unidad para las variables de toxicidad aguda (xerostomía, hipotiroidismo, disnea, disfagia y dermatitis), esto es, los síntomas fueron leves y controlables con tratamiento médico habitual (*tabla 39*).

|            | FASE 0 MESES<br>(n=23) | FASE 3 MESES<br>(n=21) | FASE 6 MESES<br>(n=20) | FASE 12 MESES<br>(n=18) |
|------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| XEROST     |                        | 0,38                   | 0,14                   | 0,05                    |
| HIPO       |                        | 0,00                   | 0,00                   | 0,00                    |
| TSH        | 1,55                   | 1,74                   | 1,93                   | 1,89                    |
| DISNEA     |                        | 0,19                   | 0,14                   | 0,11                    |
| DISFAGIA   |                        | <b>0,71</b>            | 0,14                   | 0,05                    |
| DERMATITIS |                        | 0,57                   | 0,1                    | 0,05                    |

Tabla 39 . Comparativa de frecuencias absolutas de los valores medios de las variables de toxicidad en las cuatro fases del protocolo: fase 0, tres, seis y doce meses. XEROST= xerostomía. HIPO= clínica de hipotiroidismo. TSH= niveles de hormona estimulante tiroidea. DISNEA= clínica de disnea. DISFAGIA= clínica de disfagia.

\*p <0,05; \*\*p<0,01.

De las cinco variables clínicas, fue **la disfagia la más referida** por los pacientes, con su valor máximo a los tres meses de recibir el tratamiento (valor absoluto: 0,71).

Las cifras de TSH (hormona estimulante de la glándula tiroidea) fueron elevándose de forma progresiva desde los tres a los seis meses de la radioterapia (TSH en fase 0= 1,55  $\mu$ UI/ml; TSH en fase 3 meses =1,74  $\mu$ UI/ml; TSH en fase 6 meses =1,93  $\mu$ UI/ml) empezando a normalizarse a partir de los 12 meses (TSH=1,89  $\mu$ UI/ml). Sin embargo, este aumento de la TSH no tuvo repercusión clínica de hipotiroidismo; no se registró ningún síntoma derivado de hipofunción tiroidea.

#### **4.6.2 CAMBIOS SIGNIFICATIVOS OBSERVADOS EN LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE TOXICIDAD.**

El análisis de comparación de medias (prueba t) no mostró que las diferencias entre los promedios muestrales de las variables de toxicidad fueran significativas.

Este resultado fue esperable, dado que la variación de los valores de toxicidad entre las distintas fases fue mínima. Esto es, los sujetos presentaron escasos síntomas, y las variaciones que presentaron estos síntomas, entre las distintas fases, fue inapreciable por las operaciones estadísticas.

#### **4.6.3 CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES DE LA TOXICIDAD.**

En este bloque de variables no se realizaron análisis de correlaciones por el motivo anteriormente expuesto.

#### **4.6.4 INFLUENCIA DE TODAS LAS VARIABLES ESTUDIADAS SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES DE LA TOXICIDAD.**

Para el análisis de regresión múltiple se creó una nueva variable dependiente que se denominó "toxicidad general" (TOXIGENERAL), que representó

el valor promedio de las variables: xerostomía, clínica de hipotiroidismo, disnea, disfagia y dermatitis en cada una de las fases de evaluación.

El modelo de regresión de variables independientes para explicar la influencia sobre la variable dependiente "toxicidad general", estuvo formado por: estadío tumoral (ESTADÍO), edad del paciente (EDAD), hábito tabáquico (FUMA), consumo de alcohol (ALCOH), presencia de reflujo faringolaríngeo o diagnóstico de EPOC, diámetro cervical del paciente (DIAMCERV), localización del tumor (LOCAL), seguir fumando durante el seguimiento (SIGUEFUM) o mantener clínica de reflujo faringolaríngeo (SIGUERGE).

Este modelo presentó un perfil de significación bajo ( $R^2 = 0,598$ ;  $F(13) = 1,033$ ;  $p = 0,454$ ), explicando un 35,7 % de la variabilidad de la toxicidad asociada al tratamiento radioterápico (tablas 40 y 41).

| MODELO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE |                   |          |                   |                            |                   |          |     |     |               |               |
|------------------------------|-------------------|----------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------|-----|-----|---------------|---------------|
| Model                        | R                 | R Square | Adjusted R Square | Std. Error of the Estimate | Change Statistics |          |     |     |               | Durbin-Watson |
|                              |                   |          |                   |                            | R Square Change   | F Change | df1 | df2 | Sig. F Change |               |
| 1                            | ,598 <sup>a</sup> | ,357     | ,011              | ,503                       | ,357              | 1,033    | 7   | 13  | ,454          | 2,313         |

CONSTANTES PREDICTORAS : SIGUEFUM3, EDAD, LOCAL0, DIAMCERV0, EPOC0, ALCOH0, ESTADIO

Tabla 40. Influencia de las variables predictoras en los cambios de la variable "toxicidad general", en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

| PRUEBA ANOVA |            |                |    |             |       |                   |
|--------------|------------|----------------|----|-------------|-------|-------------------|
| Model        |            | Sum of Squares | df | Mean Square | F     | Sig.              |
| 1            | Regression | 1,828          | 7  | ,261        | 1,033 | ,454 <sup>b</sup> |
|              | Residual   | 3,285          | 13 | ,253        |       |                   |
|              | Total      | 5,113          | 20 |             |       |                   |

Tabla 41. Influencia de las variables predictoras en los cambios de la variable "toxicidad general", en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

La variable que mayor peso tuvo sobre los cambios registrados en la toxicidad asociada a la radioterapia entre las evaluaciones realizadas en la fase 0 y en la fase tres meses, fue el consumo de alcohol ( $\beta = 0,773$ ) (tabla 42).

| COEFICIENTES ESTANDARIZADOS Y NO ESTANDARIZADOS |            |                             |            |                           |        |      |
|---|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| Model   |            | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t      | Sig. |
|   |            | B                           | Std. Error | Beta                      |        |      |
| 1   | (Constant) | ,740                        | 2,648      |                           | ,279   | ,784 |
|   | ESTADIO    | -,435                       | ,582       | -,375                     | -,747  | ,468 |
|   | EDAD       | ,006                        | ,019       | ,076                      | ,291   | ,776 |
|   | ALCOH0     | ,269                        | ,167       | <b>,773</b>               | 1,613  | ,131 |
|   | EPOC0      | -,182                       | ,164       | -,333                     | -1,107 | ,288 |
|   | DIAMCERV0  | -,005                       | ,051       | -,027                     | -,096  | ,925 |
|   | LOCAL0     | -,005                       | ,110       | -,023                     | -,047  | ,963 |
|   | SIGUEFUM3  | -,397                       | ,503       | -,391                     | -,790  | ,443 |

Tabla 42. Coeficientes estandarizados y no estandarizados. Marcada con círculo rojo, la variable que representa más peso sobre los cambios de la variable "toxicidad general", en las exploraciones realizadas entre las fases 0 y tres meses.

En este sentido, se compararon la toxicidad de los que tenían un consumo leve o moderado (<39 gr/día; n=13) con la toxicidad que habían presentado los que tenían un consumo excesivo (>40 gr/día, n=8). Los primeros, tenían una toxicidad media de 1,46 puntos; los segundos presentaron toxicidad media de tres puntos.

Esta diferencia resultó significativa  $t(19) = -6,682$ ; ( $p=0,000$ ), siendo, por tanto, **el mantenimiento del hábito enólico altamente nocivo y condicionante de la toxicidad durante el tratamiento radioterápico.**

Los coeficientes que se obtuvieron para el resto de las variables del modelo, no resultaron significativos para predecir la toxicidad entre las fases tres y seis meses y entre las fases seis y doce meses.

## 4.7. RESULTADOS ONCOLÓGICOS.

Los resultados oncológicos se expondrán con el siguiente orden:

- Tasas de recidiva global y por estadíos
- Descriptivo estadístico de las variables de los pacientes que presentaron recidiva/persistencia tumoral (tiempo transcurrido hasta la aparición de la recidiva, estadiaje inicial, datos relativos a la progresión del tumor y tratamiento/s de rescate).
- Comparación de la evolución de todos los bloques de variables, en las cuatro fases, de los pacientes que presentaron recidiva/persistencia tumoral, con los promedios muestrales de las frecuencias absolutas que presentaron los pacientes que sí respondieron al tratamiento.

### 4.7.1 TASAS DE RECIDIVA GLOBAL Y POR ESTADÍOS.

Los pacientes fueron incluidos en el protocolo (n=23) durante el periodo comprendido entre octubre de 2012 y febrero de 2014, con un rango de seguimiento de 14-28 meses. **La tasa de recidiva global fue del 21,7 %** (n=5), correspondiendo el 60 % (n=3) al estadio T<sub>1</sub>, y el 40 % (n=2) al estadio T<sub>2</sub> (gráfico 12).

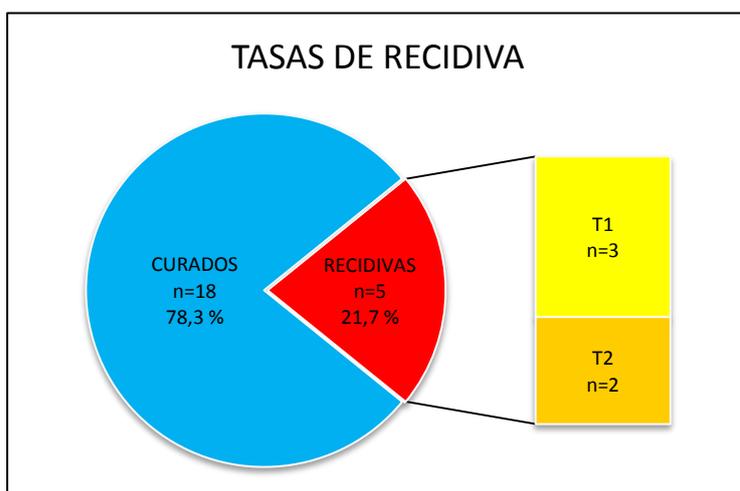


Gráfico 12.

Tasas de recidiva tumoral globales y por estadíos durante el periodo de seguimiento (rango 14-28 meses).

#### 4.7.2 DESCRIPTIVO ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON RECIDIVA/PERSISTENCIA TUMORAL.

La distribución en el tiempo de la aparición de las recidivas, el estadiaje inicial que se diagnosticó antes de empezar el tratamiento radioterápico, así como los datos relativos a la progresión del tumor y el/los tratamiento/s de rescate realizados se muestran en la siguiente tabla (tabla 43).

| PACIENTE | RECIDIVA<br>(meses) | ESTADÍO                           | EXPLORACIÓN/TAC                           | TRATAMIENTO            |
|----------|---------------------|-----------------------------------|---|------------------------|
| Nº 1     | 3                   | T2 por paresia                    | Progresión local<br>Adenopatías negativas | Laringectomía<br>total |
| Nº 2     | 6                   | T1a sin afectar comisura anterior | Progresión local<br>Adenopatías negativas | Laringectomía<br>total |
| Nº 3     | 12                  | T2 x extensión + paresia          | Progresión local<br>Adenopatías negativas | Laringectomía<br>total |
| Nº 4     | 14                  | T1a sin afectar comisura anterior | Progresión local<br>Adenopatías negativas | Laringectomía<br>total |
| Nº 5     | 26                  | T1b                               | Progresión local<br>Adenopatías negativas | Corpectomía tipo<br>V  |

Tabla 43. Distribución en el tiempo de los casos de recidivas, estadiaje inicial, progresión tumoral y tratamiento realizado.

Las recidivas fueron detectadas a los tres meses (n=1), seis (n=1), doce (n=1), catorce (n=1) y veintiséis meses (n=1). Los cinco casos que recidivaron (tres casos en estadio T1 y dos en estadio T2), presentaron progresión locorregional de la enfermedad y no se detectaron adenopatías sugerentes de infiltración metastásica en la tomografía con contraste (TAC) en el momento del diagnóstico. Los estadios T1 recidivaron en la misma cuerda en la que presentaban el tumor inicial. Los estadios T2, ambos con limitación de la motilidad cordal por tamaño tumoral e invasión del ventrículo laríngeo, rompieron la barrera del espacio paraglótico.

Tras evaluación de la exploración endoscópica y los resultados del TAC en el Comité Oncológico de Cabeza y Cuello, cuatro de los cinco pacientes fueron tratados con cirugía de rescate mediante laringectomía total, y solo en uno de los pacientes se pudo realizar corpectomía tipo V ampliada a comisura anterior y subglotis.

### 4.7.3 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE RESPONDIERON AL TRATAMIENTO VS LOS PACIENTES QUE PRESENTARON RECIDIVA TUMORAL.

Se comparó la evolución, en las cuatro fases de todas las variables de los bloques analizados hasta el momento, de los pacientes que presentaron recidiva/persistencia tumoral en algún momento del seguimiento, con respecto a los promedios muestrales de las frecuencias absolutas que presentaron los pacientes que respondieron al tratamiento.

Esta comparación mostró que **los pacientes a los que se les diagnosticó una recidiva/persistencia tumoral, presentaron un "patrón especial" de evolución de las variables: VHI (en todas las subescalas), valoración perceptual de los ruidos por aperiodicidad (R) y de la inestabilidad (I) de la escala GIRBS.**

A continuación se muestran las tablas de frecuencias absolutas en las que se comparan los promedios muestrales de las puntuaciones que dieron a los cuestionarios de calidad de vida los pacientes que respondieron al tratamiento, con las puntuaciones absolutas que dieron los cinco casos que fueron diagnosticados de recidiva en las revisiones seriadas (*tablas 44-47*).

| PUNTUACIÓN VHI- EVALUACIÓN FASE INICIAL |                                  |                                  |                                  |                                   |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Pacientes recidiva                      | OVHIFUN<br>x̄ CURADOS<br>= 10,61 | OVHIFIS<br>x̄ CURADOS<br>= 13,61 | OVHIEMOC<br>x̄ CURADOS<br>= 4,89 | VHITOTAL<br>x̄ CURADOS<br>= 29,11 |
| 1                                       | 29                               | 29                               | 26                               | 84                                |
| 2                                       | 24                               | 32                               | 26                               | 82                                |
| 3                                       | 23                               | 16                               | 16                               | 55                                |
| 4                                       | 0                                | 1                                | 0                                | 1                                 |
| 5                                       | 18                               | 19                               | 15                               | 52                                |

Tabla 44. Tablas de frecuencias absolutas en las que se comparan los promedios muestrales ( $\bar{x}$ ) de las puntuaciones que dieron a los cuestionarios de calidad de vida los pacientes que respondieron al tratamiento (curados), con las puntuaciones absolutas que dieron los cinco casos de recidiva (pacientes recidiva) en la fase 0. *VHIFUN*=puntuación de la subescala funcional del cuestionario VHI; *VHIFIS*= puntuación de la subescala física del cuestionario VHI; *VHIEMOC*= puntuación de la subescala emocional; *VHITOTAL*= puntuación global del cuestionario VHI.

| PUNTUACIÓN VHI- EVALUACIÓN FASE TRES MESES |                                 |                                 |                                  |                                    |
|--|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Pacientes recidiva                         | 3VHIFUN<br>x̄ CURADOS<br>= 4,06 | 3VHIFIS<br>x̄ CURADOS<br>= 6,41 | 3VHIEMOC<br>x̄ CURADOS<br>= 0,59 | 3VHITOTAL<br>x̄ CURADOS<br>= 11,06 |
| 1  | -                               | -                               | -                                | -                                  |
| 2  | 21                              | 25                              | 22                               | 71                                 |
| 3  | 21                              | 19                              | 14                               | 54                                 |
| 4  | 1                               | 17                              | 1                                | 19                                 |
| 5  | 6                               | 12                              | 6                                | 24                                 |

Tabla 45. Tablas de frecuencias absolutas en las que se comparan los promedios muestrales ( $\bar{x}$ ) de las puntuaciones que dieron a los cuestionarios de calidad de vida los pacientes que respondieron al tratamiento (curados), con las puntuaciones absolutas que dieron los cinco casos de recidiva (pacientes recidiva) en la fase tres meses. *VHIFUN=puntuación de la subescala funcional del cuestionario VHI; VHIFIS= puntuación de la subescala física del cuestionario VHI; VHIEMOC= puntuación de la subescala emocional; VHITOTAL= puntuación global del cuestionario VHI.*

| PUNTUACIÓN VHI-EVALUACIÓN FASE SEIS MESES |                                 |                                 |                                  |                                  |
|---|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Pacientes recidiva                        | 6VHIFUN<br>x̄ CURADOS<br>= 2,31 | 6VHIFIS<br>x̄ CURADOS<br>= 4,19 | 6VHIEMOC x̄<br>CURADOS<br>= 0,37 | 6VHITOTALx̄<br>CURADOS<br>= 6,88 |
| 1   | -                               | -                               | -                                | -                                |
| 2   | 16                              | 11                              | 10                               | 37                               |
| 3   | 3                               | 17                              | 2                                | 22                               |
| 4   | 12                              | 29                              | 0                                | 41                               |
| 5   | 8                               | 14                              | 5                                | 27                               |

Tabla 46. Tablas de frecuencias absolutas en las que se comparan los promedios muestrales ( $\bar{x}$ ) de las puntuaciones que dieron a los cuestionarios de calidad de vida los pacientes que respondieron al tratamiento (curados), con las puntuaciones absolutas que dieron los cinco casos de recidiva (pacientes recidiva) en la fase seis meses. *VHIFUN=puntuación de la subescala funcional del cuestionario VHI; VHIFIS= puntuación de la subescala física del cuestionario VHI; VHIEMOC= puntuación de la subescala emocional; VHITOTAL= puntuación global del cuestionario VHI.*

| PUNTUACIÓN VHI-FASE DOCE MESES |                                 |                                 |                                  |                                   |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Pacientes<br>recidiva          | 12VHIFUN<br>̄ CURADOS<br>= 1,19 | 12VHIFIS<br>̄ CURADOS<br>= 3,31 | 12VHIEMOC<br>̄ CURADOS<br>= 0,00 | 12VHITOTAL<br>̄ CURADOS<br>= 4,50 |
| 1                              | -                               | -                               | -                                | -                                 |
| 2                              | 11                              | 9                               | 8                                | 28                                |
| 3                              | -                               | -                               | -                                | -                                 |
| 4                              | 13                              | 25                              | 4                                | 42                                |
| 5                              | -                               | -                               | -                                | -                                 |

Tabla 47. Tablas de frecuencias absolutas en las que se comparan los promedios muestrales ( $\bar{x}$ ) de las puntuaciones que dieron a los cuestionarios de calidad de vida los pacientes que respondieron al tratamiento (curados), con las puntuaciones absolutas que dieron los cinco casos de recidiva (pacientes recidiva) en la fase doce meses. *VHIFUN*=puntuación de la subescala funcional del cuestionario VHI; *VHIFIS*= puntuación de la subescala física del cuestionario VHI; *VHIEMOC*= puntuación de la subescala emocional; *VHITOTAL*= puntuación global del cuestionario VHI.

De este modo, se comprobó como las puntuaciones que dieron los pacientes que recidivaron en los cuestionarios de calidad de vida, en la evaluación previa al diagnóstico de recidiva, eran muy superiores a los promedios muestrales registrados por los pacientes que respondieron al tratamiento.

Se constataron diferencias de hasta treinta puntos, entre los promedios de las puntuaciones que se obtuvieron al calcular el global del VHI, entre ambos grupos (diferencia de puntuación entre ambos grupos en la fase 0= 25,69 puntos; en la fase tres meses= 30,94 puntos; en la fase doce meses= 30,5 puntos).

Por otro lado, con respecto a las variables de evaluación perceptual (R) e (I), al comparar los promedios muestrales de la valoración perceptual realizada en las fases inicial (fase 0) y final (fase doce meses) de los pacientes que se curaron, con respecto a los valores absolutos de la puntuación que se le dio a los pacientes que se diagnosticaron a lo largo del protocolo de recidiva o persistencia tumoral, se obtuvieron los siguientes resultados (*tablas 48-49*):

| EVALUACIÓN PERCEPTUAL-FASE 0 |                           |                           |                           |                           |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Pacientes recidiva           | OG<br>̄ CURADOS<br>= 2,61 | OI<br>̄ CURADOS<br>= 2,17 | OR<br>̄ CURADOS<br>= 0,61 | OS<br>̄ CURADOS<br>= 1,22 |
| 1                            | 3                         | 3                         | 2                         | 0                         |
| 2                            | 2                         | 3                         | 1                         | 1                         |
| 3                            | 3                         | 3                         | 3                         | 2                         |
| 4                            | 3                         | 3                         | 3                         | 3                         |
| 5                            | 3                         | 3                         | 3                         | 3                         |

Tabla 48. Comparación de los promedios muestrales de la evaluación perceptual de los pacientes que se curaron con respecto a los valores absolutos de la evaluación perceptual de los pacientes que se diagnosticaron de recidiva a lo largo del protocolo. OG= valor de grado general de disfonía en fase 0. OI= valor de inestabilidad en fase 0; OR= valor de ruidos por aperiodicidad en fase 0; OS= valor de tensión en fase 0.

| EVALUACIÓN PERCEPTUAL-FASE 12 MESES |                            |                            |                            |                            |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Pacientes recidiva                  | 12G<br>̄ CURADOS<br>= 2,13 | 12I<br>̄ CURADOS<br>= 1,31 | 12R<br>̄ CURADOS<br>= 1,38 | 12S<br>̄ CURADOS<br>= 0,75 |
| 1                                   | -                          | -                          | -                          | -                          |
| 2                                   | 2                          | 2                          | 3                          | 1                          |
| 3                                   | -                          | -                          | -                          | -                          |
| 4                                   | 3                          | 3                          | 3                          | 3                          |
| 5                                   | -                          | -                          | -                          | -                          |

Tabla 49. Comparación de los promedios muestrales de la evaluación perceptual de los pacientes que se curaron con respecto a los valores absolutos de la evaluación perceptual de los pacientes que se diagnosticaron de recidiva a lo largo del protocolo. 12G= valor de grado general de disfonía en fase 12 meses. 12I= valor de inestabilidad en fase 12 meses; 12R= valor de ruidos por aperiodicidad en fase 12 meses; 12S= valor de tensión en fase 12 meses.

El promedio muestral del valor perceptual de ruidos por aperiodicidad (R) en los pacientes que se curaron en la exploración inicial fue de 0,61 puntos (rango de valores 0-3 puntos), y al final del seguimiento (fase 12 meses) fueron calificados con un valor medio de 1,38 puntos.

Sin embargo, los pacientes que fueron diagnosticados en algún momento del seguimiento de recidiva tumoral, presentaron desde el inicio un promedio de valor de R= 2,4 puntos, que se estableció en un valor máximo de R=3 puntos a los doce meses de seguimiento (tablas 48 y 49).

Igualmente, la valoración perceptual de la inestabilidad de los archivos de voz de los pacientes que recidivaron alcanzó valores por encima del valor promedio de los pacientes que se curaron, en la fase 0 (valor promedio muestral de la variable perceptual I en fase 0=2,17 puntos; valores promedios de variable perceptual I de los pacientes que recidivaron=3 puntos), y en la fase doce meses (valor promedio muestral de la variable perceptual I en fase 12 meses=1,31 puntos; valores promedios de variable perceptual I de los pacientes que recidivaron= 2,5 puntos)



# ***DISCUSIÓN***

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA

Conocidos son los excelentes resultados oncológicos de los T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> glóticos tratados con radioterapia radical exclusiva<sup>57,62,74,76-78,86,89,100-102</sup>. Sin embargo, hasta esta última década, no han empezado a publicarse estudios en los que no sólo se evalúan los resultados oncológicos, sino también los funcionales, desde el punto de vista de la calidad de la voz<sup>46,76,82-84,89-95,97,98,103</sup>. Solo un pequeño número de ellos<sup>82,94,103</sup> enfocan de forma multidimensional la evolución de estos pacientes al analizar, además, como impactan las secuelas del tratamiento radioterápico en la calidad de vida.

La mayoría de las publicaciones que estudian la calidad de voz en los pacientes con cáncer glótico tratado con radioterapia, son de diseño retrospectivo<sup>76,89,95-97,103</sup>, y aquellas que siguen un planteamiento prospectivo<sup>46,82,84,91-93,98</sup> cuentan con muestras relativamente pequeñas (el número de sujetos oscila entre 18-50) y el seguimiento es a corto plazo (entre 12-24 meses). Aun así, el principal problema radica en la gran variabilidad metodológica en el análisis acústico, tanto perceptual como digital. Esta variabilidad viene determinada, básicamente, por tres aspectos: (1) no existe consenso sobre los tipos de muestras de voz a analizar (vocales sostenidas versus habla continua), (2) se utilizan numerosas escalas de evaluación perceptual, y (3) la multitud de parámetros acústicos que ofrecen los softwares informáticos, han derivado en un uso indiscriminado de éstos, no estando demostrado, en muchos de ellos, su fiabilidad o aplicación clínica para la evaluación de la calidad de voz.

Por último, la toxicidad del tratamiento radioterápico en el cáncer glótico ha sido estudiada por multitud de investigadores<sup>62,64,66,70,71,79,101,102,104,105</sup>. Sin embargo, en muy pocos casos<sup>82</sup> se aporta una visión global, en la que se considere la influencia de la toxicidad aguda y los posibles efectos tardíos en la interpretación de los resultados de calidad de voz y de cómo interfiere en la calidad de vida en estos pacientes.

*En base a lo antedicho, y hasta donde alcanza nuestro conocimiento, las innovaciones aportadas por este estudio a la literatura existente sobre el cáncer glótico inicial tratado con radioterapia radical, consisten en dos aspectos*

*principales: la metodología empleada para el análisis acústico y el seguimiento evolutivo, basado en un enfoque multidimensional desde tres tipos de perspectivas: la oncológica, la calidad de voz y la calidad de vida.*

La discusión de estos resultados se ha estructurado en cinco apartados:

- 1. CALIDAD DE VOZ**
2. HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS
- 3. CALIDAD DE VIDA**
4. TOXICIDAD
- 5. RESULTADOS ONCOLÓGICOS.**

En el apartado de calidad de voz se discutirán los resultados de las evaluaciones de la calidad acústica de la voz, de forma perceptual (escala GIRBS), e instrumental (análisis digital y test aerodinámicos).

A continuación, se analizarán los hallazgos endoscópicos que presentaron los pacientes en cada una de las fases en las que fueron explorados, y la relación de éstos con los parámetros acústicos.

En tercer lugar, se debatirán las autoevaluaciones que hicieron los sujetos de su calidad de vida en función de su voz.

En cuarto lugar, la toxicidad asociada al tratamiento radioterápico y posibles factores determinantes de la misma.

Y, por último, se comentarán los resultados preliminares oncológicos y de probables factores predictivos de recidiva o curación tumoral.

En cada uno de los apartados, la sistemática será similar: discusión del método, discusión de los resultados, comparación con resultados publicados en la bibliografía y limitaciones de nuestro estudio.

## 5.2 CALIDAD DE VOZ

En los pacientes diagnosticados de cáncer glótico la calidad de voz se deteriora de forma significativa. El aumento de la masa de la cuerda vocal se traduce en una disminución de la ondulación mucosa y en un cierre incompleto de la hendidura glótica lo que condiciona emisiones áfonas con voz entrecortada y áspera. La radioterapia ha demostrado ser una terapia eficaz en el control del proceso oncológico, pero provoca una serie de cambios en la mucosa laríngea que explican por qué no se consigue la normalización de los parámetros acústicos, una vez finalizado el tratamiento.

La radioterapia actúa sobre la/s cuerda/s vocal/es en dos fases: inicialmente produce una reacción inflamatoria, que puede verse hasta 6-8 semanas después del tratamiento; posteriormente, se traduce en edema organizado, cuya resolución evolucionará a cicatriz y fibrosis, con la consiguiente pérdida de la elasticidad de la cuerda e incompetencia glótica asociada, que se mantendrá a largo plazo<sup>82,94</sup>. Además, la xerostomía, provoca una insuficiente hidratación de la mucosa de las cuerdas vocales, haciendo que se vean alteradas las características vibratorias de éstas<sup>46,83,84</sup>. Jottic<sup>90</sup> considera que otro de los factores que contribuye a que no se normalicen los parámetros acústicos de la voz es la creación de mecanismos compensatorios, que no cambian, incluso, después de que desaparezca la lesión orgánica.

### ■ ANÁLISIS PERCEPTUAL.

Para la evaluación perceptual se siguió la escala propuesta por Dejonckere et al., 1998 (escala GIRBAS)<sup>27</sup>. Esta escala es una ampliación de la ya propuesta por Hirano et al., en 1975 (escala GRBAS)<sup>14</sup>, en la que se incorpora la dimensión "I" que representa la inestabilidad de la emisión vocal. La Sociedad Europea de Laringología (SEL)<sup>25</sup> publicó en 2001 un informe en el que demostraba que los parámetros A, S e I tenían una baja consistencia, al presentar una alta variabilidad intra e interobservador, y baja variabilidad intermuestra, por lo que recomendaban limitar la evaluación perceptual de la calidad de la voz a los parámetros G, R y B exclusivamente.

Nuestro grupo muestral estaba formado por pacientes en los que se sospechaba que la infiltración tumoral condicionaría una irregularidad en la emisión vocal, o inestabilidad (I), que a su vez iba a provocar aumento de la tensión (S).

Es por ello, que se decidió utilizar una escala perceptual a la que denominamos "GIRBS" (escala GIBAS excluyendo el parámetro de astenia (A)), para poder recoger todos estos cambios en la calidad de voz del paciente con cáncer glótico, en vez de limitarnos a una valoración más general, como la propuesta por la SEL.

A raíz de los resultados, se comprobó cómo los parámetros I y S, además, contribuyeron a la discriminación de la percepción de ruidos aperiódicos (R) en voces con frecuencias fundamentales muy bajas (<80 dB). Estos registros vocales tenían sensación auditiva de ruidos, y, a priori, podían ser calificados como un valor de G máximo. Estos casos se asemejaban, perceptualmente, a los denominados "vocal fry" o "voces crepitantes", que corresponden a emisiones de aproximadamente una octava por debajo de la normalidad. No son consideradas voces patológicas, puesto que no son consecuencia de ninguna lesión orgánica o funcional, y pueden ser producidos de forma voluntaria por el sujeto. Desde el punto de vista acústico, se ha demostrado que se traducen en registros con muy baja frecuencia fundamental; a veces a un porcentaje de jitter más alto (y por lo tanto de sensación de ruido); y a una disminución del valor de la relación de armónicos/ruidos (relacionado con la gravedad general de la disfonía, G)<sup>115</sup>.

De este modo, se plantearon dos situaciones: (1) emisiones en las que, a pesar de tener una frecuencia muy baja, los pulsos glóticos eran continuos y regulares ( $I=0$ ), y no existía tensión ( $S=0$ ). En estos casos, la sensación auditiva de ruidos, era debida a una emisión tipo *vocal fry*, por lo tanto, los parámetros R, se puntuaron con valor 0, y la gravedad de la disfonía solo estaba en relación con la presencia o no de escapes aéreos (B); y (2) emisiones inestables ( $I>1$ ) o con importante tensión ( $S>1$ ). En estos casos, los ruidos que aparecían eran aperiódicos, caóticos y se correspondían a sonidos interarmónicos, por lo que fueron puntuados con valores altos, tanto el parámetro R, como la sensación general de disfonía, G.

La mayoría de variables acústicas que se estudiaron para la evaluación de la voz (las distintas dimensiones de la evaluación perceptual, según la escala GIRBS, y el índice acústico de calidad de voz AVQI) siguieron una evolución similar en el tiempo, al igual que notificaron otros autores<sup>82-84,90,91,94,116</sup>. Los promedios muestrales mostraron una mejora a los tres meses, sin embargo, se obtuvo una peor valoración media a los seis meses, para volver a mejorar a los doce meses, alcanzando para todas las variables un valor mejor que el inicial, con excepción de la percepción auditiva de ruido aperiódico (valor perceptual R), que se mantuvo por encima de la calificación pre-tratamiento, al final del protocolo (fase doce meses).

Al comparar los valores pre-tratamiento con los obtenidos al final del estudio, ninguno de los parámetros perceptuales presentó cambios significativos. Sin embargo, al analizar las modificaciones registradas a lo largo de todo el seguimiento (esto es, comparando las exploraciones pre-tratamiento con la de los tres meses, la de los tres meses con la de los seis, y la de los seis con la de los doce), comprobamos como la dimensión perceptual de escapes aéreos (B) mostraba cambios significativos en los primeros seis meses, mientras que la dimensión de tensión (S) fue mejorando durante todo el protocolo.

Estos resultados demuestran que los cambios que se produjeron desde el momento inicial hasta el final del protocolo no son perceptibles por los modelos estadísticos, debido a que los valores iniciales se aproximaron mucho a los obtenidos a los doce meses de seguimiento. Sin embargo, a lo largo del primer año, los pacientes de nuestra serie presentaron cambios en las puntuaciones de los parámetros B y S significativos, atribuibles al tratamiento radioterápico.

Probablemente, un seguimiento a más largo plazo nos permitiría conocer si la calidad de la voz sigue mejorando y se normaliza totalmente en un momento determinado. Pero, a la luz de estos resultados, podemos inferir que los cambios más importantes que se producen en la calidad de la voz de los pacientes con cáncer glótico tratados con radioterapia, se producen durante el primer año después de recibir el tratamiento.

La evolución de la calidad de la voz estuvo íntimamente relacionada con los cambios histológicos que se produjeron en la mucosa laríngea, como consecuencia de la mucositis y xerostomía asociada a la radioterapia. En el análisis de regresión múltiple, los valores de las variables de la exploración endoscópica (edema e hiperemia), fueron unas de las de mayor peso a la hora de predecir los valores perceptuales de B y S.

La desaparición de la lesión tumoral de la cuerda después del tratamiento, provocó una mejoría inicial en los escapes aéreos y la tensión; mientras que la aparición de los fenómenos reactivos de edema e hiperemia a partir del tercer mes de seguimiento, hizo que se incrementaran los escapes aéreos y al mismo tiempo provocó un aumento de la tensión fonatoria, en un intento de conseguir una mayor aducción de las cuerdas y un cierre glótico eficaz.

Todos estos datos explican que la inestabilidad (I) adoptara una curva ascendente de mejoría, ya que a partir del tercer mes, el edema y la hiperemia reactiva a la radioterapia provocaron una disminución de la amplitud de la onda mucosa junto a un aumento del hiato glótico y de la tensión fonatoria. Estas

alteraciones de la biomecánica glótica resultaron en un aumento de los parámetros perceptuales B y S.

La puntuación perceptual de ruido por aperiodicidad (R) aumentó de forma muy evidente en la primera evaluación después del tratamiento (a los tres meses), tanto en intensidad (RI) de ruidos, como en duración (RD) de los mismos. Resultados comparables fueron publicados por otros autores<sup>74,82-84,89,91,93,96</sup>, encontrando, igualmente, un alto grado de aperiodicidad en las emisiones, incluso doce meses después de finalizar el tratamiento. Esto indica que los cambios fisiológicos que se producen en la mucosa laríngea condiciona un desequilibrio en la elasticidad/viscosidad de la misma, que se traduce en una vibración irregular y asimétrica, que perdura más en el tiempo que los mecanismos que provocan los escapes aéreos o la hiperconstricción en la fonación. Probablemente, en revisiones posteriores al año, y después de una reeducación vocal, obtendríamos una mejor periodicidad vibratoria, y por tanto una disminución en el componente de ruido de la señal.

El valor perceptual general de disfonía (G) no presentó cambios significativos en los doce meses del seguimiento. Las puntuaciones que realizaron los tres expertos en voz oscilaron en un rango de  $2 < G < 3$  (en escala de 0 a 3), lo que indica que, a pesar de que hubo fluctuaciones durante el protocolo, la percepción subjetiva de los exploradores fue de disfonía moderada-severa en todas las evaluaciones. Estos resultados coinciden con los notificados en otras publicaciones<sup>82-84,90,91</sup>, donde el valor de la G, como indicador general de disfonía, es menos sensible a los cambios, que los distintos subindicadores de la escala GIRBAS.

En el análisis de Pearson, el valor G mostró una alta correlación con el parámetro perceptual B durante todo el protocolo, esto es, el valor de G estaba muy influenciado por el parámetro B. Desde el punto de vista clínico, la presencia de lesiones macroscópicas en la cuerda, en nuestro caso por infiltración neoplásica, se suele relacionar con sonidos aperiódicos que confieren a la voz un timbre áspero (parámetro R)<sup>20,24,25</sup>.

En los pacientes que responden a la radioterapia, desaparece esa lesión macroscópica, pero ello condiciona una pérdida de la elasticidad de la cuerda, que hace que esta vibre en bloque, dando lugar a una incompetencia glótica que se identifica, en la evaluación perceptual, como "escape aéreo" o parámetro B. Las porciones del repliegue vocal cuya mucosa conserve la flexibilidad suficiente como

para poder vibrar, lo hará con aperiodicidad, generando así ruidos reconocidos perceptualmente como R. Pero estos ruidos serán bastante menos prevalentes que los ruidos aéreos (B), ya que la ondulación mucosa estará más limitada por el edema y la hiperemia, por lo que prevalecerá el hiato sobre la aperiodicidad. Por tanto, es congruente que, en los pacientes que responden al tratamiento, el valor de G esté determinado en mayor medida, por el parámetro perceptual B.

#### ■ ANALISIS DIGITAL.

El National Center for Voice and Speech<sup>117</sup> recomendó que la evaluación de la voz patológica debe comenzar con la realización de un análisis espectrográfico para clasificar el tipo de señal acústica, con el fin de determinar los métodos de estudio más idóneos para cada caso en particular. Así, recomienda que la voz que tenga un suficiente grado de periodicidad (tipo 1) puede ser analizada por medio de los parámetros de perturbación a corto plazo (jitter, shimmer, NNEy HNR). Si la voz presenta aperiodicidad, subarmónicos y desonorizaciones o arrestos de voz (tipo 2), o incluso llega a ser caótica (tipo 3) no puede ser analizada de forma fiable con los parámetros antes mencionados<sup>117</sup>, ya que están basados en la determinación de la frecuencia fundamental (F0), y su cálculo no es fiable en estos dos últimos tipos de señales acústicas.

En la evaluación preliminar de nuestra muestra, el espectrograma mostró un alto componente de ruido, tanto inter como subarmónicos, encontrando algunos archivos con una ausencia total de armónicos. Ante estos resultados, y siguiendo las recomendaciones internacionales<sup>25,26,117</sup>, consideramos no aplicar parámetros acústicos basados en las medidas de perturbación tradicionales.

Las series publicadas por los distintos autores<sup>46,74,76,82-84,89,91,94-97</sup> no reflejaron el análisis espectrográfico inicial, por lo que desconocemos si los parámetros utilizados, eran las herramientas adecuadas para el análisis acústico de este grupo poblacional.

En base a la necesidad de una valoración objetiva que reforzara la subjetividad del análisis perceptual, recientes estudios<sup>34-37,47</sup> han publicado que las medidas derivadas del análisis espectral y cepstral, pueden ser fuertemente predictoras del grado de disfonía de voces cuyo patrón es muy inestable, y que por ello presentan gran dificultad para determinar la F0. Actualmente no existe bibliografía en la que se hayan aplicado estas medidas (espectrales y cepstrales),

para el análisis de las disfonías severas provocadas por cáncer glótico tratado con radioterapia.

Los parámetros objetivables que hemos utilizado en nuestro análisis digital se ha basado en un modelo acústico de seis variables, que incluye el *cepstrum* como la principal medida, denominado Índice de Calidad Acústica de la Voz "*The Acoustic Voice Quality Index*" (AVQI)<sup>37</sup>.

En la actualidad, este índice ha demostrado ser el parámetro multivariante con mayor fuerza para predecir el grado global de disfonía<sup>39</sup>. Desde su publicación en 2009, son muchos los Centros dedicados a la investigación de sus aplicaciones y validez para los distintos campos de la voz<sup>38-40</sup>. Aunque permite determinar de forma eficaz cambios evolutivos después de aplicar tratamientos foniátricos o quirúrgicos, no existe ninguna notificación de su aplicación en pacientes con cáncer glótico irradiados. Los valores del AVQI no se ven influenciados por idiomas distintos al inglés, como se concluyó en la publicación de junio de 2014 de la *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*<sup>38</sup>.

En nuestra muestra, el índice AVQI mostró unos resultados concordantes con los obtenidos en la evaluación perceptual. Maryn Y, Roy N y de Bodt M<sup>39</sup>, obtuvieron una alta correlación ( $r=0,78$ , lo que indicó una correlación lineal positiva) entre el valor de AVQI y el grado general de disfonía (G). En nuestra serie, el índice AVQI no presentó asociación lineal con el parámetro G en la evaluación inicial, pero la correlación fue fuerte, a los tres meses ( $r= 0,615$ ; significación= $0,002$ ) y a los doce meses ( $r=0,672$ ; significación= $0,002$ ) del seguimiento.

El AVQI presentó una correlación significativa con la edad del paciente. Así mismo, también evidenció una alta asociación con los hallazgos de la exploración endoscópica y la puntuación que dieron los pacientes en los cuestionarios de calidad de vida (VHI) a los tres y doce meses de recibir el tratamiento radioterápico.

De este modo, la disminución en la fijación de la cuerda, por reducción de la masa tumoral en el periodo inmediato después de la radioterapia, se tradujo en un resultado más favorable del AVQI, mientras que la aparición de edema e hiperemia a nivel de la glotis, como resultado de la toxicidad aguda post-radioterapia, se asoció a un empeoramiento del valor del AVQI, mejorando éste al final del protocolo, en la medida en que las lesiones endoscópicas fueron desapareciendo.

Igualmente, las mejoras en los resultados del AVQI a los tres y doce meses, se asociaron a una percepción, por parte de los pacientes, de una recuperación en

su calidad de vida, esto es, en una disminución significativa en la puntuación total del VHI.

Por tanto, podemos inferir que, en nuestra serie, el AVQI se ha mostrado como un índice eficaz en la valoración general del grado de disfonía en el paciente con cáncer glótico inicial, además de ser una herramienta útil para evaluar la evolución de la disfonía después de aplicar el tratamiento radioterápico. Sin embargo, la ausencia de bibliografía, en la que se estudie la utilidad del índice AVQI en los pacientes con cáncer glótico tratados con radioterapia, no nos permite comparar nuestros resultados con los de otros Centros. Y, por otro lado, nuestro tamaño muestral está limitado a 23 pacientes, lo que nos impide poder demostrar la generalización de estos datos a todo este grupo poblacional.

#### ■ TEST AERODINÁMICOS.

Después de analizar los resultados de la evaluación perceptual y digital, la tercera herramienta que se utilizó, para la valoración de la calidad de la voz, fue los test aerodinámicos.

Los valores medios de los test aerodinámicos, tiempo máximo fonatorio (TMF) y tiempo máximo espiratorio (TME), presentaron una mejoría al final del protocolo, en relación con los valores pre-tratamiento. Estos cambios fueron más relevantes para el TMF entre las evaluaciones realizadas al inicio del protocolo (fase 0) y la realizada a los tres meses de finalizar el tratamiento radioterápico (fase 3 meses), aunque no resultaron significativos.

Estos resultados son concordantes con los obtenidos en las variables acústicas, ya que tanto TMF como TME dependen, por un lado, de la capacidad de los repliegues glóticos para tensarse y elongarse al emitir la vocal /a/ de forma mantenida, en el caso del TMF; y, por otro, de la resistencia que ofrezca la glotis al flujo de aire espiratorio durante la emisión de la consonante /s/, en el TME, ya que la glotis actúa como una válvula que regula el paso de aire espiratorio, sea sonorizado o no.

En los modelos de regresión, la relación entre la capacidad vital y el tiempo máximo fonatorio (CV/TMF) se mostró como una variable de peso en la explicación del parámetro perceptual de tensión (parámetro S). Esta correlación puede explicarse porque a los tres meses de tratamiento, cuando más evidente se hizo el beneficio del tratamiento radioterápico en la dinámica vocal, se registró una reducción de los escapes aéreos y, por tanto, de los mecanismos compensadores

para aumentar la aducción (disminuyó la tensión, esto es, el parámetro S). Éste último factor contribuyó al aumento del tiempo máximo fonatorio, que se tradujo en una disminución del cociente CV/TMF.

La capacidad vital forzada (FVC) experimentó una variación descendente progresiva que no presentó asociación estadística significativa con ninguno de los parámetros acústicos. Desde el punto de vista fisiológico, este hallazgo es explicable, porque la capacidad vital forzada engloba a los volúmenes de reserva inspiratoria y espiratoria, y al volumen normal o volumen tidal (*ver apéndice 9*).

Para el soplo, se usa solo una parte del volumen corriente (volumen tidal), que representa el 25 % de la FVC<sup>107</sup>. Es por ello, que solo cambios significativos en la FVC influirían en el funcionamiento glótico. Consideramos, por todo esto, que los TME y TMF son valores más representativos y útiles en los protocolos de calidad de voz, que un parámetro puramente pulmonar como la FVC.

#### ■ **ASOCIACIONES DE LOS PARÁMETROS ACÚSTICOS CON EL ESTADÍO TUMORAL Y COMORBILIDADES COMO LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA (EPOC) Y EL REFLUJO FARINGOLARÍNGEO (RFL).**

Es de resaltar la escasa significación que presentaron, en los modelos de regresión, las variables independientes de estadio tumoral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la presencia de reflujo faringolaríngeo (RFL), con todos los parámetros acústicos comentados hasta ahora.

Al comparar los pacientes en estadio T1 y T2, se constató cómo no existía una relación lineal entre la carga tumoral y el deterioro de la voz. Era previsible que un tumor menos voluminoso (estadio T1) causara menores cambios en la corriente de aire que fluye a través de la glotis, que un tumor más avanzado (estadio T2). Este último debería impedir en mayor medida la aproximación de las cuerdas vocales, causando más escapes de aire y una mayor aperiodicidad vibratoria<sup>83</sup>.

Adams<sup>84</sup>, en un estudio similar al nuestro (n=15 pacientes), atribuyó esta falta de relación entre el estadio tumoral y la calidad de la voz, al hecho de que disfonías severas en pacientes con enfermedad inicial, podían estar en relación con patologías vocales previas, no subsidiarias de mejorar con el tratamiento radioterápico, incluso que podían empeorar, siendo esto la causa de que algunos pacientes con T1 presentaran un grado de disfonía superior a los T2, y que además fueran los que presentaran una mejoría menos evidente después de un año de

seguimiento, a pesar de haber desaparecido la lesión orgánica de la cuerda vocal. A una conclusión similar llegó Wagmare<sup>83</sup>, quién comprobó cómo los pacientes con tumores T2 tenían una intensidad, durante la voz hablada, más baja que aquellos con tumores T1 y controles, previamente al tratamiento, no manteniéndose esta diferencia a lo largo del seguimiento. Este autor consideró que, la regresión de la enfermedad, después de la radioterapia en los T2, dió como resultado una mayor mejoría en este grupo, y la diferencia, al final del protocolo, ya no fue tan marcada.

Por otro lado, a pesar de que entre los antecedentes de los pacientes aparecía una alta incidencia de patología que pudiera condicionar RFL (hernia de hiato, tratamiento con fármacos gastroerosivos, consumo de alcohol, etc.) estas variables tampoco influyeron en los resultados de la calidad de voz.

El reflujo faringolaríngeo causa edema de la mucosa laríngea, acúmulo de moco espeso en la parte posterior de la laringe, mecanismos de compensación (como la hiperaducción glótica en el tercio posterior), carraspeo y tos, que conducen a un aumento de la fatiga de la función laríngea y patrones irregulares de fonación.

Una función pulmonar alterada limita el volumen de aire que está disponible para la fonación o perturba la espiración, causando, igualmente, un detrimento de la calidad de la voz<sup>16,20,24</sup>.

Estos resultados pudieran estar en relación a la sistemática seguida para homogeneizar la muestra. Así, todos los pacientes que presentaron factores de riesgo de RFL estaban en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones con o sin procinéticos, por su médico de familia o digestivo, por lo que las manifestaciones típicas del reflujo faringolaríngeo (reflujo en posición ortostática y de predominio diurno), estaban controladas con esos fármacos. Igualmente, los pacientes en estadios de EPOC  $\geq 1$ , estaban en tratamiento por el Servicio de Neumología, por lo que concluimos que, en nuestra muestra, un buen control clínico-farmacológico de estas patologías minimizó el impacto negativo de estos agentes sobre la calidad de voz.

### 5.3 EXPLORACIÓN ENDOSCÓPICA LARÍNGEA. LESIONES MACROSCÓPICAS. EDEMA, HIPERMIA E IRREGULARIDAD.

El diagnóstico y seguimiento del patrón vibratorio se realizó mediante el protocolo propuesto por Biever y Bless<sup>113</sup>. Los resultados de estas exploraciones fueron desestimadas, al no ser suficientemente eficientes, para los fines de este estudio, por dos motivos: (1) la falta de homogeneidad de los exámenes, debido a la variabilidad de la tolerancia de la prueba por reflejos nauseosos; y (2) la aperiodicidad de las muestras, que hacían que los destellos estroboscópicos fueran al azar, impidiendo que se formara, en muchos casos, una imagen continua, al no poderse capturar los segmentos secuenciales de los ciclos analizados.

Por tanto, se decidió utilizar cada una de las grabaciones para describir las imágenes endoscópicas previas al tratamiento y durante el seguimiento (si presentaban o no lesiones macroscópicas evidentes, presencia de hiperemia, edema o fibrosis de la/s cuerda/s vocal/es), así como para registrar la ausencia de enfermedad o la persistencia/recidiva tumoral.

Los hallazgos endoscópicos de las evaluaciones en las distintas fases del protocolo, coinciden con los publicados en otras series<sup>98,99,118</sup>. La fibrosis inicial, asociada a la presencia macroscópica de una lesión infiltrante de la cuerda vocal, fue sustituida a los tres y seis meses por una reacción aguda, de edema e hiperemia mucosa, disminuyendo progresivamente en las evaluaciones posteriores, pero sin llegar a normalizarse a los 12 meses de seguimiento.

El mantenimiento de estos cambios histológicos en la mucosa laríngea un año después de ser tratada con radioterapia, fue estudiado por Hocervar-Boltezar<sup>89</sup>. Comprobó cómo el moco producido en las glándulas de los pliegues ventriculares y en la subglotis cubre los pliegues vocales como una película delgada, y favorece que las cuerdas puedan deslizarse, al ponerse en contacto, durante el proceso de vibración. Observó que después de la irradiación de la laringe, disminuía la relación media de las células glandulares serosas / mucosa, y los acinos glandulares eran reemplazados por tejido fibroso<sup>89</sup>. Esto probablemente conlleve que se produzcan mayores resistencias mecánicas en el borde libre de la cuerda vocal, y por lo tanto puede ser uno de los mecanismos que favorezcan que se perpetúe el edema glótico, después del tratamiento radioterápico.

Dedivitis<sup>118</sup> describió la presencia de edema laríngeo desde el primero hasta quince meses después de recibir el tratamiento radioterápico, encontrando ligero edema aritenoides y presencia de teleangiectasia en la mucosa cordal, incluso dos años después. Entre el primero y el tercer mes de la conclusión del tratamiento,

encontró recuperación del patrón vibratorio y un cierre glótico progresivamente más efectivo, identificando una onda mucosa completa a partir del sexto mes.

Por otro lado, como comentamos en el apartado de parámetros acústicos, los análisis de regresión múltiple mostraron que las variables relacionadas con la descripción endoscópica fueron las que tuvieron mayor peso sobre el valor medio de AVQI, y las dimensiones B y S de la escala GIRBS.

En nuestro estudio pudimos comprobar que la desaparición de la irregularidad y fibrosis de la cuerda vocal, que se verificó a los tres meses, estaba relacionada con una puntuación del índice AVQI más favorable y con una disminución de la tensión laríngea.

El edema fue más intenso que la hiperemia, y se mantuvo durante más tiempo (hasta las revisiones de los seis meses), siendo este parámetro el que presentó mayor asociación, con los parámetros perceptuales B y S.

## 5.4 CALIDAD DE VIDA: VHI (VOICE HANDICAP INDEX)

En el capítulo de los resultados descriptivos de los cuestionarios de incapacidad vocal se describió como los pacientes hicieron una significativa mejor valoración de su propia voz, entre las evaluaciones pre-tratamiento y la de los tres meses después. Esto es, consideraron que había mejorado su calidad de vida en relación a una mejora de la calidad vocal, al igual que ocurriera con la mayoría de los resultados acústicos, obtenidos de forma objetiva mediante el análisis perceptual y digital. Sin embargo, esta correlación no se mantuvo a partir del tercer mes. Mientras los parámetros acústicos seguían la evolución característica ya comentada (mejoraron a los tres meses, empeoraron a los seis y volvieron a mejorar a los doce meses), los pacientes siguieron puntuando, cada vez más favorablemente, los cuestionarios, en las distintas fases del protocolo.

Adams<sup>84</sup> encontró una correlación modesta entre el VHI y los parámetros perceptuales al inicio del estudio ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,01$ ), pero esta correlación fue muy baja a los 12 meses ( $r = 0,15$ ,  $p = 0,67$ ). Hocervar-Boltezar<sup>89</sup> tampoco encontró correlación entre el análisis perceptual y las puntuaciones de los test de calidad de vida, a partir del tercer mes de seguimiento. En su estudio, los foniatras puntuaron como voces normales solo el 5,3% de los pacientes, mientras que los resultados de los test de calidad mostraban una mejoría progresiva en las calificaciones que hacían en cada una de las revisiones.

Estamos de acuerdo con estos dos autores en la justificación que hacen de los hallazgos. La evaluación perceptual se realiza por expertos en voz, de forma imparcial y cegada, de modo que no está condicionada por la evolución del proceso oncológico, ni por el momento en el que se realiza la exploración. Sin embargo, el VHI refleja la opinión del paciente en ese punto específico del tiempo, donde él conoce el tiempo transcurrido desde que se trató su tumor. Pensamos que esta mejora progresiva de la puntuación del VHI, a pesar de que a los seis meses las medias de los parámetros acústicos fueron peores que en la exploración previa, podrían deberse a dos circunstancias: (1) ser un reflejo de las expectativas que tiene el paciente de mejorar, más que una diferencia en la calidad de la voz, y (2) el paciente utiliza como criterio para puntuar los cuestionarios el uso de la voz en su vida diaria, y no los cambios que se producen en la cualidad de la misma<sup>84,89</sup>.

Entre las distintas subescalas, fue la parte física la que tuvo más peso en el valor total del VHI de nuestros pacientes, a lo largo de todo el seguimiento. Dentro de los ítems a los que le dieron un mayor valor, se encontraron: "noto perder aire cuando hablo", "me esfuerzo mucho para hablar" y "mi voz empeora por la tarde".

En el estudio publicado por Hocervar-Boltezar<sup>89</sup>, el 53,3% de los pacientes se sentían cansados después de un discurso prolongado, y casi el 18,7% no podían hablar en voz alta o gritar.

Estos hallazgos son coherentes con lo expuesto hasta el momento. En los modelos de regresión que exponíamos en el capítulo de resultados, veíamos como el VHI representaba un alto peso en la explicación de los regresandos AVQI, B y S, en los momentos pretratamiento y a los tres meses de seguimiento.

De este modo, los parámetros perceptuales B y S, estarían en relación con los ítems que más puntuaron los pacientes: el parámetro B con “noto perder aire cuando hablo”, y el S con “me esfuerzo mucho para hablar.

La localización tumoral presentó tendencia a la asociación ( $p= 0,070$ ) con el valor global del VHI. La puntuación media que dieron los pacientes diagnosticados en estadios más tempranos (T1) presentaba una diferencia de hasta 12,81 puntos menos, con respecto a la que dieron los diagnosticados en estadios más avanzados (T2). Esta diferencia solo presentó tendencia a la asociación en la exploración inicial. En las evaluaciones realizadas en las siguientes fases del protocolo, ni la localización ni el estadio tumoral guardaron correlación con la puntuación del VHI. En este aspecto, otros autores como Adams<sup>84</sup>, no obtuvieron los mismos resultados. Compararon las medias ajustadas del VHI en los (T1a) con respecto a los (T1b o T2) al inicio del estudio y 24 meses después. No encontraron diferencias para el subgrupo de tumores iniciales, pero sí (siendo estas diferencias significativas desde el punto de vista estadístico) para las localizaciones más extensas, esto es, los pacientes con enfermedad más avanzada, podrían experimentar cambios más relevantes en su calidad de vida, que aquellos que habían sido diagnosticados en estadios más precoces.

## 5.5 TOXICIDAD ASOCIADA A LA RADIOTERAPIA

Nuestra estadística está referida a los síntomas de toxicidad que presentaron los pacientes en las distintas fases del protocolo, a partir del tercer mes de recibir el tratamiento radioterápico. Los datos de toxicidad se aceptaron si estaban presentes en el momento de la visita, independientemente de la clínica que hubiesen presentado durante el tratamiento, o en el periodo inmediatamente anterior, esto es, se consideró la sintomatología que presentó el paciente en las visitas que hizo a los tres, seis y doce meses de haber finalizado el tratamiento, y no en los periodos transcurridos entre ellas.

Esta sistemática es una herramienta muy eficaz para recopilar los síntomas de toxicidad tardía (que son los que aparecen a partir de los noventa días), y para evitar sesgos de registro de síntomas que aparecieron semanas anteriores a la exploración (el paciente puede distorsionar la gravedad de los mismos por el tiempo transcurrido), pero impide conocer la toxicidad real que se produjo, de forma aguda, durante o en el periodo inmediato después del tratamiento (antes del tercer mes).

La toxicidad asociada a la radioterapia presentó un impacto relativamente bajo en los pacientes de la muestra. Solo dos, de los 23 pacientes del estudio, abandonaron por toxicidad aguda. El primer caso, después de 13 sesiones de radioterapia, por mucositis intensa que condicionó disfagia y disnea grado III; y el segundo, a los seis meses, por disfagia grado II y disnea grado III. Ambos presentaban mal estado general y decidieron, voluntariamente, su salida del protocolo. El resto de la muestra (91,30 %; n= 21) no alcanzaron en ningún momento del seguimiento, valores por encima de la unidad para las variables de toxicidad aguda (xerostomía, hipotiroidismo, disnea, disfagia y dermatitis), esto es, los síntomas fueron leves y controlables con tratamiento médico habitual.

De las cuatro variables clínicas, fue la disfagia la más referida por los pacientes, con su valor máximo a los tres meses de recibir el tratamiento (valor absoluto: 0,71).

En un reciente estudio publicado en 2015 por Yu Jin<sup>102</sup>, en el que analizó de forma retrospectiva la toxicidad asociada al tratamiento radioterápico de 222 cánceres glóticos, las complicaciones más graves que se registraron fueron disfagia y disfonía grados 1-2, según la clasificación internacional de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)<sup>108</sup>. No hubo grado 3, o mayor

toxicidad crónica, para ninguno de los otros síntomas. La mayoría de los cambios inflamatorios que aparecieron en la glotis fueron leves y asintomáticos. Solo 15, de los 222 pacientes, presentaron signos inflamatorios residuales en los exámenes laringoscópicos realizados entre los seis y los doce meses después de finalizar la radioterapia.

En base a lo expuesto, podemos concluir que, en este estudio, la toxicidad tardía representó un mínimo impacto en la morbilidad durante el seguimiento desde el tercer al doceavo mes después de la radioterapia, existiendo una laguna de información de la toxicidad aguda producida durante o en los primeros tres meses de recibir el tratamiento radioterápico.

El modelo de regresión y la prueba de ANOVA que se realizaron en la exploración de los tres meses, mostraron que era el consumo de alcohol la variable que mayor peso representaba sobre el valor de la toxicidad. En nuestra serie, los pacientes que refirieron un consumo de alcohol en la fase inicial nulo o reducido (<39 gr/día; n=13), presentaron una menor toxicidad que aquellos que eran consumidores habituales (entre 40-80 gr/día; n=10). De este último grupo ningún sujeto redujo ni suspendió el consumo de alcohol durante los doce meses de seguimiento del protocolo.

Esta diferencia resultó significativa ( $t(19) = -6,682; p = 0,000$ ), siendo, por tanto, el mantenimiento del hábito enólico altamente nocivo y condicionante de la toxicidad de nuestra muestra, durante el tratamiento radioterápico.

Los estudios publicados al respecto por Schüller<sup>119</sup> y Howie<sup>70</sup>, abogan por atribuir al alcohol un efecto de aumento de la permeabilidad de la mucosa. Así, el alcohol en contacto con la mucosa oral sería capaz de producir una alteración en su morfología, que supone un incremento en la susceptibilidad de dicho tejido frente a los agentes externos. Dicho incremento se explica por el efecto disolvente del etanol, capaz de eliminar el contenido lipídico, derivado de la membrana que rodea los gránulos del estrato espinoso del epitelio de la barrera que presenta la cavidad oral. Sin embargo, para otros autores como Trigkas<sup>71</sup>, el aumento de la permeabilidad se debería a un reordenamiento de los elementos constituyentes de la membrana celular.

El 47,8 % de los pacientes eran fumadores, y de éstos las dos terceras partes continuaron fumando durante el tratamiento y en los doce meses siguientes de seguimiento. Sin embargo, el hábito de "seguir fumando" no tuvo significación en la toxicidad de la muestra. Diversos autores<sup>54,55,76</sup> estudiaron el impacto del

mantenimiento del hábito tabáquico durante el tratamiento en los efectos secundarios a corto y medio plazo de la radioterapia. Los tres autores coincidieron en un aumento de la toxicidad en aquellos pacientes que continuaron fumando durante la terapia. Este efecto lo atribuyen al teórico mecanismo biológico en el que el aumento de las concentraciones de carboxihemoglobina en la sangre, causa un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina-oxígeno, pudiendo producir hipoxia tisular relativa, influyendo en los efectos dependientes del oxígeno en la radiación. Waghmare<sup>83</sup> y Agarwal<sup>91</sup> describieron la presencia de edema añadido de las cuerdas vocales, en los pacientes que continuaron fumando durante el seguimiento.

Las cifras de la hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH) fueron elevándose de forma progresiva desde los tres a los seis meses de la radioterapia, empezando a normalizarse, discretamente, a partir de los 12 meses. Este aumento de la TSH no tuvo repercusión clínica de hipotiroidismo en ninguno de los pacientes del estudio.

La incidencia de hipotiroidismo, como consecuencia del tratamiento con radioterapia en tumores de laringe, no ha sido claramente establecida. Estudios previos muestran que del 6-47% de los sujetos que reciben radioterapia como único tratamiento, presentan hipofunción tiroidea<sup>104,105</sup>. Mercado<sup>104</sup> analizó la incidencia estimada de hipotiroidismo, y concluyó que los porcentajes fueron del 48% y 67% a los 5 y 8 años, respectivamente. Ferrer<sup>105</sup> realizó un análisis retrospectivo de 194 pacientes tratados con radioterapia por cáncer de cabeza y cuello, determinando tirotrópica (TSH) y la tiroxina (T4) libre a los 3, 6 y 12 meses después de la radioterapia, y anualmente durante el seguimiento. Del total de los pacientes, 56 presentaron elevación de la TSH (39 pacientes subclínicamente, y 17 de forma clínica), el tiempo medio para el diagnóstico fue de  $3,0 \pm 1,8$  años (aumento subclínico:  $2,6 \pm 1,5$  años; clínico:  $4 \pm 1,9$  años;  $p < 0,05$ ), por lo que 80% de los pacientes fueron diagnosticados entre el segundo y el sexto año desde la radioterapia.

Atendiendo a los resultados obtenidos por otros autores, entendemos que nuestros hallazgos están en relación al corto periodo de seguimiento. El hipotiroidismo clínico se desarrolla más tardíamente, probablemente, como consecuencia del efecto progresivo y lento de la radiación sobre la glándula. Por tanto, consideramos que los esquemas de cribado para la detección clínica de hipotiroidismo, deben incluir la determinación de TSH al menos una vez al año, durante los 10 años siguientes al tratamiento con radioterapia.

Actualmente, son muchos los estudios<sup>54,66,72,87,99</sup> que intentan determinar la eficiencia de nuevas técnicas, como la terapia por modulación de intensidad (IMRT), para disminuir la toxicidad del tratamiento radioterápico, frente a las técnicas convencionales como la conformada en 3D.

El volumen tumoral y el blanco de los pacientes de la muestra se determinaron mediante técnica conformada en 3D. La IMRT Utiliza intensidades de haces de radiación no uniformes, con el fin de lograr una distribución de dosis más precisa en el tumor, y una mayor protección de los órganos sanos.

Osman<sup>66</sup>, Browman<sup>54</sup>, Tong<sup>87</sup> y Nur<sup>99</sup> han notificado perfiles de toxicidad más favorables con esta técnica, al existir una menor irradiación en la interfase superficie de la piel y el aire del tejido sano. Sin embargo, hemos comprobado cómo los efectos nocivos de la radioterapia en el cáncer glótico temprano son mínimos (<2 %), y aunque la preservación de los órganos en riesgo (cuerda vocal contralateral, aritenoides, músculos de la deglución, las arterias carótidas, la glándula tiroides y la médula espinal) es la principal ventaja de la técnica, la laringe presenta movimientos de hasta dos centímetros durante la deglución, que dificultan la distribución normal de los haces de irradiación en campos tan pequeños como los diseñados en la IMRT<sup>66,87</sup>. Por tanto, consideramos que con un buen control local de la sintomatología, la radioterapia convencional se muestra como una opción igualmente válida que la IMRT, precisando de mayor número de estudios comparativos en los que se analicen los costes y los beneficios reales que aportan su aplicación en el cáncer glótico inicial.

## 5.6 RESULTADOS ONCOLÓGICOS

Los pacientes de nuestra cohorte (n=23) fueron incluidos en el protocolo durante el periodo comprendido entre octubre de 2012 y febrero de 2014, con un rango de seguimiento de 14-28 meses. La tasa de recidiva global fue del 21,7 % (n=5). El control local fue del 82,35 % para el estadio T1 y del 66,66 % para los T2.

Estos resultados preliminares están ligeramente por debajo de los publicados en la literatura. Estudios multicéntricos como los realizados por Mendenhall<sup>74</sup>, Franchin<sup>76</sup> o Chera<sup>79</sup>, con amplias series (519, 410 y 535 pacientes, respectivamente), arrojan unas tasas de control local (TCL) a los cinco años del 94-83% para los T1 y del 80-65 % para los T2. Otros autores, con series más pequeñas, como Harada<sup>80</sup>, Miao-Fen<sup>81</sup> y Khan<sup>86</sup> obtienen unos resultados similares: TCL a los cinco años de 94-83% para los T1 y del 87-65 % para los T2 (tabla 1).

Los cinco casos que recidivaron (tres casos en estadio T1 y dos en estadio T2), presentaron progresión locoregional de la enfermedad, y no se detectaron adenopatías sugerentes de infiltración metastásica en la tomografía con contraste (TAC) en el momento del diagnóstico. Los estadios T1 recidivaron en la misma cuerda en la que presentaban el tumor inicial. Los estadios T2, ambos con limitación de la motilidad cordal por tamaño tumoral e invasión del ventrículo laríngeo, rompieron la barrera del espacio paraglótico. Las recidivas fueron detectadas a los tres meses (n=1), seis (n=1), doce (n=1), catorce (n=1) y veintiséis meses (n=1).

Este comportamiento fue comparable al de las series revisadas<sup>74,76,79,80,81,86</sup>; las tasas de aparición de adenopatías variaron entre el 0,4-4,4%, y la mediana del momento de aparición de la recidiva fue de 7-13 meses (tabla 49).

Yu Jin<sup>102</sup> justifica el fracaso del tratamiento y la consecuente persistencia tumoral, a la infravaloración inicial de la lesión. El diagnóstico del comportamiento tumoral se establece a través del estudio anatomopatológico de las muestras de biopsias. Algunos casos, considerados T1s, incluso con exploraciones macroscópicas en la que se describen lesiones más voluminosas, pueden realmente corresponder a tumores infiltrantes, que han pasado inadvertidos porque la toma de la muestra se realizó de una zona anexa a los focos de infiltración. Esta disparidad entre el informe clínico y el informe anatomopatológico ha sido observado también por Smees<sup>62</sup>.

Zanolli<sup>60</sup> estima que otro elemento a considerar es la subetapificación en los T2. Éstos se califican en función de la descripción endoscópica y de los hallazgos de

las pruebas de imagen. En el caso de los T2 que se tratan quirúrgicamente, la invasión del espacio paraglótico queda claramente determinado en el estudio anatomopatológico de la pieza (re-etapificándose a T3), sin embargo, en los pacientes que son irradiados, las limitaciones de la especificidad de la tomografía computerizada (TC) para describir la invasión de esta área, puede conllevar el tomar una actitud conservadora en tumores que no presentan unos resultados tan optimistas con la radioterapia. Así, vemos como los estadíos T2, al dividirlos en T2a (extensión de la cuerda), y T2b (movimiento cordal restringido), presentan una diferencia en el control local entre el 65-80 %, en la bibliografía consultada al respecto<sup>62,74,76,79-81,86</sup>. La restricción del movimiento cordal y la participación ventricular, puede tener un profundo impacto en el aumento de fracaso local. Smee<sup>62</sup>, encontró en los carcinomas T2 con el movimiento cordal restringido, pero sin afectación del ventrículo, tasas de control local cercanas a las de los pacientes con T1. Por lo tanto, T2b (según lo señalado por la UICC / AJCC) no necesariamente denotan un mal control local con radioterapia. En contraste, los pacientes con T2b y participación ventricular (localización de los dos casos en estadio T2 que recidivaron en nuestra muestra), podrían ser considerados para tratamiento quirúrgico o, como mínimo, para radioterapia a alta dosis.

Tras evaluación de la exploración endoscópica y los resultados de la TC en el Comité Oncológico de Cabeza y Cuello, cuatro de los cinco pacientes (80 %) fueron tratados con cirugía de rescate, mediante laringectomía total, y solo en uno de los pacientes (20 %) se pudo realizar cordectomía tipo V, ampliada a comisura anterior y subglotis. En este aspecto, los datos publicados fueron muy variables, probablemente, en relación al carácter retrospectivo de los mismos, el que se traten de estudios multicéntricos (con distintos protocolos de actuación), y a la experiencia de los equipos quirúrgicos (*tabla 50*).

| AUTOR                             | CASOS | TASAS CONTROL LOCAL 5 AÑOS         | METASTASIS ADENOPATÍAS CERVICALES | TÉCNICA RESCATE QUIRÚRGICA  | PRESERV. LARÍNGEA                   |
|-----------------------------------|-------|------------------------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>Mendenhall WM<sup>74</sup></b> | 519   | 94% T1a 93% T1b<br>80% T2a 72% T2b | 3,9 %                             | Mayoría LT. No especifica datos                                     | 95% T1 82%<br>T2A 76% T2B           |
| <b>Franchin G<sup>76</sup></b>    | 410   | 90 % T1<br>78 % T2                 | 0,4 %                             | LT=38,2%<br>LPC=55,3 %<br>Otros=6,5 %                               | 95,6 %                              |
| <b>Chera BS<sup>79</sup></b>      | 535   | 94%T1a 93% T1b<br>80%T2a 70%T2b    | 4 %                               | Mayoría LT. No especifica datos                                     | T1A 95% 94%<br>T1B 81%T2A<br>74%T2B |
| <b>Khan A<sup>86</sup></b>        | 141   | 94% T1a 83% T1b<br>87% T2a 65% T2b | 2,1 %                             | LT=40%<br>LPC=20 %<br>CL=30 %<br>Otros=10 %                         | 94,3 %                              |
| <b>Harada Hm<sup>105</sup></b>    | 115   | 92% T1a 83% T1b<br>86% in T2.      | -----                             | LT=0%<br>LPC=75 %<br>CL=25 %  | 100%                                |
| <b>Miao-Fen C<sup>103</sup></b>   | 134   | 88% T1<br>67% T2                   | 4,4 %                             | LT=81,4%<br>Ningún tto por<br>MEG o<br>rechazo=11,1<br>QT+ RT= 7,4% | 77 %                                |

**Tabla 50. Revisión de tasas de control local a los cinco años (TCL), incidencia de metástasis ganglionares cervicales, técnicas de rescate tras fallo de la radioterapia y tasas de preservación laríngea a los cinco años.**

**LT= laringectomía total. LPC= laringectomía parcial conservadora. CL= cordectomía láser. QT= quimioterapia. RT= radioterapia. MEG= mal estado general. Tto= tratamiento.**

En nuestra experiencia, consideramos que la cirugía endoscópica consigue un rescate quirúrgico efectivo en una proporción puntual de pacientes, tras el fracaso local de la radioterapia, lo que mejora la tasa final de control local y la posibilidad de mantenimiento de la función laríngea. La dificultad de definir la extensión tumoral en el tejido irradiado, y la posible aparición de problemas en la cicatrización, conllevan que este tipo de cirugía deba reservarse para casos seleccionados.

El diseño prospectivo de nuestro análisis, nos impide extrapolar, en el momento actual, estos datos al global de esta población. Solo representan los resultados preliminares oncológicos de un estudio piloto en un tiempo específico de seguimiento. Nuestro reto es aumentar, progresivamente, el número de pacientes y el rango de seguimiento, para poder aportar, próximamente, resultados con mayor potencia estadística.

En los análisis uni y multivariantes de este estudio, ninguna de las variables analizadas se mostraron como predictoras independientes de la posibilidad de control local con radioterapia, salvo una tendencia a la significación en los valores del VHI (en todas las subescalas) y la sensación auditiva de ruidos aperiódicos (R) y de inestabilidad (I), en la evaluación perceptual.

En otras palabras, se comprobó cómo las medias de las puntuaciones que dieron los pacientes que recidivaron en los cuestionarios de calidad de vida, en la evaluación previa al diagnóstico de recidiva, eran muy superiores a las registradas por los pacientes que respondieron al tratamiento. Se constataron diferencias entre los valores promedios muestrales de las puntuaciones globales del VHI de ambos grupos, de hasta treinta puntos (en la evaluación inicial, la diferencia fue de 25,69 puntos; a los tres meses, de 30,94 puntos; a los doce meses, de 30,5 puntos). Dentro de las subescalas, fue la física la que tuvo mayor peso en el valor total del VHI, siendo, como comentábamos anteriormente, los ítems "noto perder aire cuando hablo", "me esfuerzo mucho para hablar" y "mi voz empeora por la tarde" los ítems más puntuados por los pacientes. Estos resultados podrían estar apuntando una sensibilidad del VHI en la predicción de la recidiva, detectando el paciente la no normalización del uso de la voz en su vida diaria (continuaba presentando ruidos aperiódicos, aumento de la tensión fonatoria, y fatiga vocal), incluso, cuando en la exploración endoscópica, los hallazgos no eran aún sospechosos de persistencia tumoral.

Por otro lado, el grupo de los pacientes que no respondieron al tratamiento, se caracterizaron por presentar valores perceptuales de inestabilidad (I) y ruido aperiódico (R) por encima de la media.

La media del valor de R, en los pacientes que se curaron, fue de 0,61 (rango de valores 0-3) en la exploración inicial, y después de doce meses de haber recibido el tratamiento, fueron calificados con un valor medio de 1,38. Sin embargo, los pacientes que no tuvieron respuesta a la radioterapia, presentaron desde el inicio una media de valor de  $R = 2,4$ , que se estableció en un valor máximo de  $R = 3$  al final del protocolo.

La persistencia de la lesión tumoral e infiltrante en la cuerda vocal, podría ser la causa de que se generaran movimientos aperiódicos y pulsos glóticos irregulares más evidentes en los pacientes que no han respondido a la radioterapia. Así, una percepción mantenida de rugosidad o voz áspera (valor perceptual de  $R \geq 2$ ), de forma mantenida durante todas las revisiones realizadas en el primer año

posteriores a la radioterapia, podría ser un indicio de persistencia o recidiva tumoral.

Igualmente, la inestabilidad era máxima en los archivos de voz de los pacientes que recidivaron, y no llegaron a normalizarse, incluso, en los casos que se detectaron a los doce meses del seguimiento.

Estos hallazgos, aunque no fueron significativos (dado el escaso número de pacientes con recidiva), podían relacionarse con los encontrados en la serie de Franchin<sup>76</sup> (n=410), en los que la presencia de disfonía persistente durante el primer año después de recibir el tratamiento radioterápico, resultó ser una de las variables con significación en el pronóstico global.

Sin embargo, el limitado número de pacientes, junto al hecho de que las diferencias entre los valores de las variables entre los dos subgrupos (curados y que han recidivado) son pequeñas, hacen que la potencia de los contrastes de hipótesis se reduzca, por lo que la capacidad para detectar diferencias significativas en los análisis uni y multivariantes es mínima.



## **CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

La radioterapia radical exclusiva, en los tumores glóticos iniciales, condiciona cambios variables en los registros acústicos de la voz, la autopercepción de la calidad de la misma, y en los resultados oncológicos finales, durante los doce meses posteriores a la finalización del tratamiento.

El conjunto de **variables acústicas** que se estudiaron para la evaluación de la calidad de la voz (dimensiones de la escala perceptual GIRBS, intensidad durante el habla conversacional, índice acústico de calidad de voz "Acoustic Voice Quality Index" (AVQI), siguieron una evolución similar en el tiempo: los promedios muestrales mostraron una mejora a los tres meses, se obtuvo una peor valoración media a los seis meses y volvieron a mejorar a los doce meses, alcanzando para todas las variables un valor mejor que el inicial, con excepción de la percepción auditiva de ruido, que se mantuvo por encima de la calificación pre-tratamiento, al final del protocolo.

En el análisis estadístico, los cambios que presentaron los parámetros acústicos perceptuales B y S, y los digitales AVQI y F0, a lo largo de los doce meses del protocolo, fueron significativos. Esto es, en las cuatro fases en las que se exploró el paciente (fase 0 o inicial, fase tres meses, fase seis meses y fase doce meses) estos cuatro parámetros experimentaron, *de forma significativa*, las variaciones anteriormente comentadas. Cuando se compararon los valores iniciales (fase 0) con los finales (fase 12 meses), los cambios fueron mínimos y no resultaron significativos. Por lo tanto, a raíz de los resultados, concluimos que probablemente, los cambios más relevantes se producen en el periodo analizado en esta investigación: desde el momento previo a recibir el tratamiento radioterápico, hasta los doce meses posteriores a la finalización del mismo.

Es por ello que consideramos que la rehabilitación logopédica debe realizarse de forma temprana, a partir del tercer mes de finalizar el tratamiento radioterápico. En este momento evolutivo, la fibrosis e irregularidad de la cuerda por la infiltración tumoral desaparecen de la glotis, pero aparecen fenómenos reactivos como el edema y la hiperemia, que conllevan escapes aéreos y aumento de la tensión fonatoria que se prolongarán, sin reeducación vocal, hasta un periodo mínimo de doce meses. Además, permitiría una mejor periodicidad vibratoria y, por tanto, una disminución del ruido de la señal, que es el componente que se mantiene como hemos visto a más largo plazo.

El índice AVQI se mostró una correlación fuerte ( $r= 0,615$ ;  $p= 0,004$ ) con el valor perceptual de grado general de disfonía (G), alta asociación, en los modelos de regresión, con las lesiones que se describieron en la exploración endoscópica y con las puntuaciones que dieron los pacientes a los cuestionarios de calidad de vida, en relación a la calidad de voz (VHI), y una relación significativa con la edad del paciente ( $p=0,05$ ).

Por tanto, en nuestra muestra, el índice AVQI se ha mostrado como una herramienta objetiva en la evaluación de la evolución de la disfonía del paciente con cáncer glótico tratado con radioterapia, proporcionando una medida eficaz de comunicación con logopedas y foniatras durante el seguimiento de la rehabilitación logopédica, además podría ofrecer una salida numérica para los informes médicos periciales, cada vez más demandados por los Servicios de Inspección Médica.

La ausencia de bibliografía sobre la aplicación de este índice en los pacientes oncológicos, nos impide comparar nuestros resultados con otros autores. A pesar del limitado número de casos de nuestra serie, estas conclusiones preliminares podrían servir de referencia para posteriores estudios, en los que se aumentara el tamaño de la muestra, bien en nuestra área sanitaria, o en proyectos de investigaciones multicéntricas.

Los cambios que presentaron los parámetros acústicos, que hemos venido comentando hasta ahora, a lo largo del protocolo, fueron identificados por los sujetos. Las puntuaciones que dieron los pacientes a los **cuestionarios de calidad de vida en relación a la voz (VHI)** en las distintas fases del protocolo, variaron de forma significativa ( $p\leq 0,05$ ). La subescala física fue la que más peso tuvo sobre el valor total del VHI. Los ítems que más puntuaron los pacientes en esta subescala fueron los relacionados con los parámetros perceptuales B y S; así, el ítem "noto perder aire cuando hablo", con la B y "me esfuerzo mucho para hablar", con la S.

Resultó discordante la puntuación más favorable que dieron los pacientes al cuestionario VHI a los seis meses de seguimiento, cuando habían empeorado los promedios de todos los parámetros acústicos. Estos resultados podrían ser un reflejo de las expectativas que tiene el paciente de mejorar, y de que utiliza como criterio de autoevaluación el uso de la voz en su vida diaria y no los cambios que se producen en la cualidad de la misma. De este modo, los cuestionarios de calidad de vida nos permiten conocer la percepción que tiene el paciente de la gravedad de su disfonía, siendo unos instrumentos necesarios en el seguimiento del paciente con cáncer glótico al permitir establecer el nivel de discapacidad inicial en función de las necesidades de uso vocal en su vida diaria, contribuyendo al éxito del tratamiento logopédico.

Por otro lado, se comprobó cómo los promedios muestrales de los cuestionarios de calidad de vida de los pacientes que recidivaron, en *la evaluación previa al diagnóstico de recidiva*, eran muy superiores a los registrados por los pacientes que respondieron al tratamiento. Estos resultados sugieren una sensibilidad del VHI en la predicción de la recidiva; el paciente detectó la "no normalización del uso de la voz en su vida diaria" incluso cuando los hallazgos de la exploración endoscópica aún no eran sospechosos de recidiva tumoral.

**La toxicidad asociada a la radioterapia** presentó un impacto relativamente bajo en los pacientes de la muestra. De las cuatro variables clínicas, fue la disfagia la que más refirieron los pacientes. Ésta tuvo un valor máximo en la exploración que se realizó en la fase tres meses, manteniéndose hasta la revisión que se realizó en la fase seis meses. A partir de este momento, la clínica de disfagia se normalizó hasta hacerse prácticamente irrelevante en los siguientes meses del protocolo. Por ello, aunque los efectos yatrógenos del tratamiento se suelen hacer más evidentes e intensos en el primer mes después de la radioterapia (toxicidad aguda), éstos se prorrogaron en nuestra muestra, de forma sintomática, hasta los seis meses de haberla finalizado. Es importante detectar estos síntomas en la anamnesis y aplicar medidas de sostén, en los casos que lo precisen, para conseguir mantener una ingesta adecuada.

El nivel de consumo de alcohol fue la variable que mayor asociación presentó con el grado de toxicidad, no existiendo, por el contrario, en nuestra muestra, correlación alguna con el número de cigarrillos/día. Así, entre las recomendaciones de concienciación sobre hábitos tóxicos, debemos insistir, no solo en el abandono del hábito tabáquico, sino en disminuir el consumo de alcohol, ya que el aumento de la permeabilidad mucosa que provoca el etanol, podría estar en relación con el desarrollo de una mucositis más intensa.

La monitorización de la función tiroidea no mostró cambios significativos, ni se asoció a clínica de hipotiroidismo, en el primer año de seguimiento. La bibliografía que se revisó al respecto<sup>104,105</sup>, informó de unas tasas de hipotiroidismo clínico del 48%-67% a los 5 y 8 años, respectivamente. La escasa rentabilidad de la determinación de la hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH) en cada una de las fases de nuestra investigación, nos permite desaconsejar realizar análisis periódicos trimestrales de las cifras de TSH durante el primer año de seguimiento pero, a la luz de los resultados de otros investigadores<sup>104,105</sup>, creemos necesario incluir en los esquemas de revisiones la determinación de TSH al menos una vez al año, durante los 10 años siguientes al tratamiento con radioterapia.

**Las tasas de recidivas** preliminares, durante el periodo de seguimiento (rango 13-28 meses), fue del 21,7 % (n=5). El control local fue del 82,35 % para el estadio T1 y del 66,66 % para los T2. Éstos resultados fueron ligeramente inferiores a los revisados en la literatura<sup>74,76,79-81,86</sup>.

Cuatro, de los cinco pacientes (80 %), fueron tratados con cirugía de rescate, mediante laringectomía total, y solo en uno de los pacientes (20 %) se pudo realizar cordectomía tipo V, ampliada a comisura anterior y subglotis. Por tanto, a pesar de los resultados optimistas de la radioterapia en cáncer glótico inicial, los pacientes deben ser conocedores del comportamiento de estos tumores y de las posibilidades de rescate en el caso de persistencia o recidiva tumoral, ya que en la mayoría de los casos supondrá la pérdida de la función vocal.

En los análisis uni y multivariantes ninguna de las variables estudiadas se mostraron como predictoras independientes de la posibilidad de control local con radioterapia, salvo una tendencia a la significación de los promedios muestrales de los cuestionarios VHI, como se comentó anteriormente, y de la puntuación perceptual de ruidos aperiódicos (R) y de inestabilidad (I). Estos hallazgos, aunque no fueron significativos, podían relacionarse con los encontrados en amplias series<sup>76,80,86</sup>, en los que la presencia de disfonía persistente durante el primer año después de recibir el tratamiento radioterápico, resultó ser una de las variables con mayor significación en el pronóstico global.

*Las principales limitaciones de este estudio prospectivo multidimensional son: el reducido número de sujetos y el que las diferencias entre los valores de las variables estudiadas durante las distintas fases del protocolo son muy pequeñas. Por tanto, es muy posible que se estén pasando por alto conclusiones relevantes, al encontrarnos en un escenario donde muestra y efectos son pequeños.*

*Por tanto, proponemos la realización de un estudio multicéntrico, en el que se disponga de una muestra muestral suficiente para poder llegar a conclusiones con mayor potencia estadística, siguiendo un protocolo único de exploración de la voz, que utilice herramientas adecuadas a esta patología vocal concreta, y permita conocer cómo impacta en su calidad de vida.*



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# **ANEXOS**

## ANEXO A: BIBLIOGRAFÍA

1. Atkinson ME, McHanwell S, Tunstall R, Belafsky PC, Coffey M et al. *3D Anatomy for speech language pathology*. London, UK: Primal Pictures Ltd; 2010.
2. Testut L, Latarget A. *Anatomía humana*. Barcelona, ES: Ed Salvat; 1972.
3. Orts Llorca, F. *Anatomía humana*. Vol III.4a ed. Barcelona, ES: Ed Científico Médica; 1968.
4. Rodríguez S, Smith-Agreda JM. *Anatomía de los órganos del lenguaje, visión y audición*. Madrid, ES: Ed Panamericana; 2004.
5. Gosling JA, Harris PF, Humpherson JR, Whitmore I, Willan PLT. *Human Anatomy*. Vol II. 2a ed. Madrid: Ed Diorki; 1994.
6. Álvarez C, Llorente JL. *Tumores de la laringe*. En: Ortega del Álamo P, Suarez C. *Oncología de cabeza y cuello*. Barcelona, ES: Ed Ars Medica; 2002. 183-196.
7. Novo JJ, Videgaín J, Videgaín G, Aguirregaviria JI. *Tratamiento conservador del cáncer de laringe, ponencia oficial del XV congreso de la SVORL*. País Vasco, ES: Ed Universidad del País Vasco; 2001.
8. Avellaneda R, Aragonés JM. *Serie monográfica de pares craneales*. Vol 8. Barcelona, ES: Ed Laboratorios Almirall; 1998.
9. Tomita M, Matsuo K, Maehara N, Umezaki T, Shin T. *Measurements of oxygen pressure in the vocal fold during laryngeal nerve stimulation*. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114(3):308-12.
10. Kirchner JA, Carter D. *Intralaryngeal barriers to the spread of cancer*. *Acta Otolaryngol*.1987; 103(5-6):503-513.
11. Bagatella F, Bignardi L. *Behavior of cancer at the anterior commissure of the larynx*. *Laryngoscope* 1983; 93: 353-356.
12. Alvarez JJ, Alonso S. *Cáncer de laringe*. Ponencia oficial del XVI congreso nacional de la SEORL. Madrid, ES: Jarpyo editores; 1996.
13. Bermúdez de Alvear, RM. *Exploración clínica de los trastornos de la voz, el habla y la audición: pautas y protocolos asistenciales*. Archidona, ES: Ed Aljibe; 2003.
14. Hirano M. *Phonosurgery: basic and clinical investigations*. *Otologia Fukuska*. 1975; 21:239-42.
15. Aronson AE, Bless DM. *Clinical voice disorders*. 4a ed. New York, NY: Ed Thieme Medical Publishers; 2009.
16. Sapienza C, Hoffman-Ruddy B. *Voice disorders*. San Diego, CA: Plural Publishing; 2009.
17. Dejonckere P. *Théorie oscillo-impédantielle de la vibration des cordes vocales*. [Thèse d'Aggregation de l'Enseignement Supérieur]. Université Catholique de Louvaine. 1981.
18. Titze IR. *The human vocal cords. A mathematical model. Part I*. *Phonetica*. 1973; 28:129-70.
19. Titze IR, editor. *Vocal fold physiology*. *Frontiers in basic science*. San Diego (CA): Singular Publishing Group. 1993.
20. Casado J. *La evaluación clínica de la voz*. Málaga, ES: Ed Aljibe; 2002.
21. Bermudez de Alvear R, Martínez G, Pozuelo MJ. *Evaluación de la voz*. *Diagnóstico de la patología vocal*. En: Bermudez de Alvear R, Martínez G. *El paciente con problemas de voz. Aspectos clínicos y biopsicosociales, ponencia oficial del XXV congreso de la SORLA*. Málaga, ES: 2013. 39-90.
22. Titze IR. *Principles of voice production*. Iowa USA: Prentice Hall; 2000.
23. Comité técnico AEN/CTN 81. *Evaluación de la comunicación verbal (ISO 9921:2003)*. Madrid, ES: Ed AENOR; 2004.
24. Nuñez-Batalla F, Corte P, Señaris B, Llorente-Pendás JL, Górriz- Gil C, Suárez-Nieto C. *Adaptación y validación del índice de incapacidad vocal (VHI-30) y su versión abreviada (VHI-10) al español*. *Acta Otorrinolaringol Esp*.2007; 58 (9):386-92.

25. Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, Cornut G, Crevier-Buchman L, et al. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS). *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001; 258(2):77-82.
26. American Speech-Language-Hearing Association. *Central auditory processing disorders*. 2005.
27. Dejonckere PH, Remacle M, Fresnel-Elbaz, et al. Reliability and clinical relevance of perceptual evaluation of pathological voice. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1998; 119, 247-248.
28. Oates J. 56 Auditory-perceptual evaluation of disordered voice quality. *Folia Phoniatr Logop* 2009; 61:49-56.
29. Kreiman J, Gerratt BR. Comparing two methods for reducing variability in voice quality measurements. *J Speech Lang Hear Res.* 2011 June ; 54(3): 803-812.
30. Wolfe V, Fitch J, Martin D. Acoustic measures of dysphonic severity across and within voice types. *Folia Phoniatr Logop* 1997; 49:292-299.
31. García-Tapia R, Cobeta I. *Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la voz*. Madrid, ES: Ed Garsi; 1996.
32. Suárez Nieto C, Gil-Carcedo LM, Marco Algarra J, Medina JE, Ortega del Álamo P, Trinidad Pinedo J. *Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. Madrid, ES: Ed Panamericana; 2009.
33. Yanagihara N. Significance of harmonic changes and noise components in hoarseness. *Journal of Speech and Hearing Research* 1967;10:531-541
34. Michael DD, Heman-Ackah YD, Goding GS. Correlations between measures of cepstral peak prominence, long-term average spectrum, and perceptual ratings of dysphonia in persons with glottic incompetence. Presented at the voice foundation's 30th annual symposium: care of the professional voice; june 13-june 17, 2001.
35. Awan SN, Roy N. Toward the development of an objective index of dysphonia severity: a four-factor acoustic model. *Clin Linguist Phon.* 2006; 20(1): 35-49.
36. Maryn Y, Roy N, De Bodt M, Cauwenberge P, Corthals P. Acoustic measurement of overall voice quality: A meta-analysis. *J. Acoust. Soc. Am.* 2009; 126 (5): 2619-2634.
37. Maryn Y, Corthals P, et al. Toward Improved Ecological Validity in the acoustic measurement of overall voice quality: combining continuous speech and sustained vowels. *J Voice.* 2010; 24 (5): 540-555.
38. Maryn Y, De Bodt M, Barsties B, Roy N. The value of the acoustic voice quality index as a measure of dysphonia severity in subjects speaking different languages. *Eur Arch Oto-Rhino-L.* 2014; 271 (6):1609-1619.
39. Maryn Y, De Bodt M, Roy N. the acoustic voice quality index: toward improved treatment outcomes assessment in voice disorders. *J Commun Disord.* 2010; 43(3):161-74.
40. Reynolds V, Buckland A, Bailey J, Lipscombe J, Nathan E, Vijayasekaran S, et al. Objective assessment of pediatric voice disorders with the acoustic voice quality index. *J Voice.* 2012; 26(5):672.e1-7.
41. Hillenbrand J, Cleveland R A, Erickson RL. Acoustic correlates of breathy vocal quality. *J. Speech Hear.* 1994; 37: 769-778.
42. Dejonckere PH, Wieneke G H .Cepstral of normal and pathological voices: correlation with acoustic, aerodynamic and perceptual data. *advances in clinical phonetics, studies in speech pathology and clinical linguistics*. Vol. 6. Amsterdam: Ed: Ball MJ, Duckworth M; 1996.
43. Wuyts FL, De Bodt MS, Molenberghs G, et al. The dysphonia severity index: an objective measure of vocal quality based on a multiparameter approach. *J Speech Lang Hear Res.* 2000;43:796-809.

44. Yu P, Ouaknine M, Revis J, Giovanni A. Objective voice analysis for dysphonic patients: a multiparametric protocol including acoustic and aerodynamic measurements. *J Voice*. 2001; 15:529-542.
45. Bhuta T, Patrick L, Garnett JD. Perceptual evaluation of voice quality and its correlation with acoustic measurement. *J Voice*. 2004; 18:299-304.
46. Roviroso A, Ascaso C, Abellana R, Martínez-Celdrán E, Ortega A, Velasco M, et al. Acoustic voice analysis in different phonetic contexts after larynx radiotherapy for T1 vocal cord carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2008; 10:168-174.
47. Awan SN, Roy N, Dromey C. Estimating dysphonia severity in continuous speech: application of a multi-parameter spectral/cepstral model. *Clin Linguist Phon*. 2009; 23 (11): 825-41.
48. Nuñez-Batalla F, Corte P, Señaris B, Llorente-Pendás JL, Górriz- Gil C, Suárez-Nieto. Adaptación y validación del índice de incapacidad vocal (VHI-30) y su versión abreviada (VHI-10) al español. *Acta Otorrinolaringol Esp*.2007; 58 (9):386-92.
49. Ma E, Yiu E. Voice Activity and Participation Profile. Assessing the impact of voice disorders on daily activities. *J Speech Lang Hear Res*. 2001; 44(3): 511-24.
50. Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit A, Jacobson G, Benninger MS, et al. The Voice Handicap Index (VHI): development and validation. *Am J Speech Lang Path* 1997; 6:66-70.
51. Hsiung MW, Pai L, Wang HW. Correlation between voice handicap index and voice laboratory measurements in dysphonic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002; 259:97-9.
52. Señaris González B, Núñez Batalla F, Corte Santos P, Suárez Nieto C. Índice de incapacidad vocal: factores predictivos. *Acta Otorrinolaringol Esp*.2006;57: 101-8.
53. Tamarit JM, Carrasco M, Estellés E, Fernández S, Baviera N, Dalmau J. Carcinomas supraglóticos y glóticos. Estudio de la incidencia en los últimos 31 años. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007; 58 (10): 449-53.
54. Browman GP, Wong G, Hodson I, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 1993. 328 (3): 159-63.
55. Molich C, Grau C, Overgaard J. Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma – A prospective study. *Radiotherapy and Oncology*. 2012; 103 (1): 38-44.
56. Ferreiro-Arguelles, C. et al. CT Findings after laryngectomy. *RadioGraphics* 2008; 28:869-882.
57. Colasanto JM, Haffty BG, Wilson LD. Evaluation of local recurrence and second malignancy in patients with T1 and T2 squamous cell carcinoma of the larynx. *Cancer J* 2004; 10: 61-6.
58. American Joint Committee on Cancer. Larynx. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Ed Springer; 2010: 57-62.
59. Gallo A, Vincentis M, Manciocco V, et al.CO2 laser cordectomy for early-stage glottis cancer: A long-term follow-up of 156 cases. *Laryngoscope* 2002; 112: 370-4.
60. Zanolli L, Pinto R, Rahal M. Cáncer de laringe inicial. Cirugía transoral con láser. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2007; 67: 73-80.
61. Le QT, Fu KK, Kroll S, Ryu JK, Quivey JM, Meyler TS, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 39:115-26.
62. Smee RI, Meagher NS, Williams JR, et al. Role of radiotherapy in early glottic carcinoma. *Head Neck*. 2010; 32: 850-859.
63. Spector JG, Sessions DG, Chao KS, et al. Stage I (T1 N0 M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: therapeutic results and voice preservation. *Head Neck* 1999; 21: 707-717.
64. Fein DA, Lee WR, Hanlon AL, Ridge JA, Curran WJ, Coia LR. Do overall treatment time, field size, and treatment energy influence local control of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 823-831.

65. Comisión de cáncer de cabeza y cuello. Protocolo de cancer de cabeza y cuello. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Hospital Reina Sofía de Córdoba. Disponible en : [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user\\_upload/area\\_medica/comite\\_tumores/pro\\_ca\\_cabeza\\_cuello.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/comite_tumores/pro_ca_cabeza_cuello.pdf)
66. Osman SO, Astreimidou E, de Boer HC, Keskin-Cambay F, Breedveld S, Voet P, et al. IMRT for image-guided single vocal cord irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82:989-97.
67. Karasawa K, Kunogi K, et al. Radiotherapy with fraction size of 2.25 Gy in T1-2 laryngeal and hypopharyngeal cancer. *J Radiat Res*. 2013; 54(4): 684-689.
68. Constine LS, et al. What else don't we know about the late effects of radiation in patients treated for head and neck cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (2): 427-9, 1995.
69. Verdú JM, Algara M, Foro P, Domínguez M, Blanch A. Atención a los efectos secundarios de la radioterapia. *MEDIFAM* 2002; 12(7): 426-435.
70. Howie NM, Williams DM. The effect of ethanol on the permeability of oral mucosa to albumin and sucrose. *J Dental Research* 1995; 74:889.
71. Trigkas TK., Cruchley AT., Williams DM, Wertz P, Squier. Human oral mucosal permeability is increased by short term exposure to ethanol. *J Dental Research* 1993; 72:694.
72. Granados M, Luna K, Campos E, Lavin A. Cáncer de la Laringe: nuevas tendencias. *Cancerología*.2007; 2: 55-66.
73. Peretti G, Piazza C, Balzanelli C, Cantarella G, Nicolai P. Vocal outcome after endoscopic cordectomies for Tis and T1 glottic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 174-9.
74. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4029-36.
75. Higgins K. What treatment for early-stage glottic carcinoma among adult patients: CO2 endolaryngeal laser. *Laryngoscope*. 2011 Jan; 121 (1):116-134.
76. Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Vaccher E, Sartor G, et al. Radiotherapy for patients with early-stage glottic carcinoma: univariate and multivariate analyses in a group of consecutive, unselected patients. *Cancer*. 2003; 98(4):765-72.
77. Le QT R, Takamiya HK, Shu et al. Treatment results of carcinoma in situ of the glottis. An analysis of 82 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126 (11):1305-1312.
78. León X, Quer M, Orús C, de vega M, Vergés J, Gañán I. Tratamiento de los carcinomas de glotis T<sub>1</sub> N<sub>0</sub> con radioterapia. Resultados de nuestro centro y una revisión de la literatura. *Acta Otorrino laringol Esp* 2003; 54: 39-47.
79. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Oct 1; 78(2):461-6.
80. Harada A, Sasaki R, Miyawaki D, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Kitajima K, Saito M, Otsuki N, Nibu K. Treatment outcomes of the patients with early glottic cancer treated with initial radiotherapy and salvaged by conservative surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Mar; 45(3):248-55.
81. Miao-Fen C, Tung-Chieh Chang J, Tsang N-M, Liao C-T, Chen W-C. Radiotherapy of early-stage glottic cancer: analysis of factors affecting prognosis. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2003,10.904-911.
82. Bibby JRL, Cotton SM, Perry A, Corry JF. Voice outcomes after radiotherapy treatment for early glottic cancer: Assessment using multidimensional tools. *Head Neck Surg*. 2008; 30 (5): 600-10.
83. Waghmare, ChM, Agarwal J, Bachher GK. Quality of voice after radiotherapy in early vocal cord cáncer. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2010; 10(9), 1381-1388.
84. Adams G, Burnett R, Mills E, Penniment M. Objective and subjective changes in voice quality after radiotherapy for early (T1 or T2, N0) laryngeal cancer: A pilot prospective cohort study. *Head Neck*. 2013; 35(3):376-80.

85. Remacle M et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007; 264:499–504.
86. Pradhan SA, Pai PS, Neeli SI, D'cruz AK. Transoral laser surgery for early glottic cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(6): 623-5.
87. Tong CC, Au KH, Ngan RK, Chow SM, Cheung FY, Fu YT, et al. Impact and relationship of anterior commissure and timedose factor on the local control of T1N0 glottic cancer treated by 6 MV photons. *Radiat Oncol.* 2011; 6:53.
88. Algaba J, Altuna X, Goiburu M. Cáncer de comisura anterior: tratamiento con láser CO2. En *cirugía con láser CO2 en la vía aerodigestiva superior*. Bernal M. ponencia oficial de la SEORL en su LV congreso nacional. Badalona, ES: Ed Euromedicine; 2004.
89. Hocervar-Boltezar I, et al. Risk factors for voice quality after radiotherapy for early glottic cancer. *Radiother Oncol* 2009; 93(3): 524-9.
90. Jotic A, et al. Voice quality after treatment of early glottic carcinoma. *J Voice*; 26 (3): 381-89.
91. Agarwal JP, et al. Factors affecting the quality of voice in the early glottic cancer treated with radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2009; 90: 177–182.
92. Harrison LB, et al. Prospective computer-assisted voice analysis for patients with early stage glottic cancer: a preliminary report of the functional result of laryngeal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (1): 123-7.
93. Rehan Kazi, et al. Prospective, longitudinal electroglottographic study of voice recovery following accelerated hypofractionated radiotherapy for T1/T2 larynx cancer. *Radiother Oncol.* 2008; 87 (2): 230-36.
94. Marein van der Torn, et al. Communicative Suitability of Voice Following Radiotherapy for T1 Glottic Carcinoma: Testing the Reliability of a Rating Instrument. *J Voice.* 2002; 16 (3):398-407.
95. Niedzielska Grażyna. Voice after radiotherapy of the larynx carcinoma. *Radiother Oncol* 2010; 97 (2): 276-80.
96. Stoicheff ML. Voice following radiotherapy. *Laryngoscope.* 1975; 85 (4): 608–618.
97. Karim ABMF, Snow GB, Siek HTH, KH Njo. The quality of voice in patients irradiated for laryngeal carcinoma. *Cancer.* 1983; 51: 47–49.
98. Horcevar-Boltezar I, Zargi M. Voice quality after radiation therapy for early glottic cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 126 (9): 1097–1100.
99. Nur DA, Oguz C, Kemal ET, Ferhat E, Sulen S, Emel A, et al. Prognostic factors in early glottic carcinoma implications for treatment. *Tumori.* 2005; 91:182-7.
100. Marshak G, Brenner B, Shvero J, et al. Prognostic factors for local control of early glottic cancer: the Rabin Medical Center retrospective study on 207 patients. *Int J Biol Phys Radiat Oncol.* 1999 (43): 1009 - 1013.
101. Khan MK, Koyfman SA, Hunter GK, Reddy CA, Saxton JP. Definitive radiotherapy for early (T1-T2) glottic squamous cell carcinoma: a 20 year Cleveland clinic experience. *Radiat Oncol.* 2012;7:193.
102. Yu Jin Lim, Hong-Gyun Wu, Tack-Kyun Kwon, J. Hun Hah, et al. Long-term outcome of definitive radiotherapy for early glottic cancer: prognostic factors and patterns of local failure. *Cancer Res Ther.* 2015.
103. Verdonck de-Leeuw IM, Hilgers JM, Keus RB. Multidimensional assessment of voice characteristics after radiotherapy for early glottic cancer. *Laryngoscope* 1999; 109: 241–249.
104. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism. A frequent event after radiotherapy and alter radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001; 92:2892-7.
105. Ferrer JC, Massó MF, Alba JR, et al. Hipotiroidismo primario post-radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello *Endocrinol Nutr.* 2005; 52(8):387-90.

106. Turner SL, Tiver KW, Boyages SC. Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31(2): 279-83.
107. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2011.
108. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).V4.03:2010. U.S. Department of health and human services .National Institutes of Health National Cancer Institute.
109. Bergonie J, Tribondéau L. Interpretación of some results of radiotherapy and an attempt at determining a logical technique of treatment. *Radiat Res.* 1972; 11, 587.
110. Kreiman J et al. Voice quality perception. *J. Speech Hear Res* 1993; 36:21-4.
111. Bermúdez de Alvear R, Corral J, Tardón L, Barbancho AM et al. Comunicación oral. PEVOC 11 th. European Voice Conference. Florencia, 2015.
112. Organization Mondiale Endoscopia Digestive (OMED). Minimal standard terminology for gastrointestinal endoscopy. MST V3.0. 2009.
113. Biever DM, Bless DM. Vibratory Characteristics of the Vocal Folds in Young Adult and Geriatric Women. *J Voice* .1989; 3: 120-131.
114. Matthias Gamer, Jim Lemon and Ian Fellows Puspendra Singh <puspendra.pusp22@gmail.com> (2012). irr: various coefficients of interrater reliability and agreement. R package version 0.84. <http://CRAN.R-project.org/package=irr>.
115. Aparecida C, Santos V, et al. Thyroarytenoid muscle and vocal fry: a literature review. *Rev. Soc Bras Fonoaudiol.*2011; 16 (3): 112-19.
116. Uloza V, Saferis V, Uloziene I. Perceptual and acoustic assessment of voice pathology and the efficacy of endolaryngeal phonomicrosurgery. *J Voice*, 2004; 19 (1): 138-145.
117. National Center for Voice and Speech's guide to vocology. Summary statement. 1994.
118. Dedivitis RA, et al. Structures constituting the sound source after the treatment of early glottic cancer. *J Voice.* 2011; 25 (1): 47-51.
119. Schüller A, et al. Alcohol y enfermedad. Madrid: Eudema Editores SA; 1991. p. 17-33 y p. 336-7.

## ANEXO B: APÉNDICES

### ESTADIAJE GANGLIONAR CERVICAL (N)

|     |   |
|-----|---|
| Nx  | Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.                             |
| N0  | No hay metástasis linfáticas regionales.  |
| N1  | Metástasis a un único ganglio cervical ipsilateral, de diámetro máximo $\leq 3$ cm. |
| N2a | Metástasis a un único ganglio ipsilateral, de diámetro $3 \geq 6$ cm.               |
| N2b | Metástasis a múltiples ganglios ipsilaterales, de diámetro $\leq 6$ cm.             |
| N2c | Metástasis a ganglios bilaterales o contralaterales, de diámetro $\leq 6$ cm.       |
| N3  | Metástasis a cualquier ganglio cervical de diámetro mayor superior a 6 cm.          |

**Apéndice 1.** Estadaje de afectación ganglionar del cáncer de laringe. Clasificación TNM de la *American Joint Comité on Cancer (AJCC)*<sup>58</sup>.

### EXTENSIÓN TUMORAL (T)

|     |   |
|-----|---|
| T1  | Tumor limitado a la cuerda vocal. Puede afectar a la comisura anterior o posterior, con movilidad cordal normal.<br>T1a. Limitado a una cuerda vocal.<br>T1b. Afecta ambas cuerdas vocales. |
| T2  | Tumor que se extiende a la supraglotis o a la subglotis, o con disminución (no fijación) de la cuerda vocal.  |
| T3  | Tumor limitado a la laringe, con fijación de la cuerda vocal, o que invade el espacio paraglótico, o erosiona mínimamente el cartílago tiroides (pericondr o interno).                      |
| T4a | Tumor que invade cartílago o tejidos extralaringeos (tráquea, tejidos blandos del cuello, músculos de la lengua, infrahiodeos, glándula tiroides o esófago).                                |
| T4b | Invasión del espacio prevertebral, estructuras mediastínicas, o carótida interna.   |

**Apéndice 2.** Estadaje de extensión tumoral del cáncer glótico. Clasificación TNM de la *American Joint Comité on Cancer (AJCC)*<sup>58</sup>.

### CLASIFICACIÓN ESPIROMÉTRICA EPOC

|               | FEV1<br>% DEL VALOR TEÓRICO | FEV1/FVC   |
|---------------|-----------------------------|------------|
| NO RIESGO     | ESPIROMETRÍA NORMAL         | $\geq 0,7$ |
| I: LEVE       | $> 80$                      | $< 0,7$    |
| II: MODERADO  | 50-80                       | $< 0,7$    |
| III: GRAVE    | 30-50                       | $< 0,7$    |
| IV: MUY GRAVE | $< 30$                      | $< 0,7$    |

**Apéndice 3.** Clasificación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) según criterios espirométricos de la *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD)*, 2011<sup>107</sup>.

| <b>TERMINOLOGÍA DE CRITERIOS ADVERSOS v4.3 (CTCAE).</b> |  |  |   |   |                |
|---|--|--|---|---|----------------|
|   | <b>GRADO 1</b>   | <b>GRADO 2</b>   | <b>GRADO 3</b>  | <b>GRADO 4</b>  | <b>GRADO 5</b> |
| <b>XEROSTOMIA</b>                                       | Sintomático (por ejemplo: la saliva seca o gruesa) sin alteración significativa de la dieta. | Síntomas moderados; alteraciones de ingesta por vía oral (por ejemplo: agua abundante, con la dieta limitada a purés y / o alimentos blandos y húmedos). | Incapacidad para alimentarse adecuadamente por vía oral; alimentación por SNG.  |   |                |
| <b>DISFAGIA</b>   | Sintomático pero mantiene una dieta regular.   | Sintomático con alteración de la deglución.  | Severa alteración de la deglución; Se indica alimentación por SNG u hospitalización.  | Consecuencias potencialmente mortales. Indicada intervención urgente.   | Muerte.        |
| <b>DISNEA</b>   | Dificultad para respirar con esfuerzo moderado.  | Dificultad para respirar con esfuerzo mínimo.  | Dificultad para respirar en reposo.   | Consecuencias potencialmente mortales. Indicada intervención urgente.   | Muerte.        |
| <b>EPITILITIS</b>                                       | Eritema leve o descamación seca  | Moderado eritema con descamación húmeda irregular.   | Descamación moderada en áreas distintas a los pliegues de la piel y arrugas; hemorragia inducida por trauma menor o abrasión. | Consecuencias potencialmente mortales; necrosis de la piel o ulceración de la dermis en todo su espesor. Se indica injerto de piel. | Muerte.        |
| <b>HIPOTIROIDISMO</b>                                   | Hipotiroidismo asintomático; la intervención no se indica.                                   | Sintomático; se indica tratamiento sustitutivo tiroideo.   | Sintomático; se indica hospitalización.   | Consecuencias potencialmente mortales: mixedema/ coma.  | Muerte.        |

**Apéndice 4.** Grados de toxicidad según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.3, 2010*<sup>108</sup>.

| <b>CUESTIONARIO DE INCAPACIDAD VOCAL VOICE HANDICAP INDEX (VHI)</b> |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| <b>Parte I-F (funcional)</b>  |   |   |   |   |   |
| F1. La gente me oye con dificultad debido a mi voz                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| F2. La gente no me entiende en sitios ruidosos                      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| F3. Mi familia no me oye si la llamo desde el otro lado de la casa  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| F4. A causa de mi voz, uso el teléfono menos de lo que desearía     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| F5. Participo menos en las tertulias debido a mi voz                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| F6. Hablo menos con mis amigos, vecinos y familiares                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| F7. La gente me pide que repita lo que les digo                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| F8. Mis problemas con la voz alteran mi vida personal y social      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| F9. Me siento desplazado de las conversaciones por mi voz           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| F10. Mi problema con la voz afecta al rendimiento laboral           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| <b>Parte II-P (física)</b>  |   |   |   |   |   |
| P1. Noto perder aire cuando hablo                                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| P2. Mi voz suena distinto a lo largo del día                        | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| P3. La gente me pregunta: ¿qué te pasa con la voz?                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| P4. Mi voz suena quebrada y seca                                    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| P5. Siento que necesito tensar la garganta para producir la voz     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| P6. La calidad de mi voz es impredecible                            | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| P7. Trato de cambiar mi voz para que suene diferente                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| P8. Me esfuerzo mucho para hablar                                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| P9. Mi voz empeora por la tarde                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| P10. Mi voz se altera en mitad de una frase                         | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| <b>Parte III-E (emocional)</b>                                      |   |   |   |   |   |
| E1. Estoy tenso en las conversaciones por mi voz                    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| E2. La gente parece irritada por mi voz                             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| E3. Creo que la gente no comprende mi problema con la voz           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| E4. Mi problema de voz me molesta                                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| E5. Progreso menos debido a mi voz                                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| E6. Mi voz me hace sentir cierta minusvalía                         | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| E7. Me siento contrariado cuando me piden que repita lo dicho       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| E8. Me siento avergonzado cuando me piden que repita lo dicho       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| E9. Mi voz me hace sentir incompetente                              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| E10. Estoy avergonzado de mi problema con la voz                    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

**Apéndice 5. Cuestionario de Incapacidad Vocal (Voice Handicap Index) validado al castellano. Subescalas física, funcional y emocional. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología CervicoFacial (SEORL), 2007<sup>48</sup>.**

| VALORES PROMEDIOS Y DESVIACIÓN ESTANDAR CUESTIONARIO VHI |                              |                              |                              |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| ESCALA<br>(MÁXIMO)                                       | LEVE                         | MODERADO                     | SEVERO                       |
| <b>FUNCIONAL<br/>(40)</b>                                | $\bar{x}=10,07$<br>(SD=1,99) | $\bar{x}=12,41$<br>(SD=1,38) | $\bar{x}=18,30$<br>(SD=1,50) |
| <b>FÍSICO<br/>(40)</b>                                   | $\bar{x}=15,54$<br>(SD=1,97) | $\bar{x}=18,63$<br>(SD=1,37) | $\bar{x}=22,78$<br>(SD=1,48) |
| <b>EMOCIONAL<br/>(40)</b>                                | $\bar{x}=8,08$<br>(SD=2,31)  | $\bar{x}=13,33$<br>(SD=1,61) | $\bar{x}=20,30$<br>(SD=1,74) |
| <b>TOTAL<br/>(120)</b>                                   | $\bar{x}=33,69$<br>(SD=5,60) | $\bar{x}=44,37$<br>(SD=3,88) | $\bar{x}=61,39$<br>(SD=4,21) |

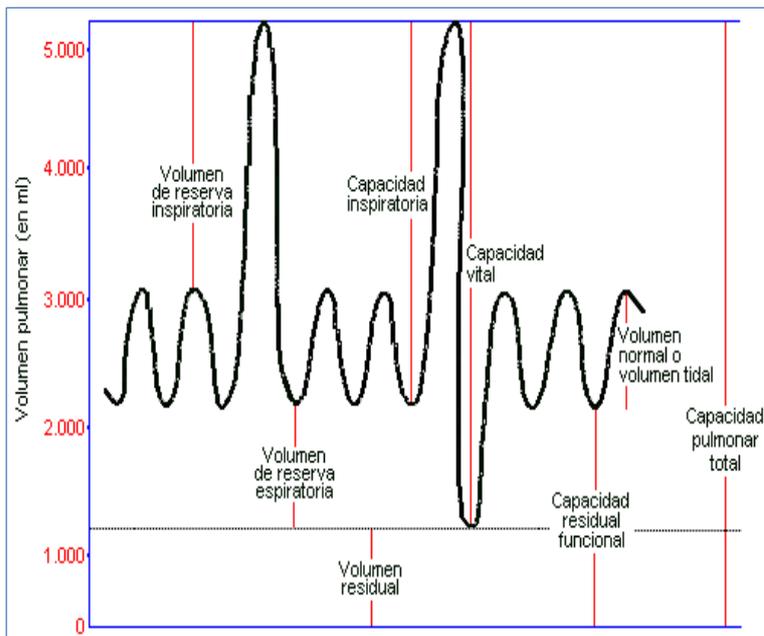
**Apéndice 6.** Valores promedios muestrales y desviación estándar del cuestionario de Incapacidad Vocal: *Voice Handicap Index (VHI)*. Tomado de Jacobson et al., 1997<sup>50</sup>.

**"Cierto día una liebre se burlaba de las cortas patas y lentitud al caminar de una tortuga, pero ésta riéndose le replicó:  
- Puede que seas veloz como el viento, pero yo te ganaría en una competición."**

**Apéndice 7.** Fragmento del cuento popular "La liebre y la tortuga" de Esopo, 1919.

| ESFUERZO VOCAL | dBL |
|----------------|-----|
| GRITO MÁXIMO   | 100 |
| GRITO          | 94  |
| MUY ALTO       | 88  |
| ALTO           | 82  |
| ELEVADO        | 76  |
| NORMAL         | 70  |
| RELAJADO       | 64  |

**Apéndice 8.** Niveles medios de intensidad en el habla conversacional medidos a 30 cm de distancia de la boca del individuo, según normativa (ISO 9921:2003) del Comité técnico AEN/CTN<sup>23</sup>.



Apéndice 9. Volúmenes pulmonares dinámicos<sup>107</sup>.