



TESIS DOCTORAL INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Alteraciones musculoesqueléticas y deglutorias en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello. Eficacia de un programa de terapia manual para el tratamiento de sus secuelas

MUSCULOSKELETAL AND SWALLOWING IMPAIRMENTS IN SURVIVORS OF HEAD AND NECK CANCER. EFFICACY OF A MANUAL THERAPY PROTOCOL ON THEIR SEQUELAE

Lucía Ortiz Comino

Directoras:

Carolina Fernández Lao
Lydia M^a Martín Martín

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Lucía Ortiz Comino
ISBN: 978-84-1306-449-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/59793>

Para Gio

“Toutes ces choses ignorées qui parviennent à la lumière me font croire que notre bonheur dépend lui aussi d’une énigme attachée à l’homme et que notre seul devoir est d’essayer de la connaître.”

(Todas las cosas que ignoramos y salen a la luz me hacen creer que la felicidad depende de un enigma asociado a nuestra existencia, y que nuestro único deber es tratar de descubrirla)

René Magritte

Índice

1. Resumen/ <i>Abstract</i>	15
2. Introducción	21
3. Objetivos/ <i>Aims</i>	29
4. Metodología	35
5. Resultados	47
6. Discusión	67
7. Limitaciones y fortalezas	77
8. Conclusiones/ <i>Conclusion</i>	81
9. Implicaciones clínicas. Futuras líneas de investigación	87
10. Bibliografía	91
11. Anexos	101
I. Fórmulas	
II. Listado de abreviaturas	
III. <i>Myofascial pain, widespread pressure hypersensitivity and hyperalgesia in the face, neck and shoulder regions, in survivors of head and neck cancer</i>	
12. Agradecimientos	109
13. <i>Curriculum Vitae</i> abreviado	117

 1.
Resumen/*Abstract*

Resumen

El cáncer de cabeza y cuello engloba todos aquellos tumores localizados en las regiones homónimas, exceptuando los tumores cerebrales, de la piel y tiroideos. Para su tratamiento se utilizarán principalmente la cirugía, la radioterapia y en los casos más avanzados de la enfermedad, la quimioterapia. Dichos tratamientos pueden generar secuelas que afectarán a la funcionalidad y calidad de vida del superviviente de cáncer de cabeza y cuello (sCCyC), expresadas en dolor, hipersensibilidad, disminución del rango de movimiento de las regiones afectadas y aparición de alteraciones durante el proceso de deglución. Sin embargo, al tratarse de una población minoritaria del total de cánceres diagnosticados anualmente, la evidencia de los procesos que ocurren en los sCCyC tras el tratamiento médico curativo es limitada. Definir qué secuelas aparecen con más frecuencia, la interacción entre las mismas, así como la asociación con características individuales de tipo demográfico y/o clínico facilitará la creación de programas de tratamiento más eficaces para disminuir dichas secuelas. En este ámbito, la terapia manual, y en concreto la inducción miofascial, por sus características como forma de tratamiento, así como por los beneficios que ha demostrado en otras poblaciones similares, se plantea como una terapia adecuada para reducir las secuelas presentes en los sCCyC.

Por tanto, para esta Tesis Doctoral Internacional se plantearon una serie de objetivos, diferenciados en cuatro fases: 1) evidenciar la presencia de puntos gatillo miofasciales, hipersensibilidad e hiperalgesia en sCCyC y la interacción entre estos factores y el dolor percibido; 2) evaluar las funciones motora y deglutoria tras el tratamiento médico curativo y la asociación entre las alteraciones de ambas funciones en los sCCyC; 3) identificar qué factores tanto demográficos como clínicos influyen sobre la deglución y 4) evidenciar los efectos de la terapia manual - inducción miofascial sobre la hipersensibilidad y las alteraciones motoras presentes en los sCCyC. Para llevar a cabo las cuatro fases planteadas, se llevaron a cabo tres tipos de metodologías: dos estudios observacionales descriptivos de corte transversal (primera y segunda fases), un estudio de cohorte prospectivo (tercera fase) y un estudio piloto controlado aleatorizado (cuarta fase).

Los resultados de esta Tesis Doctoral Internacional evidencian 1) la presencia de un mayor número de puntos gatillo miofasciales en los sCCyC y mayor hipersensibilidad en las regiones facial, cervical y del hombro en comparación con los valores presentados en personas sanas; 2) la disminución de las funciones motora (a nivel de la apertura de la boca y del rango de movimiento articular cervical y del hombro) y deglutoria así como la interacción entre ambas funciones; 3) la influencia de factores demográficos (edad, género, consumo de alcohol) y clínicos (región y estadio tumorales, tipo de tratamiento médico curativo recibido, función motora y sensitiva de la lengua) sobre la función deglutoria en los sCCyC a largo plazo; 4) la eficacia de un programa de terapia manual - inducción miofascial sobre la función motora en términos de apertura de la boca y rango de movimiento articular cervical y del hombro. Es, por tanto, fundamental la adecuada evaluación de las secuelas presentes tras el tratamiento médico curativo, analizar la asociación entre las mismas y destacar los factores que influyen en su evolución, de forma que pueda alcanzarse un adecuado abordaje y recuperación de las mismas.

Abstract

Head and neck cancer includes all tumors located in the homonymous regions, except for brain, skin and thyroid tumors. For its treatment, mostly surgery and radiotherapy are used; and in the most advanced cases, chemotherapy will be also used. These treatments may induce side effects that affect the functionality and quality of life of survivors of head and neck cancer (sHNC), expressed in terms of pain, hypersensitivity, reduction of the range of motion on the affected regions and the appearance of impairments during the swallowing process. However, the fact that head and neck cancer is a minority population of the total amount of cancers diagnosed annually, the evidence of the processes sHNC suffer after curative treatment is scarce. Therefore, it is necessary to define which side-effects appear most frequently as well as the interaction between them and the association within side effects and the individual demographic and/or clinical characteristics. This will facilitate the establishment of more effective treatment protocols to reduce these side effects. In this field, manual therapy, and specifically myofascial induction, due to its characteristics as a form of physiotherapy treatment, as well as the benefits it has demonstrated on similar populations, is proposed as an adequate therapy to reduce the side effects perceived by sHNC.

Consequently, a series of objectives were proposed, divided into four different stages: 1) to evidence the presence of myofascial trigger points, hypersensitivity and hyperalgesia in sHNC and the interaction between these factors and the perceived pain; 2) to evaluate motor and swallowing functions after curative treatment and the association between the impairments on both functions in sHNC; 3) to identify which demographic and clinical factors influence swallowing over time and 4) to evidence the effects of a manual therapy - myofascial induction protocol on the hypersensitivity and motor impairments sHNC suffer. To achieve these four proposed stages, three types of methodologies were carried: two cross-sectional descriptive studies (first and second stages), a prospective cohort study (third stage) and a randomized controlled pilot study (fourth stage).

The results of this International Doctoral Thesis show 1) the presence of a greater number of myofascial trigger points in the sHNC and greater hypersensitivity in the facial, cervical and shoulder regions compared with the values presented in healthy populations; 2) the decrease in motor (in terms of mouth opening and cervical and shoulder range of motion) and swallowing functions as well as the interaction in within; 3) the influence of demographic (age, gender, alcohol consumption) and clinical factors (region and tumor stage, type of curative treatment performed, motor and sensory function of the tongue) on the swallowing function in the sHNC in the short and long term; 4) the efficacy of a manual therapy program - myofascial induction on motor function in terms of mouth opening, cervical range of motion and shoulder range of motion. It is therefore essential to properly evaluate the side effects present after curative treatment, to analyze the association between them and to highlight which factors are influencing their evolution, so that an adequate rehabilitation approach and an optimal recovery can be achieved.

 2.

Introducción

Introducción

El término cáncer, también denominado neoplasia maligna o tumor maligno, engloba un gran número de enfermedades con un denominador común: células cancerosas que presentan la capacidad de multiplicarse y propagarse por el organismo de forma descontrolada, invadiendo tejidos y órganos adyacentes y proliferar a regiones periféricas a la localización inicial¹.

Actualmente, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad global, con una incidencia anual de 18.1 millones de casos nuevos, mientras que la estimación para el año 2040 es que esta incidencia aumente un hasta un total de 29.5 millones de casos a nivel mundial. En España, el número de cánceres diagnosticados continúa aumentando debido a factores como el aumento poblacional, el envejecimiento de la población y la exposición a los principales factores de riesgo: tabaco, alcohol, contaminación, obesidad y sedentarismo. El cáncer en España se sitúa como la segunda causa de muerte, con un porcentaje del 26.7 % de los fallecimientos anuales².

Aún siguen existiendo cánceres con una alta mortalidad, como es el caso del cáncer de pulmón. Sin embargo, los avances terapéuticos en los últimos años han generado una mayor tendencia de prevalencia en un gran número de cánceres, como son el cáncer de mama, el de próstata o el cáncer de colon². Este aumento en la prevalencia, si bien supone un aumento de las tasas de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer, es sinónimo de la presencia de efectos secundarios y secuelas posteriores al tratamiento curativo, denominando de tal forma al cáncer como una enfermedad de tipo crónico³. Como tal, causa un impacto negativo sobre la calidad de vida, afectando en los niveles físico, psicológico y social del superviviente y de forma secundaria sobre aquellas personas que se encuentran en su entorno cercano⁴. Es por ello primordial que se lleven a cabo protocolos de tratamiento multidisciplinarios que abarquen cada una de las esferas que engloban al superviviente de cáncer y que cumplan con los objetivos necesarios para tratar todas aquellas secuelas que estén afectando a su calidad de vida, de forma que ésta sea lo más óptima posible.

Cáncer de cabeza y cuello

El cáncer de cabeza y cuello engloba todas aquellas neoplasias cuyo origen se localiza en las regiones de la cavidad nasal y senos paranasales, cavidad oral (lengua, glándulas salivares), nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe. Dentro de los subtipos de cáncer de cabeza y cuello, el carcinoma de células escamosas es el más común (90 %), mientras que los carcinomas de células mesenquimatosas y neuronales completan el restante 10 %⁵. Mundialmente, su incidencia anual se calcula en un total de 650 000 casos, con una mortalidad de 330 000 casos anuales⁶. La agrupación de las diferentes localizaciones que engloba el cáncer de cabeza y cuello supone un porcentaje del 4.9 % del total de cánceres incidentes, y un 4.8 % de la mortalidad provocada por el cáncer⁶. En los Estados Unidos, la incidencia se estima en un 3.7 %, siendo más frecuente en hombres que en mujeres en una proporción 3:1. En Europa, la incidencia del cáncer de cabeza y cuello es de un total de 140 000 casos y 63 500 muertes anuales, siendo un 4 % del total de cánceres y con una proporción de cuatro casos de cáncer de cabeza y cuello en hombres frente a cada caso de este cáncer en mujeres⁶. Los últimos análisis de incidencia de cáncer en España⁷ evidenciaron en un 2.8 % el cáncer de cabeza y cuello. A pesar de ser un porcentaje relativamente bajo, el cáncer de cabeza y cuello es el séptimo más diagnosticado en España. En nuestro país, la proporción entre hombres y mujeres diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello se ensancha aún más: por cada diez casos en hombres, hay un caso en mujeres².

Los principales factores etiológicos o de riesgo que se asocian al cáncer de cabeza y cuello son el consumo de tabaco y alcohol. Por una parte, el tabaco es el principal factor de riesgo de padecer cualquier tipo de cáncer y está fuertemente relacionado a las muertes secundarias al cáncer. En lo que al cáncer de cabeza y cuello respecta, el consumo de tabaco está asociado a la aparición de cáncer en la cavidad oral, faringe y laringe⁸: incluso un consumo de hasta tres cigarrillos diarios se asocia a un

aumento del 50 % de riesgo de padecer cáncer de cabeza y cuello⁹. Por su parte, el consumo de alcohol es uno de los más conocidos carcinógenos no solo del cáncer de cabeza y cuello, sino del tracto aerodigestivo superior en general⁵, aumentando también el riesgo de muerte como consecuencia del diagnóstico de cáncer.

Independiente al consumo de tabaco o alcohol, el Virus del Papiloma Humano (HPV) también se ha asociado al riesgo de padecer cáncer de cabeza y cuello. Este virus presenta diferentes subtipos, de los cuales el subtipo HPV16 se relaciona con el desarrollo de cáncer en la región orofaríngea: aproximadamente un 70 % de los casos de cáncer en esta región están asociados a la presencia del HPV¹⁰. El cáncer de cabeza y cuello asociado al mencionado virus es una patología que difiere biológica y clínicamente del cáncer de cabeza y cuello asociado al hábito tabáquico, con diferentes alteraciones a nivel molecular, variaciones entre las características clínicas y la prognosis de ambos diagnósticos¹⁰.

En los países sudasiáticos, el riesgo de padecer cáncer de cabeza y cuello está asociado al consumo de hojas de betel para su masticación. Esta sustancia está considerada por la Organización Mundial de la Salud como la cuarta sustancia psicoactiva más consumida a nivel mundial¹¹. Su ingesta prolongada puede provocar la aparición de úlceras bucales, fibrosis de la submucosa oral o leucoplasia oral y conllevar así a la aparición de células tumorales malignas⁵.

El sistema TNM de estadificación del cáncer desarrollado por la *American Joint Committee on Cancer* junto con el *International Union for Cancer Control* describe la extensión anatómica del tumor primario (T) así como la afectación a nivel linfático (N) y la presencia de metástasis (M)¹². Esta clasificación facilita no solo la capacidad de establecer una posible prognosis de cada paciente, sino la separación entre diferentes grupos de pacientes, la comparación entre los mismos así como las vías de tratamiento más indicadas en cada uno de los casos¹³.

Tratamiento médico

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello está basado en las tres armas terapéuticas más utilizadas en el tratamiento del cáncer: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Dependiendo del espécimen histopatológico, del estadio del tumor y de su localización, se procederá a un protocolo de tratamiento específico. Tumores en estadios bajos son comúnmente tratados con cirugía o radioterapia, dependiendo del tamaño y región donde se localice el tumor. Sin embargo, tumores en estadios más altos requerirán de un tratamiento combinado de cirugía, radioterapia y/o quimioterapia¹⁴. La resección tumoral es el procedimiento inicial a realizar. Si hay sospecha de extensión tumoral a nivel ganglionar cervical, se procede a la realización de una disección cervical. Ésta, según la extensión de la metástasis ganglionar, implicará la linfadenectomía de una o varias cadenas ganglionares a nivel cervical¹⁵. La disección cervical se divide, en función de su extensión, en radical, modificada radical o selectiva. La disección cervical radical implica la extirpación de toda la cadena ganglionar cervical homolateral a la región donde se encuentre el tumor, desde el borde inferior de la mandíbula hasta la clavícula, procediendo a la extirpación también de estructuras no linfáticas como el nervio accesorio, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo. Durante la disección cervical radical modificada se extirpan todas las cadenas ganglionares extraídas en la disección cervical radical manteniendo sin embargo una o más de las estructuras no linfáticas. Mediante la disección cervical selectiva se extirpan en bloque uno o varios grupos ganglionares en función de la ubicación del tumor primario¹⁵. Con el objetivo de disminuir los efectos secundarios de estas intervenciones quirúrgicas, la biopsia del ganglio linfático centinela ha sido validada como procedimiento alternativo a la disección cervical¹⁶.

Aproximadamente un 80 % de los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello recibirán radioterapia al menos una vez en el transcurso de la enfermedad. Ésta consiste en el uso de radiaciones ionizantes aplicadas en dosis diarias de cantidades similares¹⁷ con el objetivo de generar efectos químicos a nivel celular, principalmente hidrólisis y ruptura de las cadenas de ADN¹⁸, para así delimitar la reproducción de células tumorales, llevándolas a un proceso de apoptosis¹⁹.

Desgraciadamente, no solo las células tumorales se radian durante el tratamiento, generando daños celulares en regiones adyacentes al tumor cuya gravedad variará en función de la sensibilidad y la organización celular del tejido radiado así como la dosis de radiación aplicada al tejido²⁰. Sin embargo, gracias a técnicas como la radioterapia de intensidad modulada, se ha conseguido aumentar la dosis hacia regiones tumorales protegiendo los tejidos contiguos, reduciendo así las complicaciones a corto y a largo plazo²¹.

Por su parte, la quimioterapia es el uso de fármacos químicos como método de tratamiento, con el objetivo de interferir sobre el ciclo celular y así provocar su apoptosis. En el cáncer de cabeza y cuello, los principales fármacos utilizados son aquellos derivados del platino (cistplatino, carboplatino y oxaliplatino)²². Actualmente, la quimioterapia es utilizada de forma adyuvante o neoadyuvante con la finalidad de disminuir la diseminación o el estadio tumoral; bien de forma concomitante a la radioterapia para intensificar los efectos de ésta, o bien con intención paliativa para aliviar los síntomas secundarios al cáncer¹⁴, sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad²³. Sin embargo, su escasa especificidad y su distribución a nivel sistémico, puede conllevar a la aparición de alteraciones celulares en lugares indeseados, no solo locales, sino también periféricos a la localización tumoral inicial²².

Secuelas del tratamiento médico

El objetivo final del tratamiento médico curativo es asegurar la supervivencia y mantener la máxima funcionalidad de la región afectada, para alcanzar con ello una óptima calidad de vida del paciente. Sin embargo, estudios previos han evidenciado que más de un 60 % de los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello presentan secuelas debidas a este tratamiento que no reciben un abordaje adecuado para su recuperación²⁴.

Por un lado, los procedimientos quirúrgicos pueden conllevar al daño de los tejidos mediante su estiramiento, compresión o electrocauterización²⁵. Si se lleva a cabo una disección cervical, las secuelas de ésta dependerán de su extensión y del número de estructuras linfáticas y no linfáticas extirpadas. Por su parte, la radioterapia puede ser responsable a corto plazo de la aparición de mucositis y dermatitis, mientras que a largo plazo pueden aparecer secuelas como xerostomía, fibrosis de los tejidos blandos e incluso necrosis de estos tejidos u osteoradionecrosis²⁶. Debido a su toxicidad, la quimioterapia también es causante de la aparición de secuelas a nivel del sistema nervioso periférico, destruyendo las vainas de mielina y alterando por tanto la transmisión del impulso nervioso²⁷.

Dolor

El dolor es una de las consecuencias del tratamiento médico que aparece de forma más frecuente en supervivientes de procesos oncológicos, además de ser de las consecuencias que más inquietudes causa en los mismos, tanto antes como después del tratamiento médico, pero su manejo, especialmente en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello, ha sido pobremente analizado en la literatura²⁸. Estudios previos establecen la prevalencia de dolor en pacientes diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello en un 80 % de aquellos casos con un estadio avanzado de la enfermedad²⁹, en un 70 % de los pacientes de cáncer de cabeza y cuello una vez ha finalizado el tratamiento médico curativo y en un 36 % seis meses tras la finalización del mismo³⁰. En esta población, el dolor tiene un origen principalmente nociceptivo debido a la invasión por parte de las células tumorales en los tejidos blandos. La ulceración de las mucosas puede inducir la aparición de inflamación, edema e infección, provocando la aparición de dolor²⁸. Por otra parte, la inflamación o el compromiso de las estructuras nerviosas mediante la cirugía también puede ser causante de la aparición de dolor de tipo neuropático. La intensidad del dolor puede verse exacerbada por la sollicitación de mecanismos motores, como la masticación o la deglución²⁸. Además, los procesos quirúrgicos y la extirpación de estructuras como el nervio accesorio (o su denervación durante la cirugía) o el músculo esternocleidomastoideo pueden generar la aparición de dolor a nivel de las regiones cervical y del hombro³¹. La radioterapia, por su parte, provoca la aparición de alteraciones como xerostomía, fibrosis, radionecrosis: procesos que de forma secundaria pueden conllevar a la percepción de dolor de los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello.

Sensibilización periférica y central

La combinación del tratamiento médico oncológico puede provocar la aparición de procesos de sensibilización periférica debido a la activación de nociceptores de tipo A-delta y C^{32,33}. Por su parte, la sensibilización central, definida por la aparición de hipersensibilidad a la presión e hiperalgesia en regiones periféricas a la localización del tumor, ha sido evidenciada en otras poblaciones con diagnóstico de cáncer^{34,35}, pero hasta la fecha no hay estudios que evidencien la presencia de este tipo de procesos en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello.

Disminución de la función motora

La intervención quirúrgica puede provocar el empeoramiento de la función motora en la región afectada y las áreas adyacentes, especialmente a nivel oral y orofaríngeo²⁵. Si la disección cervical llevada a cabo implica la extirpación del nervio accesorio, la función motora de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio puede verse afectada y consecuentemente generar una disminución de la función motora a nivel cervical, en el hombro y en el brazo. Sin embargo, aun en los casos en los que se preserva este nervio pueden aparecer este tipo de alteraciones: disecciones cervicales en las que se extirpa el músculo esternocleidomastoideo o en las que ocurre una denervación del nervio accesorio son también causantes de la disfunción motora, no solo a nivel del hombro, sino también a nivel cervical³¹.

El aumento de la producción de colágeno en los tejidos radiados genera a su vez un aumento en el espesor de dichos tejidos y consecuentemente la aparición de fibrosis³⁶. En función de la región afectada por esta fibrosis, aparecerán alteraciones en las funciones motoras de distintos sistemas. En primer lugar, la función masticatoria, con la posible aparición de trismus si la apertura de la boca se ve reducida por debajo de 35 mm³⁷. En las regiones cervical y anterior del cuello se distinguen dos diagnósticos en función del avance en la formación de las fibras de colágeno instauradas: una primera fase o primer diagnóstico, caracterizado por el endurecimiento de la región debido a la hiperproducción de colágeno, y una segunda fase en la que se instaura una fibrosis en la región afectada, comprometiendo la función motora cervical³⁸. Conocida la fuerte relación entre las regiones cervical y del hombro, no solo por inserciones musculares³⁹, sino también por el origen y el recorrido del plexo braquial⁴⁰, resulta coherente pensar que esta disminución en la función motora cervical influirá sobre la función motora del hombro.

Disfagia

La deglución es un proceso controlado por el sistema nervioso central compuesto del soporte esquelético ofrecido por la base del cráneo y la mandíbula, la función motora del sistema masticatorio, la lengua y los músculos bucales y por último la inervación adecuada por parte del sistema nervioso para su correcta coordinación⁴¹. Durante la resección tumoral - y de forma específica en tumores localizados en la cavidad oral, la fase inicial de la deglución se ve alterada, mientras que la cicatrización posterior y la disminución del movimiento de la lengua comprometen y dificultan el transporte del alimento a través de la cavidad bucal, generando la aparición de disfagia. De la misma forma, la aparición de fibrosis secundaria a la radiación de la musculatura masticatoria y la toxicidad de la quimioterapia pueden agravar la disfagia presente en los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello⁴².

Terapia manual y cáncer

La terapia manual, también conocida como fisioterapia manual ortopédica, incluye cualquier tratamiento ofrecido por un fisioterapeuta en el que éste utilice sus manos como herramienta de trabajo sobre el cuerpo del paciente. Este tratamiento puede incluir desde movimientos articulares con distintas direcciones y velocidades, estiramientos musculares, movimientos pasivos o activos contra la resistencia del fisioterapeuta con la intención de mejorar la activación muscular. También, técnicas que impliquen el tratamiento de los tejidos blandos ayudarán a mejorar su movilidad y su función. Dentro

de los beneficios que se han demostrado de esta terapia se incluyen: mejora de la circulación, disminución del espasmo muscular, aumento del rango de movimiento articular, disminución del dolor y liberación de adherencias del tejido conectivo⁴³.

Por sus características, la terapia manual se muestra por tanto como un posible tratamiento eficaz para disminuir las secuelas presentes en personas supervivientes de cáncer. Actualmente la literatura que analiza sus efectos se centra principalmente en supervivientes de cáncer de mama^{44,45} y adultos con leucemia⁴⁶. En los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello, la investigación para la mejoría de sus secuelas se centra principalmente en terapias con el ejercicio físico como herramienta fundamental⁴⁷, mientras que, de la terapia manual se ha investigado su efectividad principalmente como tratamiento frente a la limitación en la apertura de la boca⁴⁸.

Inducción miofascial

La fascia, uno de los ejemplos de tejido conectivo presentes en el cuerpo humano, rodea y conecta desde cada miofibrilla muscular hasta cada uno de los órganos corporales, formando así una continuidad entre todas las estructuras corporales internas⁴⁹. Constituida por células (fibroblastos, macrófagos y mastocitos) y matriz extracelular, que a su vez se compone de fibras (colágeno, elastina y reticulina) y sustancia fundamental, sus propiedades biomecánicas varían en función del número de células y fibras en relación a la proporción de sustancia fundamental y de las características de estas fibras. La fascia, en su estado natural, presenta un comportamiento viscoelástico que permite su movilidad. Sin embargo, traumatismos de origen físico y/o situaciones como la hipomovilidad pueden provocar la aparición de entrecruzamientos entre las fibras de colágeno. De esta forma, la calidad motora del tejido conectivo disminuirá, y consecuentemente también se verá disminuida la función motora articular, además de la instauración en la región afectada la percepción de dolor⁵⁰.

De la terapia manual, por sus características como forma de tratamiento, deriva la terapia de inducción miofascial⁵¹. Ésta consiste en una combinación de maniobras tridimensionales sostenidas a través de diferentes niveles de movimiento del sistema fascial, con el objetivo de eliminar limitaciones funcionales, permitiendo reestablecer el equilibrio corporal y eliminando síntomas dolorosos para así recuperar la función normalizada del aparato locomotor⁵⁰. A través de estas técnicas, se genera una estimulación mecánica del tejido conectivo, mejorando la circulación de anticuerpos en la sustancia fundamental, el suministro sanguíneo hacia las regiones con movimiento restringido y la correcta posición de las células y fibras que la componen. De esta forma se favorece el flujo de metabolitos desde y hacia el tejido fascial, facilitando el proceso de recuperación⁵⁰.

La inducción miofascial ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre poblaciones con diferentes patologías y sintomatologías: mejora significativa en pacientes con dolor a nivel cervical⁵²; mejora de la calidad y estructura del tejido cicatricial incluso una vez ha finalizado el proceso de remodelamiento⁵³; disminución de la percepción de dolor a nivel de las regiones cervical y del hombro y aumento del rango de movimiento de ambas regiones en supervivientes de cáncer de mama^{54,55}.

Hipótesis

Bajo este contexto, en el desarrollo de esta Tesis Doctoral Internacional se plantearon las hipótesis expuestas a continuación:

- 1) Que los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello presentan una serie de secuelas a nivel músculo-esquelético y deglutorio secundarias al tratamiento médico curativo del cáncer y que dichas secuelas inducen una disminución de la funcionalidad de esta población con respecto a personas sanas.
- 2) Que la calidad y la evolución de la función deglutoria posterior a un diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello están asociadas a las características demográficas y clínicas individuales de cada paciente diagnosticado de cáncer de cabeza y cuello.

- 3) Que un tratamiento de terapia manual (inducción miofascial) puede mejorar las secuelas presentes en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello.



3.
Objetivos/Aims

Objetivos

Esta Tesis Doctoral Internacional presenta dos objetivos principales: en primer lugar, pretende describir las alteraciones funcionales (musculoesqueléticas y deglutorias) más frecuentes en los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello. El segundo objetivo consiste en evaluar la efectividad de un programa de terapia miofascial sobre las secuelas físicas presentes en la población a estudiar.

En relación al primer objetivo principal de esta tesis internacional, se plantearon los siguientes objetivos secundarios, divididos en tres fases:

Primera fase

- 1) Describir las diferencias entre personas supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y un grupo de controles sanos pareados por edad y sexo con los sujetos de estudio en relación a la presencia de puntos gatillo en la musculatura facial, cervical y del hombro.
- 2) Describir las diferencias entre personas supervivientes de cabeza y cuello y un grupo de controles sanos en la presencia de hipersensibilidad e hiperalgesia.
- 3) Evaluar la relación entre la percepción de dolor cervical y/o témporo-mandibular y la presencia de puntos gatillo en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello.
- 4) Evaluar la relación entre la percepción de dolor a nivel cervical y/o témporo-mandibular y la presencia de hipersensibilidad/hiperalgesia en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello.

Segunda fase

- 5) Evaluar las diferencias en las funciones motoras (articulación témporo-mandibular y regiones cervical y del hombro) y las alteraciones en la deglución entre supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y controles sanos pareados por edad y sexo con los sujetos de estudio.
- 6) Analizar la relación entre la función motora de la articulación témporo-mandibular y de las regiones cervical y del hombro con la presencia de alteraciones deglutorias.

Tercera fase

- 7) Analizar los cambios en la función deglutoria a largo plazo en pacientes diagnosticados de cáncer en la cavidad oral.
- 8) Identificar y cuantificar los factores que afectan a la deglución en pacientes diagnosticados de cáncer en la cavidad oral.

Con respecto al segundo objetivo principal planteado, surgieron los objetivos secundarios detallados a continuación (*cuarta fase*):

- 1) Evaluar la efectividad de un programa de terapia manual sobre la hipersensibilidad presente en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello.
- 2) Evaluar los efectos de un programa de terapia manual sobre la apertura de la boca y el rango de movimiento articular de las regiones cervical y del hombro en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello.

Aims

This International Thesis presents two major aims: firstly, it aims to describe the functional impairments (physical and swallow-related) that the survivors of head and neck cancer present more frequently. The second major aim of this International Thesis is to evaluate the efficacy of a myofascial-therapy protocol on the physical impairments present in head and neck cancer survivors.

Related to the first main aim of this International Thesis, the following secondary objectives, divided into three different stages were set out:

First stage

- 1) To describe bilaterally the differences between survivors of head and neck cancer with cervical and/or temporomandibular joint pain and healthy age- and sex-controls in terms of the number of Trigger Points in the musculature of the head, neck and shoulder regions.
- 2) To record the bilateral differences between survivors of head and neck cancer with cervical and/or temporomandibular joint pain and healthy age- and sex-matched controls in the presence of widespread pressure hypersensitivity and hyperalgesia.
- 3) To assess the relationship between the intensity of cervical and/or temporomandibular joint pain and the presence of Trigger Points in survivors of head and neck cancer.
- 4) To assess the relationship between intensity of cervical and/or temporomandibular joint pain and pressure-pain thresholds.

Second stage

- 5) To test the differences between survivors of head and neck cancer and healthy age- and sex-matched controls for the temporomandibular, cervical and shoulder motor function and the swallowing impairments.
- 6) To analyze the association between temporomandibular, cervical and shoulder motor function and the presence of swallowing impairments in survivors of head and neck cancer.

Third stage

- 7) To assess the changes in swallowing over time in patients diagnosed with oral cavity neoplasms with a follow-up of five years after oncological treatment
- 8) To identify and quantify the factors that affect swallowing in patients treated for oral cavity neoplasms

Related to the second major aim of this International Thesis, the following secondary objectives were set out (*fourth stage*):

- 1) To evaluate the effectiveness of a manual therapy program for treatment of face, cervical and shoulder pain in survivors of head and neck cancer and over sensitization processes they may undergo.
- 2) To evaluate the effectiveness of a manual therapy program on the mouth opening, and the cervical and shoulder range of motion in survivors of head and neck cancer.



4.
Metodología

Metodología

Con la finalidad de cumplir todos los objetivos planteados en esta Tesis Doctoral Internacional, la metodología de la misma se divide en cuatro fases, correspondientes a las cuatro fases descritas en el capítulo previo.

Fases primera y segunda

Para llevar a cabo los objetivos específicos planteados en las dos primeras fases de esta Tesis Doctoral Internacional, se llevaron a cabo dos estudios observacionales descriptivos de corte transversal, que presentan una población (participantes), un cálculo del tamaño de muestra y un análisis estadístico similares.

Participantes

Se reclutaron supervivientes de cáncer de cabeza y cuello que habían sido tratados en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Los criterios de inclusión para su participación fueron:

- 1) Tener la mayoría de edad en la fecha de inicio del estudio de investigación.
- 2) Haber finalizado el tratamiento médico curativo como mínimo seis meses y como máximo treinta y seis meses antes de su participación en el estudio.
- 3) No presentar metástasis o cáncer activo durante su participación.

Por otro lado, como criterios de exclusión se definieron los siguientes puntos:

- 1) Presentar alguna enfermedad física o mental que impidiera la participación en el estudio.
- 2) Condiciones previas de dolor crónico al diagnóstico de cáncer.

Como grupo control, se reclutaron voluntarios que no presentaran condiciones previas de enfermedad crónica o dolor, emparejados por edad y género con los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello.

El protocolo de estudio fue previamente aceptado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Granada, España (CEI-GRANADA) con referencia 0045-N-16. De la misma forma, éste fue llevado a cabo bajo la normativa descrita en la Declaración de Helsinki. Previo a su participación, todos los participantes fueron informados tanto de forma oral como escrita del desarrollo del estudio de investigación, y firmaron el consentimiento informado correspondiente para su inclusión en éste.

Variables de estudio – primera fase

Se recogieron los siguientes datos demográficos de todos los participantes de estudio: edad, género, consumo de tabaco (no fumador, exfumador o fumador) y consumo alcohol (no consumo, mensualmente, semanalmente, diariamente). De los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello se recogieron los datos clínicos referentes a: lado afecto (más sintomático tras el tratamiento médico) y lado no afecto (menos sintomático), región afectada (cavidad oral, faringe, laringe, glándulas salivares o cavidad nasal y senos paranasales), estadio del cáncer en el momento del diagnóstico, tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la participación en el estudio de investigación (contabilizado en meses), tipo de cirugía llevada a cabo (resección tumoral, disección del ganglio linfático centinela, disección cervical selectiva, disección cervical modificada radical o disección cervical radical) y uso de radioterapia y/o quimioterapia como tratamiento médico. El lado afecto/no afecto de los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello se comparó con el lado dominante/no dominante de los voluntarios participantes en el estudio³⁵.

Dolor percibido

El dolor a nivel cervical y a nivel de la articulación temporomandibular (de forma bilateral) se evaluó utilizando una escala visual analógica validada (EVA)⁵⁶: una línea horizontal de 10 cm de longitud indicando “no dolor” en su extremo izquierdo (valor 0) y “máximo dolor” en su extremo derecho (valor 10)⁵⁷. Se pidió a los participantes que marcaran, con una cruz sobre la línea, la intensidad del dolor percibido durante su día a día.

Puntos gatillo miofasciales

Los puntos gatillo son nódulos hipersensibles que se encuentran en bandas tensas a nivel muscular que generan dolor en el músculo donde se localizan y dolor referido en un lugar periférico. Su activación puede ocurrir con la contracción o el estiramiento muscular o bien por estimulación manual⁵⁸. En los sujetos de estudio se analizaron los puntos gatillo miofasciales de forma bilateral en los siguientes músculos: temporal, masetero, suboccipital, esternocleidomastoideo, escalenos, fibras superiores del trapecio y elevador de la escápula. Se consideraron 1) activos, si el dolor producido mediante presión digital era similar al dolor percibido de forma habitual por el evaluado y 2) latentes, si el dolor que producía tal presión no había sido experimentado previamente⁵⁹. Para obtener la fiabilidad intra-examinador de la fisioterapeuta que llevaba a cabo la exploración de los puntos gatillo miofasciales, se llevó a cabo un análisis con un alfa de Cronbach, obteniendo un valor de 0.88 tras el análisis estadístico (con un intervalo de treinta minutos entre ambas exploraciones).

Umbral de dolor a la presión – hipersensibilidad

El umbral de dolor a la presión se define como la mínima presión soportada en la que dicha sensación de presión comienza a ser percibida como dolor⁶⁰. Los puntos, analizados de forma bilateral, fueron: los músculos temporal, masetero, fibras superiores del trapecio y elevador de la escápula; las articulaciones C5-C6 cigapofisaria y esterno-clavicular; y el músculo tibial anterior como punto periférico. Se solicitó a los participantes que indicaran a la examinadora cuándo la sensación de presión cambiaba a sensación de dolor⁵⁹. Para su estudio, se utilizó un algómetro analógico (Force Dial FDK 20, Wagner, Greenwich, Estados Unidos). Cada punto a evaluar se analizó tres veces con un intervalo de tiempo entre evaluaciones de treinta segundos, y se utilizó la media aritmética de las tres medidas para el posterior análisis estadístico. La algometría mediante presión ha demostrado tener una fiabilidad alta cuando la evaluación se realiza en el mismo día (0.82-0.97)⁶¹ y hasta un máximo de cuatro días (0.94-0.97)⁶².

Variables de estudio – segunda fase

Durante el desarrollo de esta fase, se recogieron los datos demográficos y clínicos descritos en la primera fase.

Apertura máxima de la boca

La apertura máxima de la boca se midió con el paciente en sedestación, con los pies del sujeto apoyados en el suelo, solicitándole que abriera la boca lo máximo posible. Se registró la distancia en milímetros entre incisivos con un pie de rey^{63,64}.

Disfunción temporomandibular

La disfunción de la articulación temporomandibular fue evaluada mediante el índice anamnésico de Fonseca⁶⁵. Este instrumento, comúnmente utilizado para evaluar la disfunción temporomandibular, está constituido por diez preguntas con tres respuestas posibles: sí, a veces, no. La puntuación total, suma de las diez preguntas, clasifica la disfunción de la articulación en: 0) ausencia de disfunción, 1) disfunción leve, 2) disfunción moderada y 3) disfunción grave⁶⁵.

Función de la región cervical

Se evaluó el rango de movimiento articular activo de la flexión, extensión, inclinación y rotación cervical de forma bilateral, con el sujeto en posición de sedestación y los pies apoyados en el suelo. Para ello, se utilizó un instrumento de rango de movimiento cervical (CROM por sus siglas en inglés *Cervical Range Of Motion*, Performance Attainment Associates©, Spine Products, Roseville, Minnesota, Estados Unidos).

La fuerza de la musculatura flexora de la región cervical alta fue registrada mediante el test de resistencia de los flexores cervicales profundos. Para realizar este test, los sujetos se encontraban decúbito supino sobre la camilla, con las manos de la examinadora bajo su cabeza. Se les pedía que realizaran una posición de doble mentón para provocar una flexión de la musculatura cervical alta, y que levantaran la cabeza lo mínimo necesario para no tocar las manos de la evaluadora. Con un cronómetro, se registró el tiempo desde que el sujeto levantaba la cabeza hasta que: 1) el sujeto no era capaz de mantener la postura por más tiempo 2) la cabeza se apoyaba por más de un segundo en las manos de la examinadora durante el test 3) el sujeto comenzaba a sentir dolor⁶⁶. Este test ha demostrado tener un coeficiente de correlación intraclase de 0.82-0.91⁶⁷.

Función del hombro

Se evaluó el rango de movimiento articular activo de la flexión, abducción y de las rotaciones externa e interna de forma bilateral. Para su medición, se utilizó un goniómetro manual de dos brazos y 360° de amplitud. Durante la medición el sujeto se encontraba en decúbito supino⁶⁸, y se le solicitó que realizara los diferentes movimientos desde la posición inicial hasta el máximo rango de movimiento posible ya fuera por tope articular, rigidez o dolor, evitando las compensaciones corporales durante el movimiento. La medición articular mediante el uso de un goniómetro presenta un coeficiente de correlación intraclase de 0.94, con un intervalo de confianza del 95 % de 0.91-0.99⁶⁹.

La prueba funcional muscular de Daniels y Worthingham's⁷⁰ (D&W) definida para las fibras superiores del trapecio se utilizó como prueba para evaluar la fuerza muscular del hombro. Con el sujeto en sedestación y los brazos a ambos lados del tronco, se le solicitó que realizara un empuje en dirección caudo-craneal contra la mano de la examinadora, situada sobre su hombro. La escala funcional muscular de D&W varía desde 0) ausencia completa de contracción muscular hasta 5) respuesta muscular normal. Esta prueba ha demostrado tener un coeficiente de correlación intraclase con un rango entre 0.63-0.98⁷¹.

Por último, se utilizó la versión española⁷² del Índice de dolor y discapacidad del hombro SPADI (siglas derivadas de su nombre en inglés *Shoulder PAin and Disability Index*). Consiste en un cuestionario con trece preguntas divididas en dos apartados: dolor (cinco preguntas) y discapacidad (ocho preguntas). En cada una de las preguntas, los sujetos deben evaluar el dolor y la discapacidad percibida en diferentes situaciones durante la semana previa en una escala numérica del 0 (ausencia de dolor o dificultad) hasta el 10 (el peor dolor imaginable o tan difícil que requiere ayuda). La puntuación de cada apartado se obtiene sumando el total de puntos obtenidos, dividiéndolo entre la puntuación total posible y multiplicándolo por cien. Para calcular la puntuación total del índice, se calcula el promedio de ambos apartados, y se divide entre cien. El cuestionario SPADI se ha validado en poblaciones con dolor de hombro, con un coeficiente de correlación intraclase mayor o igual a 0.89⁷³. Además, también ha sido previamente utilizado en pacientes de cáncer de cabeza y cuello⁷⁴.

Alteración de la función deglutoria

La herramienta para el despistaje de la disfagia (*Eating Assessment Tool* en inglés, nombre del que derivan sus siglas EAT-10) ayuda al sujeto a evaluar a conocer y objetivar su dificultad para tragar. Consiste en un cuestionario con diez enunciados, cada uno de ellos compuesto por una escala tipo Likert para evaluar la gravedad del problema, desde 0) ningún problema hasta 4) es un problema serio.

La puntuación total se calcula sumando la puntuación de todos los apartados, suponiendo una alteración de la función deglutoria si ésta es de tres o más⁷⁵. La validez de esta herramienta se ha demostrado en poblaciones con alteraciones de la función deglutoria, incluyendo pacientes de cáncer de cabeza y cuello, y presenta un coeficiente de correlación intraclase que varía desde 0.72 a 0.91⁷⁵.

La dificultad de la deglución también se evaluó mediante una escala visual analógica (EVA): una línea horizontal de 10 cm de longitud con las frases “sin dificultad” en su extremo izquierdo y “imposible” en su extremo derecho. Además, se preguntó a los sujetos en qué fase durante la deglución percibían la mayor dificultad: 0) sin problema; 1) fase pre-oral; 2) fase oral; 3) fase faríngea; y 4) fases pre-oral, oral y faríngea.

Cálculo del tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra necesario, se siguieron los criterios de un estudio previo con objetivos similares a la presente Tesis Doctoral Internacional⁴⁴. Con una potencia estadística del 90 % para detectar una diferencia mínima de 20 mm entre grupos en la EVA para evaluar el dolor cervical, y con un valor de alfa de 0.05, y asumiendo un 10 % de pérdida de la muestra, se obtuvo una muestra a reclutar de un total de 56 participantes (28 por grupo). Para realizar los cálculos del tamaño de muestra necesario se utilizó el software EPIDAT v.3.1 (Xunta de Galicia, España).

Análisis estadístico

Las variables de carácter continuo se expresaron en valores de media y desviación estándar, mientras que las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes absolutos. La prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para observar la normalidad en su distribución de todas las variables estudiadas.

Las diferencias entre supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y los sujetos sanos en variables de carácter continuo (EVA a nivel cervical y la función motora a nivel de las regiones temporo-mandibular, cervical y del hombro y la alteración de la función deglutoria) se analizaron con las pruebas T de Student para muestras independientes en aquellas variables que presentaban una distribución normal y U de Mann-Whitney en las variables que no presentaban una distribución normal. Las diferencias entre grupos en variables categóricas (consumo de tabaco y de alcohol, distribución de puntos gatillo miofasciales, disfunción temporo-mandibular, prueba funcional de D&W) se analizaron mediante la prueba Chi².

Aquellas variables de carácter continuo que presentaran diferencias estadísticamente significativas entre los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y los sujetos sanos se añadieron como covariables en el posterior análisis de la covarianza (ANCOVA) para observar las diferencias de aquellas variables de carácter continuo con registros bilaterales (EVA temporo-mandibular y umbrales de dolor a la presión) entre ambos grupos de estudio y entre lados: afecto frente al lado no afecto en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello; dominante frente a no dominante en sujetos sanos. En el caso del rango de movimiento articular activo, a pesar de ser una variable analizada bilateralmente, se calculó la media aritmética de rango de movimiento articular activo de los controles sanos y se comparó mediante la prueba T de Student para muestras independientes (variables con una distribución normal) o la prueba U de Mann-Whitney (variables que no presentaran una distribución normal) al lado afecto y no afecto de los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello, siguiendo el modelo de análisis realizado en previos estudios que también evaluaron el rango de movimiento articular activo en esta población^{76,77}.

Para evaluar la asociación entre el dolor percibido (EVA a nivel cervical y temporo-mandibular) y la presencia de puntos gatillo activos o los niveles de umbrales de dolor a la presión se utilizaron las pruebas estadísticas de correlación de Pearson (variables continuas con distribución normal) y de correlación de Spearman (variables continuas sin distribución normal y variables categóricas). Las mismas pruebas fueron utilizadas para observar si existía asociación entre las medidas de apertura de la

boca, la disfunción témporo-mandibular, la función motora a nivel cervical y de la región del hombro y la alteración de la función deglutoria.

Todos los valores de p menores a 0.05, con un intervalo de confianza del 95 %, se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el software SPSS v.24.0 y v.25.0 (IBM Corp. Armonk, Nueva York, Estados Unidos).

Tercera fase

Para cumplir los objetivos específicos planteados en la tercera fase de esta Tesis Doctoral Internacional, se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo.

Participantes

En este caso, los participantes fueron pacientes diagnosticados de cáncer localizado en la cavidad oral cuyo tratamiento médico curativo se llevó a cabo en el centro médico universitario de Utrecht (UMCU por su nombre en neerlandés, *Universitair Medisch Centrum Utrecht*) o en el centro médico universitario de Nimega (*Rabdoudumc*), ambos ubicados en los Países Bajos.

El criterio de inclusión establecido para su participación en el estudio fue que los pacientes estuvieran recibiendo un tratamiento médico curativo y que éste incluyera cirugía o cirugía y radioterapia. Por otro lado, los pacientes eran excluidos de su participación en el estudio si:

- 1) Únicamente habían recibido radioterapia como tratamiento médico curativo.
- 2) Habían sido diagnosticados de cáncer previamente al cáncer de cavidad oral.
- 3) Presentaban metástasis.
- 4) Presentaban alteraciones cognitivas.
- 5) Presentaban dificultad para comprender el neerlandés.

El protocolo de estudio fue aprobado por los comités de ética de ambos centros médicos participantes (UMCU y *Rabdoudumc*), al igual que fue llevado a cabo bajo la normativa descrita en la Declaración de Helsinki. De igual forma, los pacientes recibieron información por escrito sobre su inclusión y sobre el protocolo de estudio antes de firmar el consentimiento informado para su participación.

Variables de estudio

Al inicio del estudio se recogieron los siguientes datos demográficos: edad, género, consumo de tabaco y consumo de alcohol. El consumo de tabaco fue categorizado en “no” para aquellos pacientes que no fumaban o que eran fumadores poco frecuentes y “sí” para fumadores que consumían mínimo un cigarrillo al día. El consumo de alcohol se registró como “sí” para todos aquellos sujetos que consumieran más de una dosis de alcohol diaria. Además, los datos clínicos referentes a la enfermedad (localización y tamaño del tumor, tratamiento médico, lugar anatómico donde se realizó la resección y reconstrucción) se obtuvieron de los informes médicos pertinentes.

Los pacientes fueron evaluados por primera vez como máximo con cuatro semanas de antelación al primer tratamiento recibido (t_0); una segunda vez hasta cuatro o seis semanas tras la intervención quirúrgica y/o cuatro o seis semanas después de la radioterapia (t_{1a} y t_{1b} respectivamente); también fueron evaluados seis meses (t_2), un año (t_3) y cinco años (t_4) tras el tratamiento inicial.

Deglución

La valoración de la deglución se realizó mediante dos líquidos con dos consistencias diferentes y diferentes volúmenes: 5 ml de agua en primer lugar y 15 ml de compota de manzana a continuación. Con un cronómetro, se contabilizó el tiempo que los pacientes tardaron en tragar el agua, contando desde que los labios del paciente tocaban la taza donde se encontraba el agua hasta que el paciente

indicaba que había tragado completamente el líquido. Para la compota de manzana se realizó el mismo procedimiento previamente descrito, utilizando en este caso una cuchara como recipiente inicial. Durante la deglución, también se contabilizó el número de tragos que el paciente necesitaba realizar para ingerir el líquido completamente. Con este objetivo, el examinador situó sus dedos sobre el cartílago tiroides del paciente durante el proceso de deglución. Para realizar un mejor análisis de la frecuencia deglutoria, este resultado fue transformado en una variable de carácter binaria, siendo 0) si el paciente únicamente precisaba realizar un trago para deglutir el líquido completamente y 1) si necesitaba dos o más tragos durante la deglución.

Fuerza máxima de la lengua

La fuerza máxima de la lengua se contabilizó con un aparato medidor de la presión realizada, con una superficie de 100 mm² y una altura de 4.5 mm colocado sobre una boquilla. Para medir la fuerza de la lengua, este aparato se colocó en la línea media de ésta, a 5.5 mm de distancia de la parte anterior de la lengua. Entonces, se pedía al paciente que realizara un esfuerzo con la lengua en dirección caudo-craneal hacia el paladar. El mejor resultado de dos intentos se utilizó como valor de la fuerza máxima de la lengua⁷⁸.

Movilidad de la lengua

Para medir la movilidad de la lengua, se pidió a los pacientes que sacaran la lengua en dirección anterior y lateral (izquierda y derecha) lo más lejos posible. De esta forma, se categorizó en tres posibles resultados: 1) imposibilidad de alcanzar el labio inferior o la comisura del labio 2) alcanza el labio inferior o la comisura del labio 3) sobrepasa el labio inferior o la comisura del labio. Con el objetivo de mantener la aplicabilidad estadística y la significación de la variable, los tres resultados posibles (anterior y ambos lados) se recodificaron en una única variable, eligiendo el peor resultado obtenido de los tres posibles movimientos, definida en tres categorías: 1) sin movilidad 2) alteración de la movilidad 3) movilidad normal.

Función sensitiva de la lengua

La función sensitiva en los niveles termal y táctil de la lengua se evaluó con el uso de tres pares de estímulos reales y falsos presentados de forma aleatoria a los pacientes. La función termal se evaluó con una barra conductora de calor de aluminio de 2.0 mm de diámetro (estímulo real) y una barra realizada con material acrílico que no transmitía el calor, ambas a 22°C. La función táctil, por su parte, se evaluó utilizando un monofilamento (nº 3.22, Semmes-Weinstein Estesiómetro, Stoelting Co., Wood Dale, Illinois, Estados Unidos). En este caso, el estímulo real era un toque en la lengua con el filamento, mientras que durante el estímulo falso dicho filamento no alcanzaba a tocar la lengua⁷⁸. Como valor normal del estímulo se tomó de referencia el valor en el que un sujeto sano era capaz de percibir dicho estímulo^{79,80}. Ambas funciones sensitivas se evaluaron tanto en el lado derecho como en el lado izquierdo de la lengua, a 10 mm del borde anterior de la lengua. Durante el test, los pacientes se mantuvieron con los ojos cerrados, y se les pidió que indicaran el momento en el que percibían el estímulo. El resultado de ambas pruebas se categorizó en: 1) normal 2) alteración unilateral y 3) alteración bilateral.

Estado dental

El estado a nivel dental se organizó en las siguientes categorías: sin dientes (ED); dentadura postiza a nivel superior e inferior (FD); dentadura postiza en el arco dental superior o inferior combinada con implantes en el arco dental opuesto (FD&FDI); dentadura postiza con implantes en ambos arcos dentales (FDI&FDI); dentadura postiza con implantes en el arco dental superior o superior y dentado natural en el lado opuesto (FD&D); dentadura en un arco dental y dentado natural en el arco mandibular opuesto (FDI&D); dentado natural en el arco dental completo (D).

Prótesis obturadora

Si durante la cirugía no era viable corregir las alteraciones presentes o secundarias a la intervención quirúrgica a nivel maxilar, se construía un obturador temporal fabricado a partir las evaluaciones preoperatorias de cada paciente, así como de sus fundas dentales. Aproximadamente un año tras la cirugía, un obturador definitivo hecho de resina se le entregaba al paciente⁸¹. La presencia o ausencia de una prótesis obturadora se evaluó como “sí” o “no” respectivamente.

Análisis estadístico

La muestra total de pacientes se dividió según la localización del tumor (maxilar, mandibular y base de la boca/lengua). Tanto la distribución normal de las variables como las diferencias entre los grupos de pacientes se analizaron tal y como se describieron en la primera fase de esta Tesis Doctoral Internacional. De la misma forma, un valor p menor a 0.05 se consideró significativo a nivel estadístico.

Aquellos pacientes que habían sido intervenidos y que habían recibido radioterapia posteriormente no mostraron diferencias significativas entre las evaluaciones t_{1a} y t_{1b} para las medidas de duración de la deglución del agua y de la compota de manzana, así como tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de deglución para ambos líquidos, la fuerza máxima de la lengua, la movilidad de la lengua, las funciones térmica y táctil de la lengua y su estado dental, por tanto, únicamente los datos referentes a la evaluación t_{1b} se utilizaron para el posterior análisis estadístico.

Además, al realizar el análisis de la normalidad de las variables, se demostró que la distribución de las variables duración de la deglución del agua (DDA) y duración de la deglución de la compota de manzana (DDCM) estaban desviadas hacia la derecha. Por tanto, para asegurar la normalidad de las variables y su correcto ajuste en el posterior análisis, éstas fueron transformadas logarítmicamente.

Una vez realizado este procedimiento, se llevaron a cabo dos modelos lineales mixtos con los resultados de $\log(\text{DDA})$ y $\log(\text{DDCM})$ como variables dependientes para así analizar los cambios producidos a lo largo del tiempo y los efectos de las características que presentaba cada paciente. En ambos modelos se incluyeron todos los datos basales tanto demográficos como clínicos de cada paciente, así como los diferentes momentos en los que fueron evaluados y las variables previamente descritas. En el modelo también se incluyeron todas las interacciones de cada uno de los factores descritos, excepto la presencia o ausencia del obturador, con cada uno de los momentos de evaluación (t_0 hasta t_4). Para construir un modelo parsimonioso que presentara una estructura jerárquica, todos aquellos factores que no fueran significativos ($p > 0.05$) fueron eliminados, comenzando con aquellas interacciones que tuvieran un valor p más alto. De esta forma, si una interacción entre un factor y una de las evaluaciones en el tiempo era significativa, este factor se mantenía en el modelo. Tras eliminar todas aquellas interacciones que no fueran significativas, se procedió a eliminar todos aquellos factores que tampoco fueran significativos. Una vez finalizados ambos modelos, fueron analizados nuevamente incluyendo la variable “prótesis obturadora”, ya que esta variable no se podía contabilizar en el momento de evaluación t_0 al estar presente únicamente a partir de t_1 . Ambos modelos dieron resultado a dos fórmulas que describen las medias aritméticas para $\log(\text{DDA})$ y $\log(\text{DDCM})$ dependiendo de aquellas variables e interacciones que fueran significativas. Para facilitar la visualización y la significación clínica del resultado de ambas fórmulas, éstas se completaron con datos de cada una de las diferentes localizaciones en las que se dividió la muestra de estudio para la posterior realización de un gráfico con los datos obtenidos por cada uno de los grupos diferenciados.

Para analizar la frecuencia de deglución del agua (FDA) y la frecuencia de deglución de la compota de manzana (FDCM), se llevaron a cabo dos modelos de regresión logística binaria. En primer lugar, se incluyeron todos los factores, mientras que sus interacciones con los diferentes momentos de evaluación se añadieron en un modelo de pasos sucesivos hacia delante. Aquellas interacciones que eran estadísticamente significativas ($p < 0.05$) se mantuvieron en el modelo. De la misma forma, aquellos

factores cuya interacción era significativa, también se mantuvieron en el modelo. Una vez la significación de todas las interacciones se testó, se procedió con un modelo de pasos sucesivos hacia atrás para eliminar del modelo todas aquellas variables que no eran estadísticamente significativas.

Todas las pruebas estadísticas iniciales se realizaron con el software SPSS 25.0 (IBM Corp. Armonk, Nueva York, Estados Unidos). Ambos modelos lineales mixtos y los modelos de regresión logística se llevaron a cabo con el software SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos).

Cuarta fase

Para cumplir con el segundo objetivo principal de esta Tesis Doctoral Internacional y sus dos objetivos específicos correspondientes, se llevó a cabo un estudio piloto controlado aleatorizado, con número de registro NCT04145180.

Participantes

En esta fase, se reclutaron aquellos pacientes que previamente habían sido contactados para las fases primera y segunda de esta Tesis Doctoral Internacional: supervivientes de cáncer de cabeza y cuello que habían sido tratados en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Tanto los criterios de inclusión como de exclusión fueron los previamente descritos en la primera fase de la metodología.

La muestra se dividió en dos grupos: un grupo experimental, en el que los participantes recibieron directamente el tratamiento y un grupo control, que formó parte de una lista de espera durante la que recibían los cuidados habituales recomendados por el equipo médico. Por razones éticas, todos aquellos participantes del grupo control fueron posteriormente contactados para ofrecerle participar en el grupo experimental, y poder así beneficiarse del tratamiento llevado a cabo.

Para la asignar a los participantes a uno de los dos grupos, se llevó a cabo un método de aleatorización en bloques balanceados mediante computarización, con una longitud fija de cuatro celdas por cada bloque⁸².

Previamente a comenzar el protocolo de tratamiento, tres fisioterapeutas con formación en terapia manual e inducción miofascial y con amplia experiencia clínica consensuaron las técnicas de inducción miofascial⁸³ que se utilizarían durante el tratamiento y asegurar así la uniformidad del mismo. El protocolo de fisioterapia se desarrolló durante seis semanas, con tres sesiones semanales, suponiendo un total de dieciocho sesiones de terapia manual/inducción miofascial, siendo cada sesión de una duración aproximada de cuarenta minutos. Durante el tratamiento, se llevaron a cabo técnicas de terapia miofascial en los niveles intra-bucal, facial, cervical, del hombro y del tórax. Dos fisioterapeutas con formación en terapia manual e inducción miofascial llevaron a cabo el tratamiento.

Variables de estudio

Al inicio del protocolo de estudio se recogieron los siguientes datos demográficos de todos los participantes: edad, género, consumo de tabaco (no fumador, exfumador o fumador) y consumo alcohol (no consumo, mensualmente, semanalmente, diariamente). Los siguientes datos clínicos fueron obtenidos de los registros médicos correspondientes: lado afecto (más sintomático tras el tratamiento médico) y lado no afecto (menos sintomático), región afectada (cavidad oral, faringe, laringe, glándulas salivares o cavidad nasal y senos paranasales), estadio del cáncer en el momento del diagnóstico, tipo de cirugía llevada a cabo (resección tumoral, disección del ganglio linfático centinela, disección cervical selectiva, disección cervical modificada radical o disección cervical radical) y uso de radioterapia y/o quimioterapia como tratamiento médico.

De las variables de estudio utilizadas en la primera fase de esta Tesis Doctoral Internacional, se escogieron las indicadas a continuación por haber demostrado sensibilidad de mejoría con su

tratamiento mediante terapia miofascial en otras poblaciones⁵²⁻⁵⁴: hipersensibilidad (analizada mediante umbrales de dolor a la presión), apertura máxima de la boca, rango de movimiento articular activo a nivel cervical (flexión, extensión, inclinación y rotación bilateral) y rango de movimiento articular activo del hombro (flexión, abducción y rotaciones externa e interna). Se realizó una medición de las mencionadas variables al inicio del tratamiento/al inicio de formar parte de la lista de espera (t_0) y al finalizar el tratamiento/tras seis semanas de espera durante las que los integrantes recibían los cuidados habituales recomendados por el equipo médico (t_1).

Análisis estadístico

La muestra total de participantes en el estudio piloto aleatorizado se dividió en grupo experimental (los participantes que recibieron el tratamiento de terapia manual sin formar parte de la lista de espera previamente) y grupo control (aquellos pertenecientes a la lista de espera). Tanto la distribución normal de las variables como las diferencias entre los grupos de participantes en la evaluación realizada se analizaron tal y como se describió este procedimiento en la primera fase de esta Tesis Doctoral Internacional. Para analizar las diferencias entre grupos y entre las evaluaciones inicial y final, se llevó a cabo un análisis lineal general de tipo ANOVA de medidas repetidas, con un valor estadísticamente significativo de p menor a 0.05 y un intervalo de confianza del 95 %.



5.
Resultados

Resultados

Al igual que en el capítulo referente a la metodología de esta Tesis Doctoral Internacional, los resultados de la misma se exponen en cuatro fases diferenciadas, referentes a las cuatro fases en las que se dividen los objetivos específicos.

Primera fase

Datos demográficos y clínicos

Treinta supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y veintiocho controles sanos participaron en el estudio. Los datos demográficos de ambos grupos (edad, género, consumo de tabaco y alcohol) y los datos clínicos de los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello (lado y región afectos, estadio, cirugía llevada a cabo, el uso de radioterapia y/o quimioterapia y la presencia de dolor en los niveles cervical y tórpano-mandibular) están descritos en la tabla I.

Puntos gatillo miofasciales

Las figuras I y II describen la distribución de los puntos gatillo miofasciales activos y latentes respectivamente de ambos grupos de estudio. En la tabla II se resume la media de puntos gatillo activos y latentes tanto de los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello como del grupo control.

Los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello presentaban un mayor número de puntos gatillo activos en el lado afecto comparado con el lado dominante de los controles sanos (figura I), en concreto en los músculos: temporal ($\text{Chi}^2=9.043$; $p=0.011$); masetero ($\text{Chi}^2=11.888$; $p=0.003$); suboccipital ($\text{Chi}^2=14.122$; $p=0.001$); esternocleidomastoideo ($\text{Chi}^2=11.445$; $p=0.003$); escalenos ($\text{Chi}^2=7.387$; $p=0.025$); fibras superiores del trapecio ($\text{Chi}^2=10.624$; $p=0.005$) y elevador de la escápula ($\text{Chi}^2=10.282$; $p=0.006$). En el lado no afecto también se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al lado no dominante de los controles sanos en los siguientes músculos (figura II): temporal ($\text{Chi}^2=7.068$; $p=0.029$); masetero ($\text{Chi}^2=8.851$; $p=0.012$) y suboccipital ($\text{Chi}^2=7.490$; $p=0.024$). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los siguientes músculos del lado no afecto/no dominante respectivamente de supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y controles sanos: esternocleidomastoideo ($\text{Chi}^2=3.468$; $p=0.177$), escalenos ($\text{Chi}^2=5.193$; $p=0.075$), fibras superiores del trapecio ($\text{Chi}^2=4.318$; $p=0.115$) y elevador de la escápula ($\text{Chi}^2=3.938$; $p=0.140$).

Umbral de dolor a la presión

En la tabla III se resumen los umbrales de dolor a la presión tanto de supervivientes de cáncer de cabeza y cuello como de los controles sanos de las regiones evaluadas. El análisis estadístico evidenció diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre lado (afecto y no afecto para los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello; lado dominante y lado no dominante para los controles sanos) en las regiones mencionadas a continuación: los músculos masetero (grupo: $F=14.713$; $p<0.001$; lado $F=0.011$; $p=0.915$), fibras superiores del trapecio (grupo: $F=13.474$; $p<0.005$; lado $F=0.552$; $p=0.460$) y elevador de la escápula (grupo: $F=8.891$; $p=0.004$; lado $F=0.487$; $p=0.487$); la articulación esterno-clavicular (grupo: $F=6.753$; $p=0.011$; lado $F=0.121$; $p=0.729$), y el músculo tibial anterior (grupo: $F=13.728$; $p<0.001$; lado $F=0.006$; $p=0.940$). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ni entre lados en el músculo temporal (grupo: $F=3.644$; $p=0.060$; lado $F=0.000$; $p=0.998$) ni en la articulación cigapofisaria C5-C6 (grupo: $F=3.189$; $p=0.078$; lado $F=0.012$; $p=0.915$).

Tabla I. Datos demográficos y clínicos				
Media±SD en datos continuos y n(%) en datos de carácter categórico				
		sCCyC (n=30)	Controles (n=28)	Valor <i>p</i>
Edad		59.4±13.1	58.1±12.7	<i>p</i> = 0.618†
Género	Hombre	20 (75)	20 (75)	NA
	Mujer	10 (35)	10 (35)	
Hábito tabáquico	No fumador	10 (33)	17 (61)	<i>p</i> = 0.110*
	Ex-fumador	17 (57)	9 (32)	
	Fumador	3 (10)	2 (7)	
Consumo de alcohol	No consumo	14 (47)	10 (36)	<i>p</i> = 0.006*
	Mensualmente	6 (20)	2 (7)	
	Semanalmente	3 (10)	14 (50)	
	Diariamente	7 (23)	2 (7)	
Lado afecto	Derecho	14 (47)	NA	NA
	Izquierdo	14 (47)		
	Bilateral	2 (6)		
Región	Cavidad oral y orofaringe	17 (57)	NA	NA
	Laringe e hipofaringe	8 (27)		
	Glándulas salivales	3 (10)		
	Nasofaringe	1 (3)		
	Cavidad nasal y senos paranasales	1 (3)		
Estadio	I	6 (20)	NA	NA
	II	6 (20)		
	III	7 (23)		
	IV	11 (37)		
Cirugía realizada	Sin cirugía	3 (10)	NA	NA
	Tumorectomía	5 (17)		
	DCRM	16 (53)		
	DCR	5 (17)		
	Laringectomía + DCR	1 (3)		
Radioterapia y quimioterapia	Ninguno	1 (3)	NA	NA
	Radioterapia	11 (37)		
	Radioquimioterapia	18 (60)		
Dolor (EVA)	Cervical	3.5±3.3	1±1.7	<i>p</i> < 0.001†
	Lado afecto ATM	2.4±3.4	0.6±1.57	<i>p</i> = 0.003‡
	Lado no afecto ATM	1.2±2.6	0.2±1	

*Chi² test; †Test t de Student; ‡ANOVA. ATM: Articulación témporo-mandibular; EVA: Escala Visual Analógica; DCR: disección cervical radical; DCRM: disección cervical radical modificada; NA: no aplicable; sCCyC: supervivientes de cáncer de cabeza y cuello; SD: desviación estándar;

Tabla II. Puntos gatillo miofasciales en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y controles sano
Valores expresados en media±SD

	SCCyC (n=30)	Controles (n=28)	Valor p
Activos	2.8±3.6	0.6±1.2	p<0.001
Latentes	2.8±2.9	0.7±1.4	p=0.003
PGM totales	5.7±4.2	1.4±2.1	p<0.001

*Test U de Mann-Whitney; sCCyC: Supervivientes de cáncer de cabeza y cuello; PGM: Puntos gatillo miofasciales; SD: desviación estándar

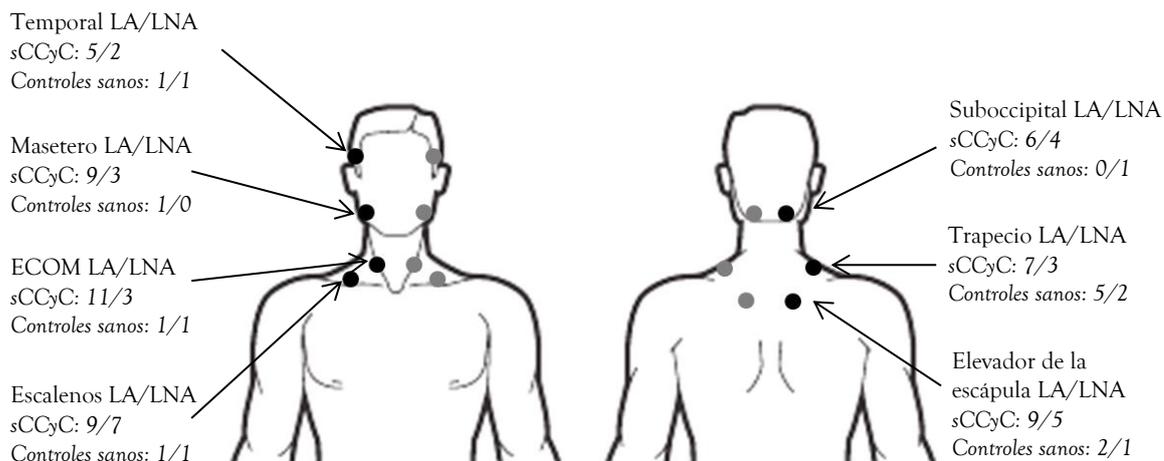


Figura I. Puntos gatillo miofasciales activos en sCCyC y controles sanos

ECOM: Esternocleidomastoideo; LA: Lado afecto; LNA: Lado no afecto; sCCyC: Supervivientes de cáncer de cabeza y cuello

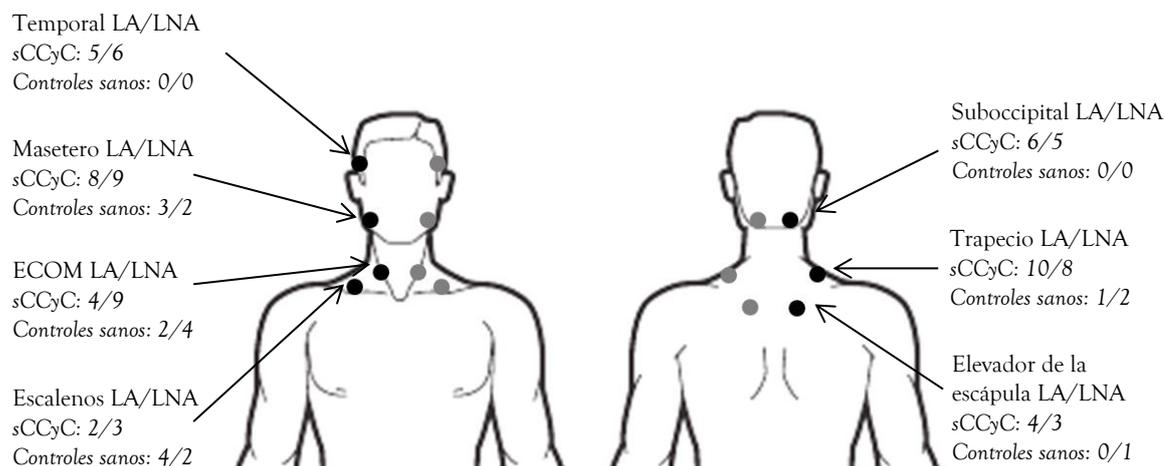


Figura II. Puntos gatillo miofasciales latentes en sCCyC y controles sanos

ECOM: Esternocleidomastoideo; LA: Lado afecto; LNA: Lado no afecto; sCCyC: Supervivientes de cáncer de cabeza y cuello

Tabla III. Umbrales de dolor a la presión (kg/cm²) en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y controles sanos
Valores expresados en media±SD (con un intervalo de confianza del 95 %)

	sCCyC (n=30)		Controles (n=28)		Valor p†	
	Lado afecto	Lado no afecto	Lado dominante	Lado no dominante	Entre grupos	Entre lados
Temporal	2.4±1.4(0.2;6.6)	2.2±1.4(0.3;7.6)	2.5±0.9(1.6;5.0)	2.4±0.9(1.2;4.7)	p=0.060	p=0.998
Masetero	1.4±0.8(0.0;3.8)	1.6±0.7(0.0;3.4)	2.2±0.8(0.7;4.3)	2.1±0.7(1.0;3.8)	p<0.001	p=0.915
Fibras superiores del trapecio	3.0±2.14(0.0;7.9)	3.6±2.4(0.5;9.6)	4.3±2.3(1.4;9.0)	4.5±2.2(1.3;8.8)	p<0.005	p=0.460
Elevador de la escápula	3.7±2.3(0.0;9.1)	4.4±2.5(0.6;9.6)	5.5±2.7(1.5;11.7)	5.3±2.3(1.6;9.4)	p=0.004	p=0.487
Articulación cigapofisaria C5-C6	2.7±1.5(0.0;6.7)	2.7±1.5(0.4;5.8)	3.2±1.5(0.8;6.8)	3.2±1.5(0.8;6.9)	p=0.078	p=0.915
Articulación esterno-clavicular	2.8±1.9(0.2;10)	3.0±2.1(0.4;1)	3.5±1.6(1.1;7.3)	3.7±1.8(1.2;7.3)	p=0.011	p=0.729
Tibial anterior	5.4±3.0(1.1;12.9)	5.2±2.8(1;14.0)	7.2±2.9(2.4;13.3)	7.0±2.6(2.4;12.4)	p<0.001	p=0.940

†test ANCOVA

sCCyC: supervivientes de cáncer de cabeza y cuello; SD: desviación estándar.

Dolor percibido y su correlación con puntos gatillo miofasciales y umbrales de dolor a la presión

El análisis de correlación demostró una correlación positiva entre la presencia de dolor cervical y el número de puntos gatillo miofasciales activos a nivel de las fibras superiores del músculo trapecio ($r_s=0.547$; $p=0.008$): a mayor percepción de dolor, mayor número de puntos gatillo en dicha región. El resto de músculos analizados no presentaron correlación positiva o negativa con la presencia de dolor a nivel cervical o témporo-mandibular ($p>0.05$)

Al analizar la correlación entre el dolor a nivel cervical y témporo-mandibular con los umbrales de dolor a la presión en las regiones evaluadas, se encontró una correlación negativa entre el dolor percibido a nivel de la región témporo-mandibular y el umbral de dolor a la presión en el músculo masetero ($r_s=0.468$; $p=0.028$): a mayor percepción de dolor, el umbral de dolor tolerado es menor. Dicho análisis no evidenció más correlaciones entre el dolor percibido a nivel cervical y témporo-mandibular y el umbral de dolor a la presión en las diferentes regiones evaluadas ($p>0.05$).

Segunda fase

Datos demográficos y clínicos

Treintaidós supervivientes de cáncer de cabeza y cuello (doce mujeres y veinte hombres) y treintaidós controles sanos pareados por edad y género con los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello participaron en el estudio (tabla IV). La media de edad era de 58.8 en los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y de 58.4 en el grupo control. Once supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y diecinueve controles no fumaban, cuatro participantes de ambos grupos eran fumadores en el momento de su participación en el estudio y diecisiete supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y nueve controles eran exfumadores. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los hábitos tabáquicos entre ambos grupos. Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas referentes al consumo de alcohol entre ambos grupos ($p=0.004$), con el grupo de supervivientes de cáncer de cabeza y cuello presentando una tasa menor de consumo de alcohol comparados con los participantes del grupo control.

Entre los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello, la media de tiempo entre el diagnóstico inicial y su participación en el estudio fue de 21.1 meses. De este grupo, veintiocho fueron intervenidos quirúrgicamente, de los cuales en veintidós se realizó una disección cervical; veintisiete de estos casos recibieron quimioterapia y radioterapia, mientras que sólo cuatro supervivientes de cáncer de cabeza y cuello recibieron tratamiento mediante radioterapia y quimioterapia.

Tabla IV. Datos demográficos y clínicos

Media±SD en datos continuos y n(%) en datos de carácter categórico

	sCCyC (n=32)	Controles (n=32)	Valor p
Edad	58.8±11.9	58.4±12	$p = 0.977^{\ddagger}$
Género			
Hombre	20 (62.5)	20 (62.5)	NA
Mujer	12 (37.5)	12 (37.5)	
Hábito tabáquico			
No fumador	11 (34.4)	19 (59.4)	$p = 0.101^{\mu}$
Ex-fumador	17 (53.1)	9 (28.1)	
Fumador	4 (12.5)	4 (12.5)	
Consumo de alcohol			
No consumo	15 (46.9)	10 (31.3)	$p = 0.004^{**\mu}$
Mensualmente	8 (25)	3 (9.4)	
Semanalmente	3 (9.4)	16 (50)	
Diariamente	6 (18.8)	3 (9.4)	
Región			
Cavidad nasal, senos paranasales y nasofaringe	19 (59.4)		NA
Cavidad oral y orofaringe	11 (34.4)	NA	
Laringe e hipofaringe	2 (6.2)		
Estadio			
I	6 (18.8)		NA
II	6 (18.8)		
III	7 (21.9)	NA	
IV	13 (40.5)		
Tiempo desde el diagnóstico (meses)	21.1±10.7	NA	NA
Modalidad de tratamiento			
Radioterapia	1 (3.1)		NA
Radioterapia + quimioterapia	3 (9.4)		
Cirugía	1 (3.1)	NA	
Cirugía y radioterapia	11 (34.4)		
Cirugía, radioterapia y quimioterapia	16 (50)		
Cirugía realizada			
Sin cirugía	10 (31.3)		NA
DCRM	15 (46.9)	NA	
DCR	7 (21.8)		

** $p < 0.01$; \ddagger : Test t de Student para muestras independientes; μ : test χ^2 ; DCR: disección cervical radical; DCRM: disección cervical radical modificada; NA: no aplicable; sCCyC: supervivientes de cáncer de cabeza y cuello; SD: desviación estándar.

Apertura máxima de la boca

La apertura máxima de la boca presentó diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y controles sanos ($p=0.002$). La media aritmética de apertura de la boca en los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello fue de 34.5 mm (± 13.3), categorizado como presencia de trismus. Los controles sanos, por su parte, alcanzaron una media de 44.1mm (± 7.4) (tabla V). En total, diecisiete supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y cinco controles sanos presentaron una medida de apertura de la boca menor a 35 mm, mientras que para el resto de la muestra (quince supervivientes

de cáncer de cabeza y cuello y veintisiete controles sanos) la apertura activa de la boca fue mayor a 35 mm.

Disfunción témporo-mandibular

El índice anamnésico de Fonseca categorizó la disfunción a nivel témporo-mandibular como ausencia de disfunción para doce supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y veinticuatro controles sanos, disfunción leve en siete supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y ocho controles, mientras que seis y siete supervivientes de cabeza y cuello indicaron la presencia respectivamente de disfunción moderada y disfunción grave (tabla V).

Función cervical

Los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello alcanzaron menores rangos de movimiento articular activos estadísticamente significativos en la inclinación cervical a nivel bilateral cuando fueron comparados con los controles sanos ($p < 0.05$) (tabla V). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos para los movimientos de flexión ($p = 0.561$), y rotación hacia ambos lados ($p > 0.05$). Los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello alcanzaron menores valores en la evaluación de la resistencia de la musculatura flexora cervical profunda en comparación al grupo control ($p < 0.001$).

Función del hombro

La flexión y la abducción del hombro en el lado afecto fue significativamente menor en los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para los movimientos de flexión y abducción en el lado no afecto, ni para las rotaciones interna y externa de ambos lados ($p > 0.05$).

En la escala de evaluación muscular de D&W, se registró la fuerza del músculo trapecio por debajo de cinco en doce supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y un participante del grupo control, mientras que veinte supervivientes de cáncer de cabeza y cuello y treinta y un controles alcanzaron la puntuación máxima posible. El análisis estadístico evidenció diferencias estadísticamente significativas entre grupos al comparar el lado afecto de los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello con el lado dominante de los participantes del grupo control ($p = 0.008$).

Las subescalas de dolor y discapacidad, así como el valor total del cuestionario SPADI presentaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p < 0.001$). La media aritmética para los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello fue de 30.1, 17.1 y 0.3 para las escalas de dolor, discapacidad y el valor total del cuestionario SPADI respectivamente, mientras que los valores alcanzados para dichas escalas fueron 6.1, 2.7 y 0.04 en los controles sanos (tabla V).

Alteración de la función deglutoria

Los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello alcanzaron una media aritmética de 16.7 en el cuestionario EAT-10, demostrando una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control ($p < 0.001$). Las diferencias en los valores de la EVA para evaluar la dificultad al tragar también fueron estadísticamente significativas entre grupos ($p < 0.001$). Los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello localizaron la dificultad durante la deglución de forma más frecuente en el nivel faríngeo (40.6 %), seguido de la fase oral (25 %) y la fase pre-oral (12.5 %). Tres supervivientes de cáncer de cabeza y cuello indicaron dificultad en la deglución en las tres regiones (tabla V).

Tabla V. Resultados de las medidas de la apertura máxima de la boca, disfunción témporo-mandibular, función de las regiones cervical y del hombro y alteración de la función deglutoria.

Media±SD en datos continuos y n(%) en datos de carácter categorico

	sCCyC (n=32)	Controles (n=32)	Valor p
AMB	34.5±13.3	44.1±7.4	p = 0.002***‡
�ndice anamnésico de Fonseca			
Sin disfunción	12 (37)	24 (75)	p = 0.001***µ
Disfunción leve	7 (22)	8 (25)	
Disfunción moderada	6 (19)	0 (0)	
Disfunción grave	7 (22)	0 (0)	
RMA cervical			
Flexión	42.4±11.7	45.7±16.9	p = 0.561‡
Extensión	46.8±14.4	57.8±15.6	p = 0.007***‡
Inclinación hacia el lado afecto	31.9±11.6	39.1±9.9	p = 0.014**‡
Inclinación hacia el lado no afecto	31.6±8.5	39.1±9.9	p = 0.003***‡
Rotación hacia el lado afecto	49.8±14.8	58.4±15.9	p = 0.077†
Rotación hacia el lado no afecto	52.5±12.7	55.9±15.7	p = 0.194†
TRFCP	10.5±6.8	27.8±14.6	p = 0.000***‡
RMA del hombro			
Flexión lado afecto	149.5±29.9	163.5±16	p = 0.016**†
Flexión lado no afecto	155.1±23.9	165.9±13.6	p = 0.172†
Abducción lado afecto	138.3±36.8	159.4±23.3	p = 0.014**†
Abducción lado no afecto	145.6±32.4	164.7±20.9	p = 0.130†
Rotación externa lado afecto	74.2±17.9	80±16.5	p = 0.198†
Rotación externa lado no afecto	72.8±20.4	80.9±16.2	p = 0.135†
Rotación interna lado afecto	74.6±15.7	65.6±19.4	p = 0.111†
Rotación interna lado no afecto	72.4±22.5	69.8±17.9	p = 0.119†
Daniels y Worthingham's			
Lado afecto			p = 0.008***µ
2	1 (3.1)	0 (0)	
3	1 (3.1)	0 (0)	
4	10 (31.3)	1 (3.1)	
5	20 (62.5)	31 (96.9)	
Lado no afecto			p = 0.157µ
2	0 (0)	0 (0)	
3	1 (3.1)	0 (0)	
4	4 (12.5)	0 (0)	
5	27 (84.4)	32 (100)	
SPADI			
Dolor	30.1±33.9	6.1±18.1	p = 0.000***†
Discapacidad	17.1±19.9	2.7±7.9	p = 0.000***†
Total	0.3±0.3	0.1±0.2	p = 0.000***†
EAT-10	16.7±10.7	0±0	p = 0.000***†
EVA – dificultad tragar	2.1±2.9	0.03±0.18	p = 0.000***‡
Localización dificultad deglución			
Ninguna	4 (12.5)	31 (96.9)	p = 0.000***µ
Pre-oral	4 (12.5)	0 (0)	
Oral	8 (25)	1 (3.1)	
Faringea	13 (40.6)	0 (0)	
Pre-oral, oral y faringea	3 (9.4)	0 (0)	

*: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001; µ: Test de Chi²; †: Test U de Mann-Whitney; ‡: Test t de Student

AMB: apertura máxima de la boca; EAT-10: Herramienta para el despistaje de la disfagia; EVA: escala visual analógica; RMA: rango de movimiento activo; sCCyC: supervivientes de cáncer de cabeza y cuello; SPADI:  ndice de dolor y discapacidad del hombro; TRFCP: test de resistencia de los flexores cervicales profundos.

Correlación entre la función motora y la alteración de la deglución

Las correlaciones presentes entre la apertura activa de la boca, las alteraciones a nivel de la articulación témporo-mandibular, la función motora en las regiones cervical y del hombro y la función deglutoria se muestran en la figura III. Las correlaciones positivas (o directas) presentes entre variables de carácter objetivo indican que una correcta función en una variable está asociada a la correcta función de la

variable con la que se relaciona; en el caso de las variables de carácter subjetivo, los valores más altos indicarán por su parte una peor función. Las correlaciones negativas (o indirectas) entre variables objetivas y subjetivas indican una peor función de la variable objetiva relacionada a un valor más alto en la variable subjetiva.

La apertura activa de la boca estaba relacionada de forma positiva con la escala de evaluación muscular de D&W en el lado afecto ($p=0.030$) y de forma negativa al valor total del cuestionario SPADI y a la subescala de discapacidad. ($p<0.05$). El índice anamnésico de Fonseca se correlacionó indirectamente con la rotación cervical ($p=0.016$) y directamente con todas las subescalas del cuestionario SPADI y el cuestionario EAT-10 ($p<0.05$). La flexión cervical presentó una correlación positiva con la flexión y la abducción del hombro ($p<0.05$). La inclinación cervical presentó una correlación positiva con la abducción y la rotación externa del hombro ($p<0.05$), mientras que la rotación cervical mostró una correlación positiva con la escala de evaluación muscular de D&W en el lado no afecto ($p=0.003$). El test de resistencia de los flexores cervicales profundos estaba correlacionado directamente con la abducción del hombro ($p=0.003$). Las subescalas de dolor y discapacidad del cuestionario SPADI se correlacionaron respectivamente y de forma indirecta con la inclinación y la extensión cervical ($p<0.05$).

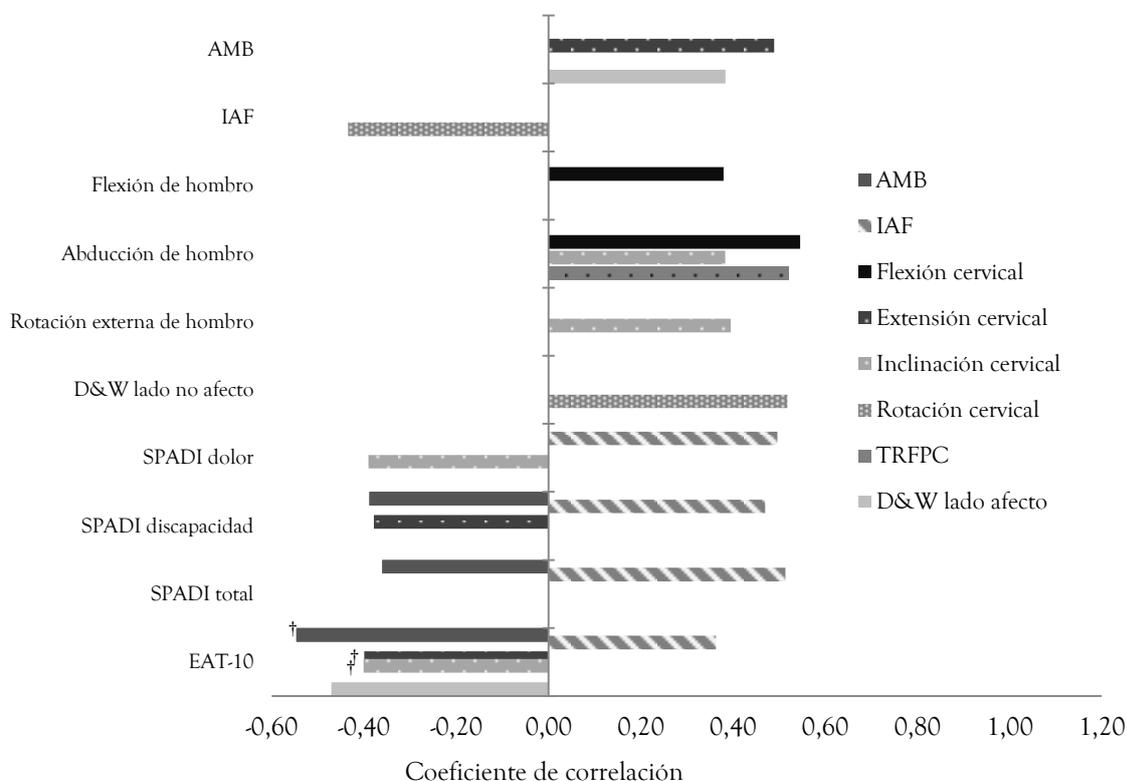


Figura III. Correlaciones significativas entre AMB, disfunción témporo-mandibular, función motora cervical y del hombro y función deglutoria ($p<0.05$). †Coeficiente de correlación de Pearson. Los coeficientes de correlación de Spearman no presentan símbolo en la gráfica. AMB: Apertura máxima de la boca; D&W: Escala de evaluación muscular de Daniels y Worthingham's; EAT-10: Herramienta para el despistaje de la disfagia; IAF: Índice anamnésico de Fonseca; SPADI: Índice de dolor y discapacidad del hombro; TRFCP: Test de resistencia de los flexores cervicales profundos.

El cuestionario EAT-10 fue la única medida de evaluación de la función deglutoria que mostró correlaciones estadísticamente significativas con la función motora. Se relacionó indirectamente con la apertura activa de la boca ($p<0.001$), la inclinación cervical ($p=0.002$), la extensión cervical ($p=0.002$) y la escala de evaluación muscular en el lado afecto ($p=0.007$). Por último, se correlacionó indirectamente con el índice anamnésico de Fonseca ($p=0.045$).

Tabla VI. Datos demográficos, clínicos y exploración realizadas durante la evaluación inicial, diferenciadas por localización tumoral. Media±SD en datos continuos y n(%) en datos de carácter categórico.

		Maxilar (n=30)	Mandíbula (n=48)	BBL (n=45)	Valor <i>p</i>
Edad		68.6±12.3	66.7±12.7	61.4±13.1	<i>p</i> = 0.036 ^{b*}
Género	Hombre	14 (47)	25 (52)	30 (67)	<i>p</i> = 0.179 ^a
	Mujer	16 (53)	23 (48)	15 (33)	
Consumo de tabaco	Si	8 (27)	18 (38)	16 (36)	<i>p</i> = 0.599 ^a
	No	22 (73)	30 (62)	29 (64)	
Consumo de alcohol	Si	8 (27)	15 (31)	19 (42)	<i>p</i> = 0.328 ^a
	No	22 (73)	33 (69)	26 (58)	
Estadio tumoral	I	5 (17)	14 (29)	23 (51)	<i>p</i> = 0.006 ^{a***}
	II	11 (37)	13 (27)	14 (31)	
	III	1 (3)	3 (6)	4 (9)	
	IV	13 (43)	18 (38)	4 (9)	
Tratamiento	Cirugía	12 (40)	24 (50)	23 (51)	<i>p</i> = 0.600 ^a
	Cirugía y radioterapia	18 (60)	24 (50)	22 (49)	
Reconstrucción quirúrgica	Cierre primario	17 (57)	16 (33)	23 (51)	<i>p</i> = 0.000 ^{a***}
	Injerto local	1 (3)	2 (4)	1 (2)	
	Colgajo fasciocutáneo	12 (40)	12 (25)	19 (42)	
	Injerto óseo	0 (0)	18 (38)	2 (4)	
DDA		2.6±1.5	2.9±1.6	2.4±2.2	<i>p</i> = 0.343
DDCM		3.6±2.2	4.4±3.02	3.1±1.7	<i>p</i> = 0.040 ^{b*}
FDA	Normal	28 (93.3)	48 (100)	43 (95.6)	<i>p</i> = 0.231 ^a
	Alterada	2 (6.7)	0 (0)	2 (4.4)	
FDCM	Normal	23 (76.7)	39 (81.3)	43 (95.6)	<i>p</i> = 0.045 ^{a*}
	Alterada	7 (23.3)	9 (18.8)	2 (4.4)	
Fuerza máxima de la lengua		12.9±6.3	15.9±7.7	15.2±7.5	<i>p</i> = 0.651 ^b
Movilidad de la lengua	Movilidad normal	29 (96.7)	42 (87.5)	27 (60)	<i>p</i> = 0.001 ^{a**}
	Alteración de la movilidad	1 (3.3)	6 (12.5)	16 (35.6)	
	Sin movilidad	0 (0)	0 (0)	2 (4.4)	
FSL termal	Normal	29 (96.7)	46 (95.8)	43 (95.6)	<i>p</i> = 0.971 ^a
	Alteración unilateral	1 (3.3)	2 (4.2)	2 (4.4)	
	Alteración bilateral	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
FSL táctil	Normal	29 (96.7)	44 (93.6)	40 (88.9)	<i>p</i> = 0.160 ^a
	Alteración unilateral	0 (0)	3 (6.4)	5 (11.1)	
	Alteración bilateral	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	
Estado dental	ED	7 (23)	13 (27)	5 (11)	<i>p</i> = 0.212 ^a
	FD	7 (23)	8 (17)	13 (29)	
	FD&FDI	0 (0)	2 (4)	4 (9)	
	FDI&FDI	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	FD&D	4 (14)	8 (17)	3 (7)	
	FDI&D	1 (3)	0 (0)	0 (0)	
	D	11 (37)	17 (35)	20 (44)	

*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$; a: Test Chi²; b: test ANOVA

BBL = Base de la boca/lengua; D = dentado natural; DDA: duración de la deglución de agua; DDCM: duración de la deglución de compota de manzana; ED = sin dientes; FD = dentadura postiza completa; FDA: frecuencia de la deglución de agua; FDCM: frecuencia de la deglución de compota de manzana; FDI = dentadura con implantes; FSL: función sensitiva de la lengua; SD: desviación estándar

Tercera fase

Datos demográficos y clínicos

Ciento veintitrés pacientes participaron en esta fase de la presente Tesis Doctoral Internacional. Del total de la muestra, treinta de ellos presentaban un tumor a nivel maxilar, cuarenta y ocho a nivel de la mandíbula y cuarenta y cinco a nivel de la base de la boca/lengua. En la última evaluación realizada (t_4) aun participaban sesenta y nueve pacientes: trece con el tumor localizado a nivel maxilar, veinticuatro a nivel mandibular y veintinueve a nivel de la base de la boca/lengua. El diagrama de evolución de la participación de los pacientes en cada evaluación ha sido descrito en artículos previos que se realizaron con la misma muestra^{84,85}. Las características demográficas y clínicas de los participantes en la primera evaluación realizada se recogen en la tabla VI.

Duración de la deglución de agua

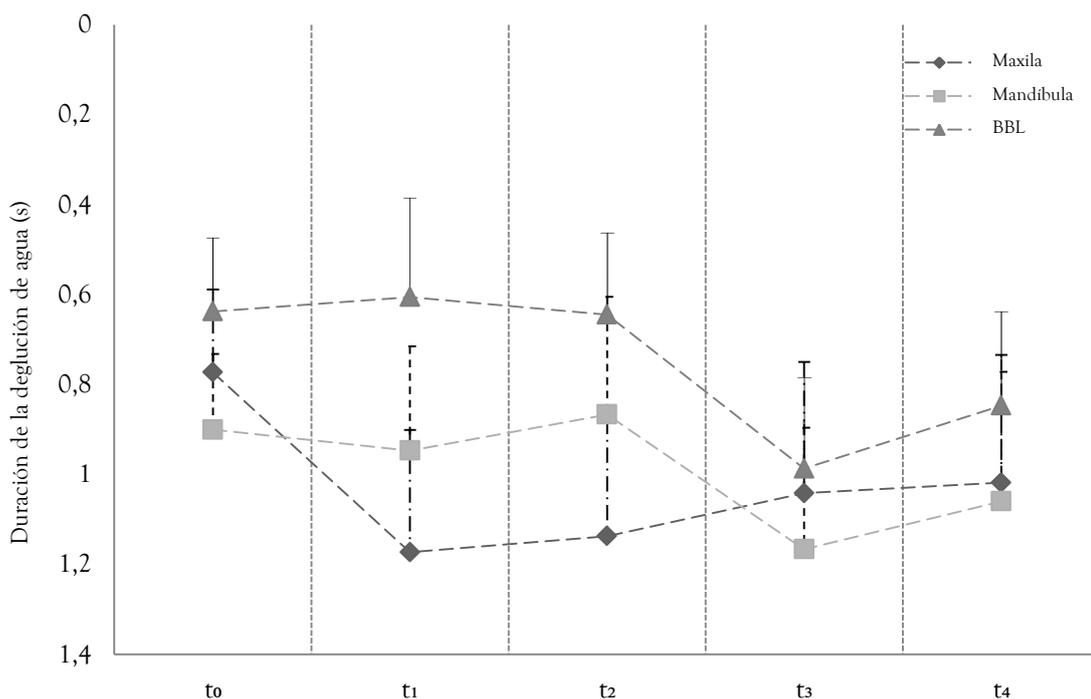
El modelo lineal mixto de análisis llevado a cabo mostró que el momento de la evaluación, la edad y la fuerza máxima de la lengua influyeron significativamente en la duración de la deglución del agua (DDA). Además, la ubicación y el tamaño del tumor, la movilidad de la lengua y la función sensitiva táctil de la lengua afectaron a la DDA de manera diferente en cada evaluación. Los coeficientes positivos significan una DDA más larga (por lo tanto un peor rendimiento), mientras que los coeficientes negativos indican una DDA más rápida (mejor rendimiento), esto es así cuando todas las demás variables permanecen iguales (anexo I).

El rendimiento de la DDA empeoró de t_1 a t_4 . Los pacientes con una edad avanzada presentaron peores resultados. La DDA para el grupo cuyo tumor se localizaba a nivel maxilar empeoró desde t_0 a t_1 , y mejoró ligeramente de t_1 a t_4 (figura IV). En el grupo con la región mandibular afectada, la DDA aumentó desde t_0 a t_2 , disminuyó de t_2 a t_3 y aumentó de nuevo desde t_3 a t_4 . La DDA empeoró para el grupo con la localización del tumor a nivel de la base de la boca/lengua desde t_1 a t_3 y mejoró de t_3 a t_4 . La DDA mejoró desde t_0 hasta t_4 en aquellos estadios tumorales menores a IV, únicamente el grupo con un estadio tumoral de grado I alcanzó un mejor rendimiento en t_3 en comparación con t_4 . Una mayor fuerza máxima de la lengua disminuye la DDA. En la primera evaluación realizada, aquellos pacientes que presentaban una mejor movilidad a nivel de la lengua (hasta el labio o sobrepasando el labio) presentaron una DDA más corta, ende más eficaz. En la misma línea, aquellos pacientes que presentaban peores resultados a nivel de la función táctil sensitiva de la lengua en t_0 presentaron DDA más largas. Los pacientes que no tenían alteración de esta función alcanzaron mejores resultados en las evaluaciones t_2 y t_4 .

Frecuencia de deglución de agua

El momento de la evaluación, la edad, el tratamiento oncológico recibido, la fuerza máxima de la lengua y la función sensitiva táctil de la lengua fueron factores significativos para la frecuencia de deglución de agua (FDA). Los coeficientes positivos muestran la probabilidad de presentar una frecuencia normal durante la deglución, mientras que los valores negativos significan que esta probabilidad disminuye cuanto menor sea dicho coeficiente. Los factores significativos se incluyeron en una fórmula que resume la FDA (anexo I). La fuerza máxima de la lengua empeoró desde t_0 hasta t_4 . Aquellos pacientes con una edad más avanzada tenían una mayor probabilidad de tener más tragos durante la realización del test. Los pacientes que solo recibieron cirugía como tratamiento médico obtuvieron mejores frecuencias de deglución que aquellos que fueron intervenidos quirúrgicamente y

que también recibieron radioterapia (figura V). Una mayor fuerza máxima de la lengua, así como la ausencia de alteraciones en la función sensitiva táctil de la lengua aumentaban la probabilidad de tener una FDA normal.



Δ Max-Mand	0.13	0.23	0.27	0.12	0.04
Δ Max-BBL	0.14 †	0.57* †	0.49	0.05	0.17
Δ Mand-BBL	0.26*	0.34	0.22	0.18	0.21*

Figura IV. Valores de la duración de la deglución de agua (DDA) y su desviación estándar, obtenidas mediante un análisis de modelo lineal mixto. La DDA se divide en tres grupos en función de su localización y sobre cinco evaluaciones realizadas a lo largo de los cinco años posteriores al diagnóstico de cáncer. Los valores medios de las variables continuas y la categoría más frecuente en las variables categóricas se utilizaron para completar la fórmula (anexo I) para cada grupo diferenciado, y así facilitar la visualización de la relación entre las variables independientes y la DDA. La mayor DDA implica una peor función, por lo que el eje y se invirtió para facilitar la comprensión de los datos. *Diferencia estadísticamente significativa entre dos grupos en una misma evaluación ($p < 0.05$). †Diferencia estadísticamente significativa entre dos momentos de evaluación contiguos ($p < 0.05$). BBL: base de la boca/lengua; DDA: duración de la deglución de agua.

Duración de la deglución de la compota de manzana

El modelo lineal mixto mostró que el momento de la evaluación, la edad, el género, el consumo de alcohol, la fuerza máxima de la lengua y la función sensitiva táctil de la lengua influían significativamente en la duración de la deglución de compota de manzana (DDCM), además de la localización del tumor que influyó en la DDCM de manera diferente en cada uno de los diferentes momentos de evaluación (figura VI). Los coeficientes positivos significan un DDCM más larga, mientras que los negativos indican una DDCM más corta. La fórmula indicando todos los coeficientes de cada uno de los factores que influyen sobre la DDCM está descrita en el anexo I.

Los pacientes alcanzaron la DDCM más corta en t_1 , y desde entonces empeoró hasta t_4 . El hecho de tener una edad más avanzada y consumir más de una dosis de alcohol al día empeoraba la DDCM. Las mujeres presentaron peores resultados que los hombres. La DDCM empeoró en el grupo con la localización tumoral a nivel maxilar desde t_0 hasta t_1 , mejoró hasta t_3 y volvió a empeorar entre t_3 y t_4 . Los grupos con localizaciones tumorales en la mandíbula y en la base de la boca/lengua tuvieron mejor DDCM en comparación con el grupo de localización tumoral a nivel de la maxila en t_1 y t_4 . Una mayor fuerza máxima de la lengua así como la ausencia de alteraciones a nivel de la función sensitiva táctil de la lengua mejoraron la DDCM.

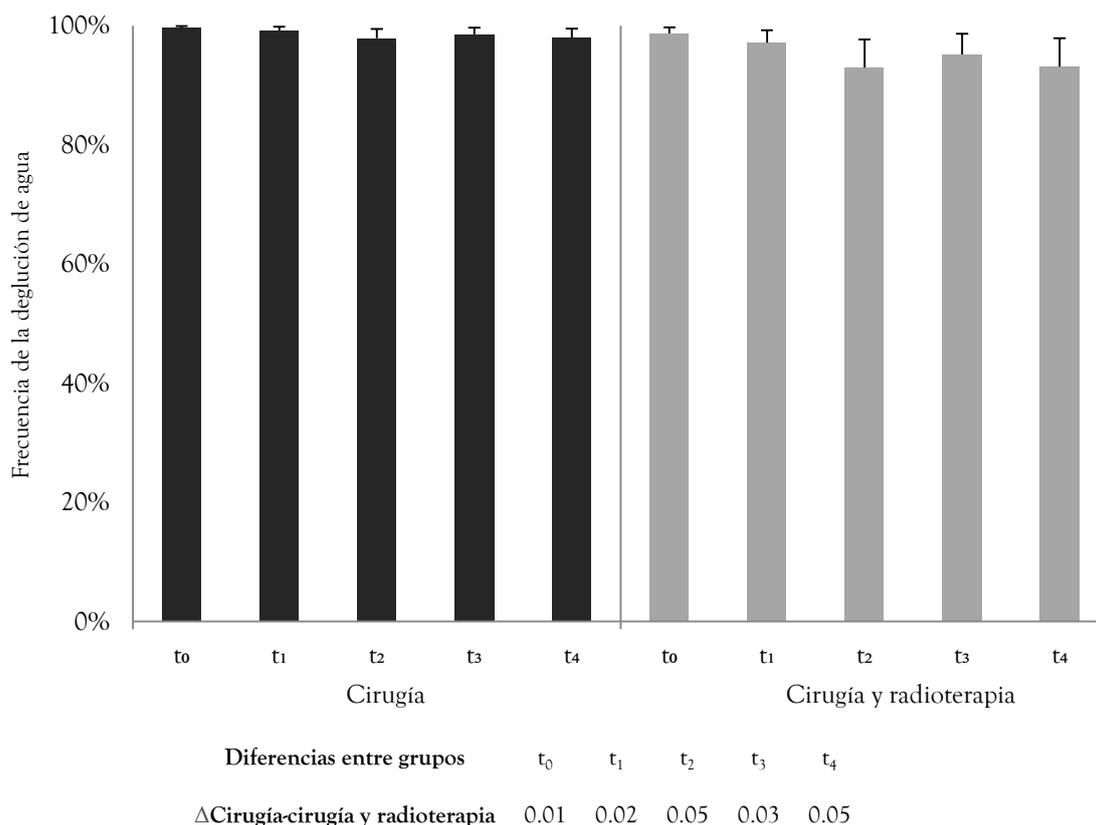
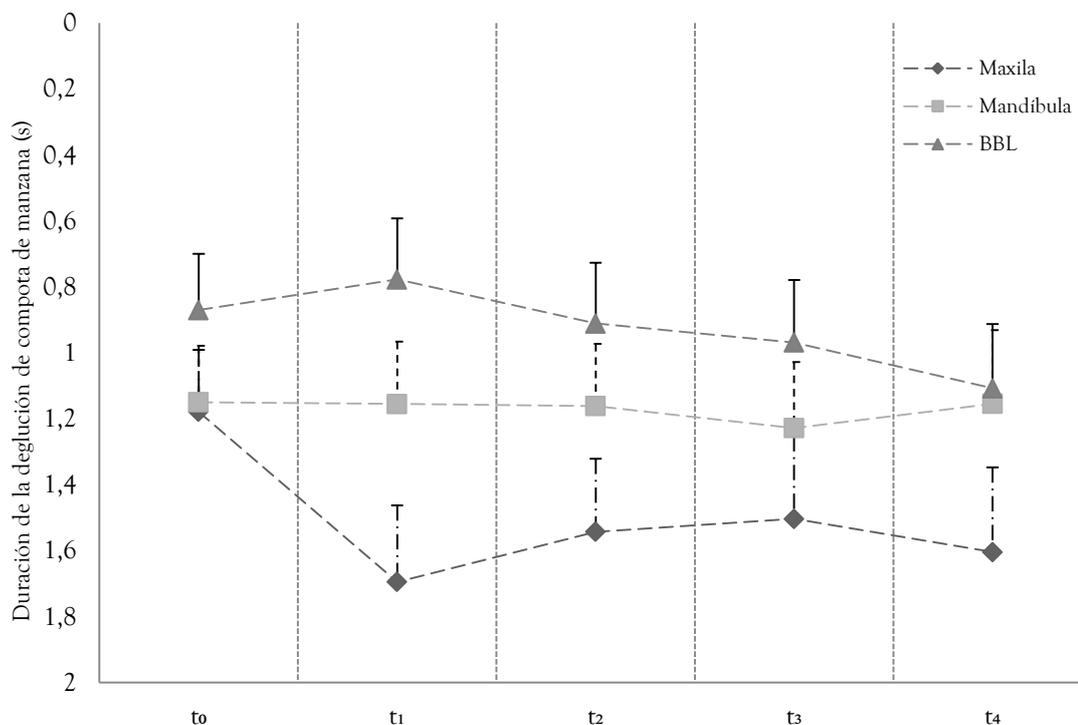


Figura V. Valores de la frecuencia de deglución de agua (FDA) y su desviación estándar, obtenidas mediante un análisis de regresión lineal. La FDA se divide en dos grupos en función del tratamiento médico curativo recibido y sobre cinco evaluaciones realizadas a lo largo de los cinco años posteriores al diagnóstico de cáncer. Los valores medios de las variables continuas y la categoría más frecuente en las variables categóricas se utilizaron para completar la fórmula (anexo I) para cada grupo diferenciado, y así facilitar la visualización de la relación entre los factores significativos y la FDA. †Diferencia estadísticamente significativa entre dos momentos de evaluación contiguos ($p < 0.05$). FDA: frecuencia en la deglución de agua.

Frecuencia de deglución de compota de manzana

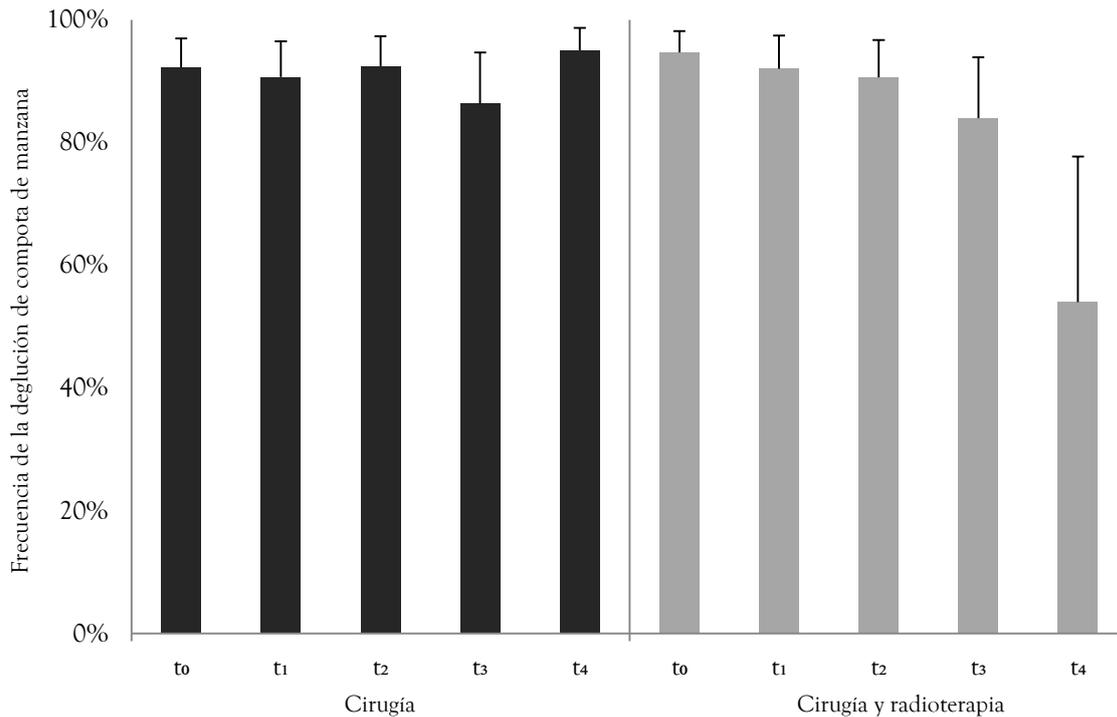
La edad, la fuerza máxima de la lengua y la función sensitiva táctil de la lengua fueron factores significativos en el modelo de análisis. Se encontró una interacción entre el momento de la evaluación y el tratamiento médico utilizado, por lo que estos factores se mantuvieron en el modelo. Los coeficientes positivos muestran la probabilidad de frecuencia normal y los coeficientes negativos significan que esta probabilidad disminuye cuanto más pequeño es el coeficiente (anexo I). Los pacientes mayores tenían menor probabilidad de tener una frecuencia de deglución de compota de manzana (FDCM) normal. Aquellos que solo habían sido tratados con cirugía tuvieron una mejor

FDCM de promedio y también en la última evaluación realizada (t_4) en comparación a los pacientes que habían sido tratados con cirugía y radioterapia (figura VII). Una mayor fuerza máxima de la lengua y una correcta función sensitiva táctil de la lengua aumentaban la probabilidad de presentar una FDCM normal.



Δ Max-Mand	0.03		0.54		0.38		0.28		0.45
Δ Max-BBL	0.31	†	0.92*	†	0.63		0.53		0.5
Δ Mand-BBL	0.28		0.38*		0.25		0.26		0.05

Figura VI. Valores de la duración de la deglución de compota de manzana (DDCM) y su desviación estándar, obtenidas mediante un análisis de modelo lineal mixto. La DDCM se divide en tres grupos en función de su localización y sobre cinco evaluaciones realizadas a lo largo de los cinco años posteriores al diagnóstico de cáncer. Los valores medios de las variables continuas y la categoría más frecuente en las variables categóricas se utilizaron para completar la fórmula (anexo I) para cada grupo diferenciado, y así facilitar la visualización de la relación entre las variables independientes y la DDCM. La mayor DDCM implica una peor función, por lo que el eje y se invirtió para facilitar la comprensión de los datos. *Diferencia estadísticamente significativa entre dos grupos en una misma evaluación ($p < 0.05$). †Diferencia estadísticamente significativa entre dos momentos de evaluación contiguos ($p < 0.05$). BBL: base de la boca/lengua; DDCM: duración de la deglución de compota de manzana.



Diferencias entre grupos	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄
ΔCirugía- cirugía y radioterapia	0.02*	0.01*	0.02*	0.02*	0.41*

Figura VII. La frecuencia de la deglución de compota de manzana (FDCM) se divide en dos grupos en función del tratamiento médico curativo recibido y sobre cinco evaluaciones realizadas a lo largo de los cinco años posteriores al diagnóstico de cáncer. Los valores medios de las variables continuas y la categoría más frecuente en las variables categóricas se utilizaron para completar la fórmula (anexo I) para cada grupo diferenciado, y así facilitar la visualización de la relación entre los factores significativos y la FDCM. *Diferencia estadísticamente significativa entre dos grupos en una misma evaluación ($p < 0.05$) †Diferencia estadísticamente significativa entre dos momentos de evaluación contiguos ($p < 0.05$). FDCM: frecuencia en la deglución de compota de manzana.

Cuarta fase

Datos demográficos y clínicos

Treinta y dos supervivientes de cáncer de cabeza y cuello participaron en el ensayo controlado aleatorizado (estudio piloto), dividiéndose en dos grupos de dieciséis participantes por grupo. Los datos demográficos (edad, género, consumo de tabaco y alcohol) y clínicos (lado y región afectos, estadio, tiempo desde el diagnóstico, cirugía llevada a cabo y el uso de radioterapia y/o quimioterapia) de ambos grupos se expresan en la tabla VII. Tanto en las variables demográficas como clínicas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que no se añadieron covariables al proceso de análisis.

Tabla VII. Datos demográficos y clínicos al inicio del ensayo clínico aleatorizado
Media±SD en datos continuos y n(%) en datos de carácter categórico

	Tratamiento (n=16)	Lista de espera (n=16)	Valor p	
Edad	60.06±12.49	58.75±12.01	p = 0.791*	
Género				
	Hombre	10 (62.5)	12 (75)	p = 0.352†
	Mujer	6 (37.5)	4 (25)	
Consumo de tabaco				
	No fumador	5 (31.3)	4 (25)	p = 0.774†
	Exfumador	9 (56.3)	10 (62.5)	
	Fumador	2 (12.5)	2 (12.5)	

Tabla VII. Continuación.

	Tratamiento (n=16)	Lista de espera (n=16)	Valor p	
Región				
	Cavidad nasal, senos paranasales y nasofaringe	0 (0)	0 (0)	p = 0.521†
	Cavidad oral y orofaringe	5 (38.5)	2 (53.9)	
	Laringe e hipofaringe	6 (46.2)	6 (46.2)	
Estadio				
	I	4 (33.3)	2 (15.4)	p = 0.712†
	II	1 (9.3)	2 (15.4)	
	III	1 (9.3)	2 (15.4)	
	IV	6 (50)	7 (53.8)	
Tiempo desde el diagnóstico (meses)	26.5±13.51	22.18±13.03	p = 0.210*	
Modalidad de tratamiento				
	Cirugía	14 (88.2)	13 (82)	p = 0.710†
	Radioterapia	16 (100)	16 (100)	
	Quimioterapia	10 (62.5)	11 (68.8)	
Cirugía realizada				
	Sin cirugía	2 (12.5)	3 (18.8)	p = 0.949†
	Tumorectomía	1 (6.2)	1 (6.2)	
	DCRM	9 (56.3)	7 (44)	
	DCR	4 (25)	5 (31)	

† Test Chi²; * Test U de Mann-Whitney

DCR: disección cervical radical; DCRM: disección cervical radical modificada

Umbral de dolor a la presión

El modelo lineal general de medidas repetidas no mostró diferencias estadísticamente significativas para la interacción entre tiempo y grupo en ninguno de los puntos musculares y articulares explorados ($p > 0.05$). Los valores medios alcanzados por cada grupo en los puntos evaluados bilateralmente se detallan en la tabla VIII.

Apertura máxima de la boca

La apertura máxima de la boca alcanzada por los participantes del grupo de tratamiento fue significativamente mayor comparada con los valores de los participantes de la lista de espera ($p = 0.004$). La figura VIII detalla los valores alcanzados durante las mediciones realizadas durante las evaluaciones t_0 y t_1 .

Rango de movimiento articular cervical

El rango de movimiento articular a nivel cervical mejoró significativamente en el grupo de tratamiento comparado a los participantes de la lista de espera, específicamente en los movimientos de flexión, inclinación y rotación hacia ambos lados ($p < 0.05$). Los valores alcanzados por cada grupo en cada una de las evaluaciones se detallan en la tabla IX.

Tabla VIII. Umbrales de dolor a la presión evaluados en el grupo experimental y en el grupo control en t_0 y t_1 . Valores expresados en media \pm SD

	Tratamiento (n=16)						Lista de espera (n=16)						Valor p^\dagger (tiempo*grupo LA/ tiempo*grupo LNA)
	Lado afecto		Lado no afecto		Lado afecto		Lado no afecto		Lado no afecto		Lado no afecto		
	t_0	t_1	t_0	t_1	t_0	t_1	t_0	t_1	t_0	t_1	t_0	t_1	
Masetero	1.3 \pm 0.6	1.5 \pm 0.6	1.6 \pm 0.5	1.8 \pm 0.7	1.3 \pm 0.6	1.4 \pm 0.5	1.6 \pm 0.7	1.6 \pm 0.5					$p=0.156 /$ $p = 0.647$
ACP C5-C6	2.7 \pm 0.9	3.2 \pm 1.4	2.7 \pm 0.8	3.3 \pm 1.3	2.6 \pm 1.5	2.7 \pm 1.1	3.2 \pm 1.8	3.2 \pm 1.5					$p = 0.108 /$ $p = 0.072$
FST	3.8 \pm 1.7	6.2 \pm 8.4	4.0 \pm 1.7	4.3 \pm 1.9	2.9 \pm 1.8	3.8 \pm 1.8	3.7 \pm 2.2	4.5 \pm 2.0					$p = 0.489 /$ $p = 0.182$
Tibial anterior	6.6 \pm 2.0	7.1 \pm 2.6	6.6 \pm 1.8	7.2 \pm 2.2	5.8 \pm 3.3	6.6 \pm 2.3	6.3 \pm 2.5	6.9 \pm 1.5					$p = 0.826 /$ $p = 0.954$

† ANOVA de medidas repetidas. ACP: articulación cigapofisaria; FST: fibras superiores del músculo trapecio; LA: Lado afecto; LNA: lado no afecto.

Rango de movimiento articular del hombro

El análisis de medidas repetidas mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos y momentos de evaluación para los movimientos de flexión y abducción del hombro afecto, y los movimientos de flexión y rotación externa del hombro no afecto ($p < 0.05$). Los valores alcanzados por cada grupo en las evaluaciones t_0 y t_1 se encuentran detallados en la tabla X.

Tabla IX. Rango de movimiento articular cervical en el grupo experimental (tratamiento) y grupo control (lista de espera) en los puntos de evaluación t_0 y t_1 .

Valores expresados en media \pm SD

	Tratamiento (n=16)		Lista de espera (n=16)		Valor p
	t_0	t_1	t_0	t_1	
Flexión	44.7 \pm 14	53.2 \pm 9.3	46.1 \pm 12.3	42.8 \pm 13.5	$p = 0.009$ †
Extensión	42.1 \pm 13.7	52.9 \pm 12.8	46.1 \pm 16.1	45.9 \pm 19	$p = 0.078$ †
Inclinación LA	30.1 \pm 8.8	38.5 \pm 10.4	33.3 \pm 8.1	23.2 \pm 8.5	$p < 0.001$ †
Inclinación LNA	26.7 \pm 8.9	36.4 \pm 10.1	29.3 \pm 9.1	30.1 \pm 16.1	$p = 0.011$ †
Rotación LA	52.5 \pm 11.2	64.4 \pm 11.5	51.9 \pm 15.9	49.1 \pm 12.9	$p < 0.001$ †
Rotación LNA	51.7 \pm 11.9	63.2 \pm 13.4	50.4 \pm 15.2	49.7 \pm 12.8	$p = 0.003$ †

†ANOVA de medidas repetidas.

LA: lado afecto; LNA: lado no afecto; SD: desviación estándar.

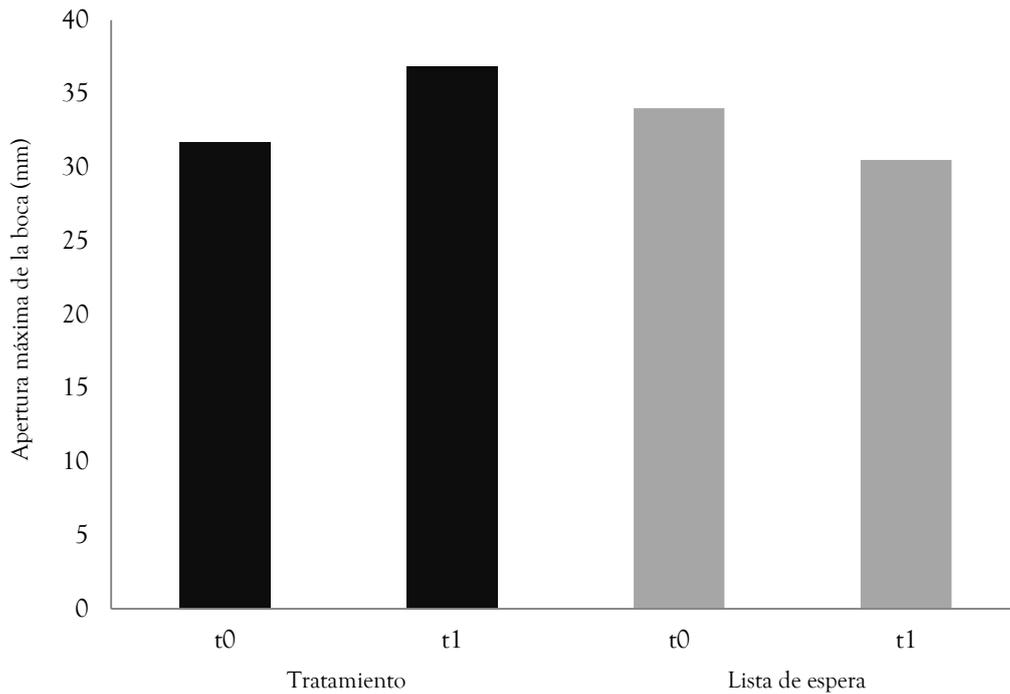
Tabla X. Rango de movimiento articular del hombro en el grupo experimental (tratamiento) y grupo control (lista de espera) en los puntos de evaluación t_0 y t_1 .

Valores expresados en media \pm SD

	Tratamiento (n=16)		Lista de espera (n=16)		Valor p
	t_0	t_1	t_0	t_1	
Lado afecto					
Flexión	152.7 \pm 10.6	167.2 \pm 10.7	149.5 \pm 23	147.1 \pm 29.5	$p = 0.018$ †
Abducción	147.7 \pm 27.1	175.3 \pm 17.4	145.3 \pm 29.9	138.7 \pm 39.5	$p < 0.001$ †
Rotación externa	74.8 \pm 13.1	85.8 \pm 17	71.7 \pm 21.4	75.6 \pm 25.1	$p = 0.321$ †
Rotación interna	72.7 \pm 12.1	78.5 \pm 9.5	71.8 \pm 11.9	69.8 \pm 12.5	$p = 0.132$ †
Lado no afecto					
Flexión	152.3 \pm 18.6	162.5 \pm 13.1	145.6 \pm 45.5	143.1 \pm 42.4	$p = 0.036$ †
Abducción	154.5 \pm 30.6	171.4 \pm 18.1	142.5 \pm 30.6	143.3 \pm 48.4	$p = 0.061$ †
Rotación externa	75.7 \pm 17.3	85.3 \pm 9.7	81.4 \pm 21.3	72 \pm 20.3	$p = 0.021$ †
Rotación interna	70.7 \pm 14.4	78.3 \pm 10.4	65.2 \pm 27.2	68.7 \pm 23	$p = 0.480$ †

†ANOVA de medidas repetidas.

SD: desviación estándar.



Apertura máxima de la boca (mm)	Tratamiento (n=16)		Lista de espera (n=16)		Valor <i>p</i>
	t ₀	t ₁	t ₀	t ₁	
	31.7±10.7	36.8±11.2	34±15.2	30.5±11.8	<i>p</i> = 0.004†

Figura VIII. Valores de la apertura máxima de la boca en el grupo experimental (tratamiento) y en el grupo control (lista de espera) en los puntos de medición t₀ y t₁. El análisis ANOVA de medidas repetidas encontró diferencias estadísticamente significativas entre grupos (*p*=0.004). Los datos se muestran como media±SD. †ANOVA de medidas repetidas. SD: Desviación estándar.



6.
Discusión

Discusión

Los resultados de esta Tesis Doctoral Internacional evidencian que los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello (sCCyC) presentan un mayor número de puntos gatillo miofasciales (PGM) activos en la musculatura de las regiones facial, cervical y del hombro, así como umbrales más bajos de dolor a la presión que conllevan a la aparición de hipersensibilidad e hiperalgesia. Además, en los sCCyC, el dolor percibido a nivel cervical se correlacionó directamente con el número de PGM activos a nivel de las fibras superiores del músculo trapecio, mientras que la mayor percepción de dolor a nivel de la articulación témporo-mandibular se correlacionó de forma indirecta con un umbral de dolor a la presión más bajo. Por otra parte, también se demostró que los sCCyC presentan una disminución de la función motora en términos de la apertura de la boca (además de una mayor percepción de alteraciones a nivel témporo-mandibular), el movimiento y la fuerza de las regiones cervical y del hombro y la función deglutoria en comparación a personas sanas. A su vez, esta disminución de la función entre las regiones analizadas y la función deglutoria se ve correlacionada entre sí. Por su parte, la función deglutoria disminuye en sCCyC a largo plazo, y está influenciada por distintos factores, como son la edad, el género, el consumo de alcohol, la localización del tumor y el tratamiento médico llevado a cabo, además de las funciones motora y sensitiva de la lengua.

Un programa de terapia manual (inducción miofascial) de seis semanas de duración no disminuye la hipersensibilidad en los sCCyC. Sin embargo, sí genera una mejora significativa en la apertura de la boca y en el rango de movimiento articular a nivel cervical y a nivel del hombro frente a los cuidados habituales recibidos e indicados a los sCCyC tras el tratamiento médico curativo.

Puntos gatillo miofasciales activos y presencia de dolor local y referido

Los músculos evaluados fueron elegidos por su asociación con las alteraciones témporo-mandibulares presentes en sCCyC tras la radioterapia así como con la musculatura que puede afectarse durante la disección cervical^{15,86}. Para su exploración, se registraron como PGM activos aquellos que durante la evaluación eran percibidos por los participantes como un dolor previamente apreciado. Los músculos escaleno (53.3 %), esternocleidomastoideo (46.6 %), elevador de la escápula (46.6 %) y masetero (40 %) fueron los más frecuentemente afectados, en contraste con otros estudios que han descrito al músculo trapecio como aquél con afectado de forma más frecuente por la presencia de PGM de carácter activo^{87,88}. Uno de ellos, un estudio observacional descriptivo de corte transversal⁸⁷, describió la presencia de PGM tras el tratamiento médico curativo del cáncer de cabeza y cuello en las regiones homónimas, examinando los músculos trapecio, esplenio y esternocleidomastoideo; mientras que en el otro artículo mencionado, de carácter observacional descriptivo de corte transversal⁸⁸, el 46 % de los pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello presentaron un mayor número de PGM en las fibras superiores del músculo trapecio y el elevador de la escápula, ambos del lado afecto (homolateral a la cirugía). Las diferencias encontradas entre nuestros resultados y sus resultados pueden deberse a las diferencias en los tamaños de muestra (n=153 y n=167 participantes respectivamente en ambos estudios, n=30 en la presente Tesis Doctoral Internacional); sin embargo, un estudio observacional descriptivo de una serie de casos⁸⁹ encontró el mayor número de PGM activos a nivel del músculo esternocleidomastoideo, el que fue el segundo músculo más afectado en nuestra muestra. En este caso, la similitud entre los tamaños de muestra de ambos estudios (n=25 en el artículo mencionado) parece ser un factor influyente para la semejanza entre los resultados obtenidos, a pesar de las diferencias metodológicas entre ambas investigaciones.

De forma individual, el músculo esternocleidomastoideo del lado afecto fue el músculo más frecuentemente afectado por la presencia de PGM activos: un 36.6 % de los sCCyC. Ya que durante el proceso de la disección cervical el músculo esternocleidomastoideo puede verse extirpado (en el caso de la disección cervical radical) o irritado a causa de los procesos de compresión, estiramiento o electrocauterización incluso en intervenciones menos invasivas, es sensato pensar que éste sea el músculo más

afectado de los evaluados durante la presente Tesis Doctoral Internacional. Estos resultados concuerdan con estudios similares realizados en pacientes de cáncer de mama, en los cuales, el músculo que presentó una mayor frecuencia de presencia de puntos gatillo activos fue el músculo pectoral mayor³⁵. Esta similitud sugiere que los procesos quirúrgicos pueden activar los PGM, y consecuentemente, aumentar la percepción de dolor miofascial en supervivientes de cáncer. Esta hipótesis está respaldada por una revisión sistemática que destacó una mayor percepción de dolor en aquellos pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello con intervenciones quirúrgicas más invasivas (dissección cervical radical frente a aquellos que habían sido intervenidos mediante dissección cervical radical modificada o dissección cervical selectiva)³¹. La correlación presente entre dolor cervical y la presencia de PGM puede indicar que, a pesar de desconocer el factor o los factores causantes de la aparición de estos PGM, éstos deben estar implicados en el dolor percibido por los sCCyC, a pesar de que factores como las lesiones a nivel del sistema nervioso periférico debidas al tratamiento médico curativo también deben estar involucradas en la sensación de dolor^{90,91}.

Mecanismos de sensibilización

La presencia de PGM activos sugiere la activación de procesos de sensibilización periférica en sCCyC, ya que dichos PGM son fuentes de origen de dolor nociceptivo. Éstos contienen altas concentraciones de sustancias generadoras de dolor³² y han mostrado ser causantes de la sensibilización de nociceptores periféricos en fibras A-delta y C, involucrándose éstas por tanto en el proceso de sensibilización periférica. Sin embargo, tanto la hipersensibilidad de origen nociceptivo como la de origen no nociceptivo han sido relacionadas con la presencia de PGM⁹², llevándonos a pensar que los procesos dolorosos en sCCyC también pueden ser causados por daños a nivel de los tejidos blandos y neurales durante la cirugía. De nuevo, la correlación existente entre la presencia de PGM activos a nivel de las fibras superiores del trapecio y el dolor a nivel cervical, y entre el umbral de dolor a la presión en el músculo masetero y el dolor a nivel de la articulación témporo-mandibular, refuerza la idea de que los sCCyC sufren procesos de sensibilización periférica.

Por otro lado, los sCCyC presentaron umbrales de dolor más bajos en comparación con los controles sanos, en concreto sobre los puntos musculares del masetero, fibras superiores del trapecio, elevador de la escápula y el tibial anterior como punto de evaluación periférica, además de la articulación esternoclavicular. A nivel cervical, sobre la articulación cigapofisaria entre C5-C6, no se encontraron diferencias entre grupos, concordando con un estudio previo que analizó los umbrales de dolor a la presión entre supervivientes de cáncer de mama y controles sanos⁹³. Del mismo modo, no hubo diferencias entre grupos a nivel del músculo temporal, resultado que está en línea con una revisión sistemática previa que analizó las diferencias entre poblaciones con dolor de cabeza de tipo tensional y controles sanos; es posible que no se encuentren diferencias en estas regiones debido a que pacientes/sCCyC compartan sintomatologías similares a nivel cervical, secundarias al desgaste causado por la edad⁹⁴.

De forma específica, el punto de dolor a la presión situado a nivel del músculo tibial anterior fue marcadamente menor en sCCyC en comparación a los sujetos sanos, aproximadamente en un 70 %. Esta localización ha sido previamente utilizada como punto de evaluación periférica para expresar información que implique la presencia de síntomas de sensibilización central. Resultados similares a los obtenidos en este análisis fueron recogidos en la comparación entre pacientes de cáncer de mama y controles sanos, en los que las pacientes presentaron umbrales de dolor a la presión un 40 % más bajos que los alcanzados por los controles sanos³⁵. Esta diferencia entre sCCyC y pacientes de cáncer de mama sugiere que la población que compete a esta Tesis Doctoral Internacional presenta procesos más intensos de sensibilización central. Así pues, el daño producido durante la cirugía y como consecuencia de la radioterapia y la quimioterapia puede inducir la transmisión de estímulos nociceptivos hacia el sistema nervioso central, siendo un factor principal en los procesos de sensibilización central percibidos en pacientes y supervivientes de cáncer^{95,96}.

Funciones motora y deglutoria

La presencia de dolor y de procesos de sensibilización en sCCyC afectará sin lugar a dudas a su calidad de vida, de la misma forma que lo harán las alteraciones que se produzcan a nivel motor, reduciendo a la funcionalidad de las regiones afectadas.

A nivel de la apertura de la boca, los sCCyC presentan un menor rango de movimiento en comparación con personas sanas, estando el valor medio alcanzado por los sCCyC por debajo de 35 mm. El trismus, o restricción de la apertura de la boca, es una consecuencia comúnmente presente en pacientes y supervivientes de cáncer de cabeza y cuello tras el tratamiento médico curativo⁸⁵, ocurriendo en aproximadamente uno de cada cuatro sCCyC⁶³. Cuantitativamente, la apertura máxima de la boca disminuye aproximadamente un 20 % tras el tratamiento médico curativo³⁷ y específicamente debido a los efectos secundarios de la radioterapia y la consecuente aparición de fibrosis en los tejidos que han sufrido tal radiación⁹⁷, la misma que a su vez es inducida por el aumento de fibras de colágeno y el daño a nivel del ADN que provoca la apoptosis celular⁹⁸. A esta disminución de la apertura de la boca se asocia el aumento de la percepción de alteraciones a nivel témporo-mandibular, el cual puede ser un agravante de esta disminución de movimiento, y cuya aparición puede deberse al miedo, la ansiedad y la inseguridad experimentadas tras el diagnóstico de cáncer^{99,100}.

Nuestros resultados evidenciaron una menor función motora, en términos de movilidad y resistencia, de las regiones cervical y del hombro en sCCyC al compararlos con controles sanos, resultados que están en concordancia con investigaciones previas^{25,64,77}. Los rangos de movimiento articular (RMA) de la extensión y la inclinación cervical hacia ambos lados, y la flexión y la abducción del hombro a nivel del lado afecto fueron significativamente más bajos en los sCCyC. Estudios previos de cohorte prospectivos constataron que la reducción del RMA se mantiene un año⁷⁶ y hasta cinco años¹⁰¹ después del tratamiento médico. Esta disminución del RMA se entiende como una consecuencia de los procesos quirúrgicos que pueden incluir el estiramiento, la compresión o la electrocauterización de los tejidos²⁵. Cirugías más invasivas, como es el caso de la disección cervical radical, pueden conllevar a una peor función a nivel del hombro debido al sacrificio del nervio accesorio¹⁰². Además de la cirugía, la fibrosis secundaria a la radioterapia reduce la movilidad de las regiones afectadas por la misma, y por tanto se suma como factor causante de una reducción del RMA¹⁰¹. La evidente reducción de la fuerza en los niveles cervical y del hombro se entiende también como una consecuencia del tratamiento médico curativo: la disminución de la movilidad influirá sobre la fuerza de la musculatura afectada, y viceversa. Tras la resección o el deterioro del nervio accesorio, de la fascia protectora del músculo o la disminución de su vascularización, las fibras superiores del músculo trapecio pueden perder su funcionalidad⁷⁷.

La disminución del RMA, en conjunto con la pérdida de la fuerza muscular, pueden conllevar a la percepción de dolor y discapacidad durante actividades de la vida diaria, tal y como evidencian nuestros resultados, en los que los sCCyC presentan mayores valores de dolor y discapacidad reflejados en los resultados del cuestionario SPADI. Estos resultados también coinciden con las alteraciones más frecuentemente destacadas tras la disección cervical³¹: dolor, pérdida de la posición funcional del hombro y del RMA.

Previos estudios han evidenciado una disminución de la función deglutoria en pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello^{103,104}, al igual que indican los resultados de la presente Tesis Doctoral Internacional. La radioterapia es causante de daños a nivel muscular en regiones que influyen sobre el proceso deglutorio y genera respuestas inflamatorias que posteriormente desembocarán en la aparición de fibrosis, atrofia muscular, pérdida de sensibilidad y por tanto generar disfagia¹⁰⁵. Un 35 % de la muestra de estudio que participó en la segunda fase del presente trabajo tenía un diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello localizado a nivel de la hipofaringe/laringe, por lo que no es de extrañar que el lugar más frecuentemente señalado en el que se encontraba la dificultad para la deglución fuera la faringe.

Correlación entre las funciones motora y deglutoria

Las alteraciones presentes tanto a nivel motor como a nivel deglutorio en personas diagnosticadas con cáncer de cabeza y cuello han sido ampliamente descritas en la literatura previa, pero la correlación entre ambas funciones no ha sido un objeto de estudio tan frecuente.

A nivel de la función motora entre las regiones cervical y del hombro se encontró una fuerte asociación, no solo en términos de movilidad, sino también en términos de fuerza muscular: mayor movilidad y más fuerza en la región cervical se asocia directamente a la mayor movilidad y fuerza del hombro. Bien es conocida la asociación anatómica entre ambas regiones, tanto a nivel de orígenes e inserciones musculares como por estructuras nerviosas, como el recorrido del plexo braquial por todo el miembro superior a partir de sus raíces de origen, desde el quinto hasta el octavo foramen intervertebral^{39,40}.

Por su parte, el Índice anamnésico de Fonseca y el cuestionario SPADI están asociados entre sí: cuanto mayor es la percepción de alteraciones a nivel témporo-mandibular, mayor es la percepción de alteraciones a nivel del hombro. A pesar de que entre ambas regiones pueda existir menor interacción biomecánica, este resultado puede ser indicativo de la asociación existente entre la percepción de dolor y discapacidad entre ambas regiones en sCCyC y que por tanto, una mayor percepción de dolor, discapacidad o alteración en una región implicará una posible mayor percepción de las mismas secuelas a otro nivel anatómico.

La asociación presente entre la apertura máxima de la boca y la función cervical evidencia la importancia de una óptima movilidad a nivel cervical para a su vez presentar una adecuada apertura de la boca y viceversa. Además, la disminución en el RMA a nivel cervical se asocia a una mayor percepción de alteraciones témporo-mandibulares. La gravedad de las alteraciones presentes en la articulación témporo-mandibular es indicativa de las alteraciones presentes a nivel de la región cervical¹⁰⁶, aunque este hecho no ha sido demostrado previamente en sCCyC.

Es presumible la asociación encontrada entre la apertura de la boca y la herramienta para el despistaje de la disfagia (EAT-10): una disminución de la apertura de la boca se asociará a una mayor percepción de alteraciones durante la deglución, y viceversa; además, la fibrosis no solo afectará a la musculatura masticatoria, sino también a la musculatura asociada a la función deglutoria¹⁰⁵. Sin embargo, nunca antes se había evidenciado una asociación entre la función deglutoria y el RMA a nivel cervical y la fuerza del hombro en sCCyC: una mejor función deglutoria se asocia directamente a un mayor RMA a nivel de la región cervical y más fuerza en la región del hombro. Respecto a esta asociación, únicamente un estudio observacional descriptivo de corte transversal previo evidenció una disminución del RMA a nivel del hombro en adultos dependientes que presentaban disfagia¹⁰⁷. No hay información clara sobre la asociación entre la función motora de las regiones cervical y del hombro y la función deglutoria, pero es posible que la fuerza y la movilidad de ambas regiones influya sobre la posición de la laringe y su movimiento durante el proceso de deglución, y por tanto una alteración de ambas regiones afecte de forma secundaria a la deglución¹⁰⁷. Otro estudio observacional descriptivo de corte transversal¹⁰⁸ constató que los pacientes recién diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello conforman una población con bajos niveles de actividad física realizada y por tanto con riesgo de disminuir su condición física tras el diagnóstico, influyendo así sobre la tonicidad muscular y el RMA. Partiendo de la base de una baja condición física, el tratamiento médico curativo y el proceso de recuperación tras el mismo son factores que posiblemente agudizarán su condición física a corto y largo plazo.

Función deglutoria: factores influyentes y evolución a largo plazo

Pero no solo la función deglutoria se encuentra asociada a las alteraciones musculoesqueléticas que afecten a las regiones cervical y del hombro. Esta Tesis Doctoral Internacional evidencia que, en concreto, los pacientes con cáncer diagnosticado a nivel de la cavidad oral presentan una función deglutoria, expresada en términos de duración de deglución del agua (DDA), frecuencia de deglución

del agua (FDA), duración de deglución de compota de manzana (DDCM) y frecuencia de deglución de compota de manzana (FDCM), que variará en función de las características demográficas y clínicas de cada individuo.

La edad influye sobre las cuatro variables previamente mencionadas: cuanto más avanzada sea, peor será el proceso de deglución. El envejecimiento es uno de los principales factores causantes de la aparición de alteraciones durante la deglución, ya que el mismo puede provocar alteraciones a nivel neuromuscular en las estructuras encargadas de este proceso¹⁰⁹⁻¹¹². En la DDCM, los hombres presentan menores tiempos de deglución, alcanzan por tanto una mejor función. Un estudio previo obtuvo resultados similares utilizando 100 ml de agua como líquido para realizar el test de deglución¹¹³. En el presente caso no hubo diferencias en la DDA, posiblemente debido a la mínima cantidad de agua utilizada (5 ml). El consumo de una o más dosis de alcohol diarias previamente al diagnóstico de cáncer genera un empeoramiento de la DDCM. En relación a este resultado no hay estudios previos que asocien la deglución al consumo de alcohol en pacientes de cáncer de cabeza y cuello, sin embargo, se conoce que el alcohol puede ser causante de daños a nivel de la mucosa esofágica y consecuentemente alterar la deglución debido a la aparición de tejido cicatricial, y que éste disminuya el diámetro interno del esófago, estrechando y dificultando así el paso a través del mismo¹¹⁴. Por tanto, es posible que la formación de tejido cicatricial a nivel de las mucosas oral y orofaríngea incremente la DDCM en aquellos pacientes que consumían alcohol a diario antes de ser diagnosticados.

A nivel clínico, los pacientes con un diagnóstico localizado en la mandíbula o a nivel maxilar presentan un enlentecimiento de la deglución (peores DDA y DDCM) a corto y largo plazo al ser comparados con los pacientes cuya localización tumoral se encontraba a nivel de la base de la boca/lengua. Un mayor estadio tumoral también se asocia a una peor DDA en comparación a aquellos tumores de estadios más bajos. Este resultado concuerda con un estudio previo de tipo observacional descriptivo de corte transversal: un mayor estadio tumoral está asociado a una peor calidad en la función deglutoria¹¹⁰. Los pacientes con un diagnóstico de cáncer localizado a nivel de la base de la boca/lengua presentaban un menor estadio tumoral además de una media más baja de edad en comparación con los dos grupos restantes, por lo que la diferencia encontrada en la DDA también puede estar debida a las características tanto clínicas como demográficas de cada grupo.

El tratamiento con cirugía y radioterapia implica un aumento de la FDA y la FDCM en comparación con aquellos pacientes a los que solo se les practicó cirugía como tratamiento médico curativo, hecho que también fue evidenciado en un estudio observacional descriptivo de corte transversal¹¹⁵. La fibrosis, xerostomía, mucositis y neuropatía causadas por la radioterapia pueden generar una restricción en la movilidad y contractilidad de la musculatura implicada en la deglución, y aumentar por tanto la frecuencia necesaria para la deglución¹¹⁶.

Una mayor fuerza de la lengua mejora la función deglutoria, en términos tanto de duración como frecuencia. La fuerza de la lengua, y la presión que ésta realiza contra el paladar, son cruciales para el transporte eficiente del alimento a través de la cavidad oral. Además, la fuerza realizada estará en proporción con la viscosidad del bolo alimenticio: cuanta menos viscosidad, se necesitará emplear menos fuerza; cuanta más alta sea la viscosidad del bolo, mayor será la fuerza a realizar necesaria¹¹⁷. De la misma forma, la correcta movilidad de la lengua facilita la deglución del agua, disminuyendo el tiempo de deglución. La restricción en la movilidad de la lengua se ha asociado no solo a alteraciones a nivel deglutorio, sino también a una función limitada de la cavidad oral¹¹⁸, ya que, al igual que la fuerza de la lengua es importante para el transporte del bolo alimenticio, la movilidad de la lengua es fundamental para empujar al mismo a través de la boca y así alcanzar una deglución normal. Por último, la función sensitiva táctil de la lengua también influye sobre el proceso de deglución. Específicamente, su efecto sobre la DDA cambia a lo largo de los años tras el diagnóstico de cáncer: los pacientes que no presentan alteraciones a nivel de esta función presentan una mejor DDA que aquellos que presentan alteraciones de la misma. Una adecuada función sensitiva de la lengua se asocia a una

mejor función masticatoria de pacientes diagnosticados de cáncer a nivel de la cavidad oral¹¹⁹, pero nunca antes se había asociado a una mejor función deglutoria.

La terapia manual – inducción miofascial en los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello

Las técnicas de inducción miofascial utilizadas durante el estudio piloto aleatorizado controlado se eligieron tras observar qué regiones se encontraban más afectadas en términos de percepción de dolor e hipersensibilidad tras el tratamiento médico curativo recibido por los sCCyC¹²⁰ así como en la disminución del rango de articular a nivel cervical y del hombro⁷⁷. La evidencia de la presencia de dolor de origen miofascial en sCCyC^{87,121} sugiere a su vez que la inducción miofascial pueda ser un tratamiento eficaz para mejorar las secuelas previamente nombradas: dolor y funcionalidad en términos de apertura de la boca y amplitud articular.

Sin embargo, a nivel de la hipersensibilidad evaluada mediante el umbral de dolor a la presión, no se encontraron diferencias entre grupos ni entre las evaluaciones t_1 y t_0 . Estos resultados contrastan con los obtenidos en un ensayo aleatorizado controlado que evidenció un aumento de los umbrales de dolor a la presión en pacientes con dolor cervical tras diez sesiones de inducción miofascial frente a un programa de fisioterapia multimodal⁵². Es posible que factores como las diferencias entre poblaciones, el tamaño de muestra (cuarenta iún pacientes frente a treintaidós en el presente trabajo) y el desarrollo y espacio de tiempo entre sesión y sesión (las diez sesiones se realizaron en dos semanas, mientras que en nuestro caso se realizó un mayor número de sesiones más repartidas en el tiempo) sean factores que influyan sobre los resultados obtenidos en cada investigación y las diferencias presentes entre ambos. En la misma línea se encuentran los resultados obtenidos mediante una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados¹²²: la terapia manual evidencia mejoras significativas a nivel de los umbrales de dolor a la presión en pacientes con disfunción témporo-mandibular. Una vez más, el tamaño de muestra y en este caso también el uso de otras técnicas derivadas de la terapia manual justifican las discrepancias entre resultados. En ambos casos, la etiología de la hipersensibilidad percibida por los sCCyC puede diferir de la percibida por poblaciones con dolor cervical o disfunción témporo-mandibular, entrando en juego factores como la sensibilización central y dolor de origen neuropático^{87,120}. Sin embargo, nuestros resultados sí concuerdan con los obtenidos en un ensayo controlado aleatorizado que evaluó los efectos a corto plazo de la inducción miofascial en una población de supervivientes de cáncer de mama¹²³. Es posible que las circunstancias tanto emocionales como psicológicas que los supervivientes de procesos de cáncer experimentan generen la necesidad de abordar las secuelas que aparecen tras el tratamiento médico curativo mediante distintos métodos³.

Sin embargo, la revisión sistemática previamente mencionada¹²² presentó resultados que concuerdan con los obtenidos en la presente Tesis Doctoral Internacional en relación a la apertura de la boca, que aumentó significativamente tras el tratamiento mediante inducción miofascial. Tras las diferencias encontradas en la apertura de la boca entre grupos, con una marcada mejoría en el grupo experimental del presente estudio piloto, se encuentra la inclusión en el protocolo de tratamiento de técnicas tanto externas como intra-bucles, que permitieron abarcar completamente la musculatura implicada en la apertura de la boca. Este tipo de técnicas también se utilizaron en los ensayos controlados aleatorizados^{124,125} incluidos en la revisión sistemática mencionada, sin embargo, fueron utilizadas sobre pacientes con disfunciones témporo-mandibulares, no específicamente en sCCyC. Por tanto, es necesario continuar realizando estudios de metodología similar para evidenciar los efectos a largo plazo de la inducción miofascial sobre los sCCyC, ya que en ellos la disfunción témporo-mandibular no es el único factor limitante de la apertura de la boca, sino también la fibrosis secundaria a la radioterapia en la musculatura y tejido conectivo implicado en dicha función motora⁶³.

En relación al rango de movimiento articular (RMA), la inducción miofascial genera un aumento a nivel de la región cervical en todas sus amplitudes (excepto la extensión) y en la región del hombro, específicamente la flexión, abducción y rotación externa. Estos resultados van en línea con estudios previos que también evidenciaron mejorías en el RMA a nivel del miembro inferior¹²⁶ y de la

muñeca¹²⁷. La inducción miofascial también ha demostrado un efecto positivo sobre el RMA a nivel del hombro en pacientes de cáncer de mama, tanto en su aplicación inmediata⁵⁴ como tras cuatro semanas de tratamiento⁵⁵. Sin embargo, en lo que a nuestro conocimiento respecta, nuestros resultados son los primeros en evidenciar la eficacia de la inducción miofascial en sCCyC en términos de mejora del RMA. A pesar de que las regiones de localización tumoral y tratamiento médico curativo varíen entre los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello y las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, los factores limitantes del RMA tienen una etiología común, como son la cirugía y la radioterapia, por lo que resulta lógico pensar que en ambas poblaciones la inducción miofascial sea un tratamiento eficaz para mejorar las secuelas que presentan.

 7.

Limitaciones y fortalezas

Limitaciones y fortalezas

Las principales limitaciones que presenta esta Tesis Doctoral Internacional se enumeran a continuación:

- 1) En primer lugar, el hecho de que el cáncer de cabeza y cuello englobe una gran variedad de regiones, requiere de tamaños de muestra amplios para facilitar la comparación entre los mismos.
- 2) El diseño experimental de la primera fase de esta Tesis Doctoral Internacional impide establecer relaciones causa-efecto entre el tratamiento médico curativo recibido y la presencia de procesos de sensibilización (periférica y/o central) en los sCCyC.
- 3) El amplio margen de tiempo establecido desde el diagnóstico médico hasta la inclusión en el estudio de los sCCyC como criterio de inclusión en las primera y segunda fases puede suponer un sesgo al poder presentar características clínicas diferentes entre los sCCyC en función del paso del tiempo entre el diagnóstico y su participación en el estudio de investigación.
- 4) La muestra de las primera, segunda y cuarta fases de esta Tesis Doctoral Internacional incluye sCCyC con diferentes estadios tumorales y una amplia variedad de regiones tumorales así como tratamientos médicos llevados a cabo. Sin embargo, el tamaño de muestra impide realizar un análisis más específico para evaluar las diferencias entre los diferentes grupos en los que se estratifica la muestra recogida.
- 5) La ausencia de investigaciones previas sobre la función deglutoria en pacientes diagnosticados de cáncer a nivel de la cavidad oral (al englobarse el mismo como cáncer de cabeza y cuello) dificulta la discusión de los resultados obtenidos en la tercera fase con estudios similares.
- 6) La evaluación de los procesos de deglución durante la tercera fase no incluyó la herramienta *Gold Standard* para su evaluación, la videofluoroscopia. Sin embargo, mediante esta prueba no se obtienen datos sobre las funciones de la lengua en relación a la fuerza y la sensibilidad de la misma.
- 7) La poca cantidad de agua utilizada para evaluar la deglución (5 ml) nos impidió comparar de forma más homogénea los resultados obtenidos con artículos publicados previamente, que utilizan mayores volúmenes de agua para analizar la deglución.
- 8) El reducido tamaño de muestra de la cuarta fase de esta Tesis Doctoral Internacional, al tratarse de un estudio piloto, ha podido limitar la obtención de resultados estadísticamente significativos en relación a la hipersensibilidad en sCCyC en el análisis estadístico llevado a cabo.

En contraposición a sus limitaciones, las fortalezas que presenta esta Tesis Doctoral Internacional son las siguientes:

- 1) Tras revisar la investigación realizada en sCCyC, nuestros resultados son los primeros en evidenciar procesos de sensibilización periférica y central en esta población, resultados que indican que estos procesos son más intensos que en otras poblaciones con diagnóstico de cáncer.
- 2) Igualmente, los resultados que correlacionan la función deglutoria con las regiones cervical y del hombro abren un campo de investigación hacia la interacción entre regiones que no se había analizado previamente en sCCyC, con la importancia a nivel clínico y de trabajo interdisciplinar que estos resultados conllevan.
- 3) El hecho de utilizar metodología de carácter objetivo y subjetivo nos permite asociar los datos objetivos obtenidos tras las evaluaciones con las percepciones subjetivas de alteración de la función y dolor en sCCyC.
- 4) La evaluación de la función deglutoria incluye diferentes líquidos con diferentes consistencias (tercera fase), metodología que no ha sido utilizada previamente en pacientes diagnosticados de cáncer en la cavidad oral.

- 5) El diseño experimental llevado a cabo durante la tercera fase de esta Tesis Doctoral Internacional, el seguimiento a cinco años, el amplio tamaño de muestra y el meticuloso análisis estadístico con el que se procedió durante esta fase respaldan los resultados obtenidos.
- 6) Sin embargo, los resultados obtenidos en el estudio piloto controlado aleatorizado son un indicio de los beneficios de la inducción miofascial como tratamiento para la mejora del rango de movimiento articular en esta población, sirviendo de ejemplo para futuros estudios con mayores tamaños de muestra.

 8.
Conclusiones/Conclusions

Conclusiones

Esta Tesis Doctoral Internacional evidencia la disminución de la funcionalidad de los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello a nivel músculo-esquelético así como la alteración en la función deglutoria. Por otra parte, un programa de terapia manual frente a los cuidados habituales recibidos por los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello mejora la movilidad a nivel de la boca, así como en los rangos articulares de movimiento de la región cervical y del hombro a nivel bilateral.

A nivel específico, las conclusiones obtenidas en esta Tesis Doctoral Internacional son:

Primera fase

- 1) Los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello presentan múltiples puntos gatillo en la musculatura facial, cervical y del hombro.
- 2) La presencia de hipersensibilidad e hiperalgesia en los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello evidencia los mecanismos de sensibilización central y periférica que se producen en esta población.
- 3) La presencia de dolor cervical se asocia al número de puntos gatillo activos a nivel del trapecio (fibras superiores): una mayor percepción de dolor cervical se asocia con mayor número de puntos gatillo en la región indicada.
- 4) La presencia de dolor a nivel témporo-mandibular se asocia indirectamente a la presencia de hipersensibilidad en el masetero: a mayor dolor en la región, menor es el umbral de dolor soportado.

Segunda fase

- 5) La función motora de la articulación témporo-mandibular, de la región cervical y del hombro están interrelacionadas entre sí. La función deglutoria está relacionada con una disminución de la función de estas regiones.
- 6) Los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello presentan una menor apertura de la boca, un aumento de la percepción de trastornos témporo-mandibulares, disminución de la función motora a nivel cervical y del hombro además de presencia de alteraciones en la función deglutoria.

Tercera fase

- 7) La función deglutoria disminuye tras el tratamiento del cáncer oral hasta cinco años después del diagnóstico inicial.
- 8) El envejecimiento empeora la función deglutoria, mientras que una mejor función de la lengua la mejora. Los hombres y los pacientes que no consumen alcohol tienen una mejor función deglutoria. La radioterapia aumenta la dificultad en la deglución.

Cuarta fase

- 1) Un protocolo de terapia manual - inducción miofascial de seis semanas de duración no produce mejoras estadísticamente significativas en la presencia de hipersensibilidad en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello.
- 2) La terapia manual - inducción miofascial es un tratamiento capaz de mejorar la apertura de la boca y los rangos de movimiento articulares a nivel cervical (flexión, inclinación y rotación a nivel bilateral) así como a nivel de la articulación del hombro, tanto a nivel del lado afecto (flexión y abducción) como en el lado no afecto (flexión y rotación externa) en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello.

Conclusions

This International Thesis evidences a decrease on the musculoskeletal functioning on survivors of head and neck cancer as well as a decrease on the swallowing function after curative treatment. Moreover, a manual therapy protocol may increase mouth opening as well as cervical and shoulder range of motion.

Specifically, the main conclusions of this International Thesis are:

First stage

- 1) Survivors of head and neck cancer present multiple active trigger points (TrPs) in the head, neck and shoulder musculature.
- 2) This population also presents widespread pressure pain hypersensitivity and hyperalgesia, suggesting the presence of peripheral and central sensitization mechanisms.
- 3) Cervical pain was associated with the number of active upper trapezius TrPs: the higher the cervical pain perceived, the higher the number of TrPs in the upper trapezius muscle.
- 4) Temporomandibular pain was associated negatively to pressure pain thresholds (PPTs) on the masseter muscle: the higher the pain perceived on the temporomandibular region, the lower the PPTs on the masseter muscle.

Second stage

- 5) Maximal mouth opening, temporomandibular disorders, cervical functioning and shoulder function are inter-related in survivors of head and neck cancer. Moreover, swallowing impairments are associated to lower mouth opening, the presence of temporomandibular disorders, lower cervical and lower shoulder functioning.
- 6) Survivors of head and neck cancer present lower maximal mouth opening, perception of temporomandibular disorders, lower cervical and shoulder function and greater swallowing impairments when compared to healthy controls.

Third stage

- 7) Swallowing function is deteriorated up to five years after oral oncology treatment.
- 8) Older-aged patients present a worse swallowing function, whereas a stronger and more sensitive tongue improves it. Males and non-alcohol users present a better swallowing function. Radiotherapy increases swallowing difficulty.

Fourth stage

- 1) A six weeks manual therapy protocol – myofascial induction does not show a statistically significant decrease on the hypersensitivity symptoms that survivors of head and neck cancer may experience after curative treatment.
- 2) Myofascial induction improves mouth opening as well as cervical (flexion, inclination and rotation to both sides) and shoulder (flexion and abduction on the affected side; flexion and external rotation on the unaffected side) range of motion in survivors of head and neck cancer.

 9.

Implicaciones clínicas.
Futuras líneas de investigación

Implicaciones clínicas

El tratamiento médico curativo puede inducir a posteriori la presencia de procesos de sensibilización central en los sCCyC, por lo que es esencial una adecuada elección del método de tratamiento médico a realizar con el objetivo de minimizar la aparición de secuelas. Por su parte, el dolor presente en forma de puntos gatillo miofasciales en los músculos temporal, masetero, suboccipital, esternocleidomastoideo, escalenos, fibras superiores del trapecio y elevador de la escápula deben ser tratados mediante programas de fisioterapia, al igual que debe ser tratada la apertura de la boca y los problemas articulares en términos de pérdida de rango de movimiento de las regiones cervical y del hombro. En concreto, actualmente se utilizan ejercicios y aparatos que impliquen la movilización de la articulación temporomandibular para mejorar la apertura de la boca desde el momento en que termina la radioterapia. A nivel cervical, principalmente se trabaja desde la fisioterapia mediante estiramientos musculares y tracción cervical, mientras que a nivel del hombro es primordial comenzar con movilizaciones tanto pasivas como activas para evitar la aparición de procesos como la capsulitis adhesiva. Ambas regiones, cervical y del hombro, deben ser tratadas con el mínimo lapso de tiempo intermedio tras la cirugía²⁶.

Con respecto a la función deglutoria, aquellos pacientes de más edad en el momento del diagnóstico, mujeres y consumidores de alcohol presentarán mayores alteraciones durante la misma, por lo que deben ser derivados a aquellos especialistas encargados de la rehabilitación de la función deglutoria tan pronto como sea posible. Características patológicas como un mayor estadio tumoral y médicas como es el tratamiento mediante cirugía y radioterapia también inducirán una peor función deglutoria a lo largo de los años tras el tratamiento médico curativo. La rehabilitación de las funciones de la lengua (fuerza, movilidad y sensibilidad) facilitará la mejoría de la deglución, aunque hasta ahora la evidencia presente es limitada en número y calidad de los estudios publicados^{47,128-130}. Ya que la presencia de disfagia es uno de las principales secuelas del tratamiento médico curativo en pacientes diagnosticados de cáncer en la cavidad oral, la importancia de un correcto abordaje de la disfagia desde la terapia ocupacional para su recuperación es fundamental no solo para la función deglutoria en sí, sino también para la calidad de vida del paciente^{26,131}.

Por tanto, aquellos programas que incluyan diferentes tipos de modalidades clínicas (fisioterapia, ejercicio, cambios en el estilo de vida, alimentación, etc.) podrán ayudar no solo a la reducción de los procesos de sensibilización que aparecen en los sCCyC, con resultados mantenidos a corto e incluso a largo plazo, sino también en las secuelas que afectan a diferentes esferas de funcionalidad del sCCyC. La información que se deriva de esta Tesis Doctoral Internacional, tanto a nivel de los procesos de sensibilización, correlación entre funciones motora y deglutoria, y evolución de la función deglutoria a largo plazo, es útil para otras ramas profesionales del campo de la salud (terapia ocupacional, enfermería, logopedia, nutrición y dietética), facilitando la comprensión de los procesos que sufren los sCCyC y adaptando así los métodos de intervención, siendo éstos individualizados a cada sujeto. Sin duda, la terapia manual – inducción miofascial, por sus efectos evidenciados sobre la mejora del rango de movimiento articular, debe ser una de las técnicas a incluir en protocolos de tratamiento de los sCCyC.

Futuras líneas de investigación

Si bien los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral Internacional exploran ámbitos que no habían sido previamente analizados en sCCyC, es importante continuar la investigación sobre estos procesos (presencia de PGM y procesos de sensibilización periférica y central, correlación entre funciones motoras...) y así aumentar la evidencia científica tanto sobre los efectos secundarios tras el tratamiento médico curativo así como su implicación sobre la calidad de vida de los sCCyC. Por consiguiente, estudios con amplios tamaños de muestra, criterios de inclusión y exclusión más concretos en términos

de tiempo desde el diagnóstico/desde el final del tratamiento médico curativo y estratificación de los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello en función de la región de localización del tumor facilitarán la obtención de resultados más homogéneos y que faciliten la toma de decisiones durante el tratamiento de los efectos secundarios y la mejora de la calidad de vida de los sCCyC.

De la misma forma, es importante llevar a cabo futuros ensayos controlados aleatorizados con tamaños de muestra mayores que el estudio piloto incluido en esta Tesis Doctoral Internacional, así como evaluar si los efectos positivos encontrados al finalizar el tratamiento se mantienen tanto a medio como a largo plazo. También es necesaria la comparación de la inducción miofascial con otras técnicas de fisioterapia y de terapia manual, y testar así sus efectos no solo frente a los cuidados habituales que reciben los sCCyC.

A decorative flourish consisting of a horizontal line with several small, stylized leaf-like shapes branching off it.

10.
Bibliografía

Bibliografía

1. Puente J, de Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>. Published 2019. Accessed December 17, 2019.
2. Sociedad de Oncología Médica. Cifras de Cáncer en España 2018. *Seom*. 2018;24. doi:M-3161-2018
3. Phillips JL, Currow DC. Cancer as a chronic disease. *Collegian*. 2010;17(2):47-50. doi:10.1016/j.colegn.2010.04.007
4. Citation S. *From Cancer Patient to Cancer Survivor - Lost in Transition.*; 2006. doi:10.17226/11613
5. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018;30(4):381-395. doi:10.1016/j.coms.2018.06.001
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
7. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(2):201-211. doi:10.1007/s12094-017-1710-6
8. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. *Natl Libr Med*. 2004;2012:51576-51576. doi:10.1002/yd.20075
9. Berthiller J, Straif K, Agudo A, et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):835-845. doi:10.1093/ije/dyv146
10. Cohen EEW, LaMonte SJ, Erb NL, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(3):203-239. doi:10.3322/caac.21343
11. Gupta P, Warnakulasuriya S. Global epidemiology of areca nut usage. *Addict Biol*. 2002;7(1):77-83.
12. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(7). doi:10.1007/s11864-017-0484-y
13. Snehal G, Patel M, Shah J. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(4):242-258.
14. Shah J, Patel S, Bhuvanesh S, Wong R. *Head and Neck Surgery and Oncology*. 5th Edition. Elsevier; 2019.
15. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2008;134(5):536-538. doi:10.1001/archotol.134.5.536
16. Broglie MA, Haile SR, Stoeckli SJ. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2732-2738. doi:10.1245/s10434-011-1780-6
17. Caribé-Gomez F, Chimenos-Küstner E, López-López J, Finestres-Zubeldia F, Guix-Melcior B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral*. 2003;8:178-187.
18. Langdon J, Henk J. *Malignant Tumours of the Mouth, Jaws and Salivary Glands*. Second. (Arnold E, ed.). London; 1995.
19. Borrás JM, Barton M, Grau C, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol*. 2015;116(1):45-50. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.021
20. Bentzen S, Constine L, Deasy J, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An introduction to the Scientific Issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):3-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.040.Quantitative
21. V. AS. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT). *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2011;22(6):834-843.

doi:10.1016/s0716-8640(11)70496-5

22. Guillén-Ponce C, Molina-Garrido M. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia. <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia>. Published 2019. Accessed December 17, 2019.
23. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *Lancet*. 2000;355(9208):949-955. doi:10.1016/S0140-6736(00)90011-4
24. Ringash J. Survivorship and Quality of Life in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3322-3327.
25. Oz B, Memis A. Development of musculoskeletal complaints and functional disabilities in patients with laryngeal carcinoma after neck dissection sparing spinal accessory nerve. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(2):179-183. doi:10.1111/j.1365-2354.2008.00950.x
26. Maghami E, Ho AS, eds. *Multidisciplinary Care of the Head and Neck Cancer Patient*. Vol 174. Springer International Publishing; 2018. doi:10.1007/978-3-319-65421-8_5
27. Baggi F, Santoro L, Grosso E, et al. Motor and functional recovery after neck dissection. *Acta Otorhinolaryngol*. 2014;34(4):230-240. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25210216><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4157535><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25210216><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4157535>.
28. Chaplin JM, Morton RP. A prospective, longitudinal study of pain in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 1999;21(6):531-537. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199909)21:6<531::AID-HED6>3.0.CO;2-M
29. Vech C, Hoff A, Kansen P, DeBoer M, Bosch A. Types and causes of pain in cancer of the head and neck. *Cancer*. 1992;70(1):178-184.
30. Mirabile A, Airolidi M, Ripamonti C, et al. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:100-106. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.11.010
31. Gane EM, Michaleff ZA, Cottrell MA, et al. Prevalence, incidence, and risk factors for shoulder and neck dysfunction after neck dissection: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(7):1199-1218. doi:10.1016/j.ejso.2016.10.026
32. Lam D, Schmidt B. Orofacial pain onset predicts transition to head and neck cancer. *Pain*. 2011;152(5):1206-1209.
33. Bianchini C, Malagò M, Crema L, et al. Dolore post-operatorio nei pazienti affetti da neoplasia testa-collo: Fattori predittivi ed efficacia della terapia. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36(2):91-96. doi:10.14639/0392-100X.499
34. Sánchez-Jiménez A, Cantarero-Villanueva I, Molina-Barea R, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Arroyo-Morales M. Widespread pressure pain hypersensitivity and ultrasound imaging evaluation of abdominal area after colon cancer treatment. *Pain Med (United States)*. 2014;15(2):233-240. doi:10.1111/pme.12281
35. Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Fernández-De-Las-Peñas C, Del-Moral-Ávila R, Arendt-Nielsen L, Arroyo-Morales M. Myofascial trigger points in neck and shoulder muscles and widespread pressure pain hypersensitivity in patients with postmastectomy pain: Evidence of peripheral and central sensitization. *Clin J Pain*. 2010;26(9):798-806. doi:10.1097/AJP.0b013e3181f18c36
36. Riekkki R, Parikka M, Jukkola A, Salo T, Risteli J, Oikarinen A. Increased expression of collagen types I and III in human skin as a consequence of radiotherapy. *Arch Dermatol Res*. 2002;294(4):178-184. doi:10.1007/s00403-002-0306-2
37. Rapidis AD, Dijkstra PU, Roodenburg JLN, et al. Trismus in patients with head and neck cancer: etiopathogenesis, diagnosis and management. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(6):516-526. doi:10.1111/coa.12488

38. Moloney E, Brunner M, Alexander A, Clark J, MBIostat. Quantifying fibrosis in head and neck cancer: An overview. *Head Neck*. 2015;37(8):1225-1231.
39. Gold JE, Hallman DM, Hellström F, et al. Systematic review of quantitative imaging biomarkers for neck and shoulder musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):1-22. doi:10.1186/s12891-017-1694-y
40. Felten DL, O'Banion MK, Maida MS. Peripheral Nervous System. In: Felten DL, O'Banion MK, Maida MS, eds. *Netter's Atlas of Neuroscience*. Third Edit. Elsevier; 2016:153-231. doi:10.1016/B978-0-323-26511-9.00009-6
41. Teismann IK, Steinstraeter O, Stoeckigt K, et al. Functional oropharyngeal sensory disruption interferes with the cortical control of swallowing. *BMC Neurosci*. 2007;8:1-8. doi:10.1186/1471-2202-8-62
42. Lazarus, C. L. Logemann J.A., Pauloski B.R., Rademaker A.W., Helenowski I.B., Vonesh E.F., MacCracken E, Mittal B.B., Vokes E.E. HDJ. Effects of radiotherapy with or without chemotherapy on tongue strength and swallowing in patients with oral cancer. *Head Neck*. 2007;29(7):632-637. doi:10.1002/hed
43. Bialosky J, Bishop M, Price D, Robinson M, George S. The Mechanisms of Manual Therapy in the Treatment of Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Model. *Mech Man Ther*. 2009;14(5):531-538. doi:10.1016/j.math.2008.09.001.The
44. De Groef A, Van Kampen M, Vervloesem N, et al. Effect of myofascial techniques for treatment of persistent arm pain after breast cancer treatment: randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018;32(4):451-461. doi:10.1177/0269215517730863
45. Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Díaz-Rodríguez L, Fernández-De-Las-Peñas C, Sánchez-Salado C, Arroyo-Morales M. The influence of patient attitude toward massage on pressure pain sensitivity and immune system after application of myofascial release in breast cancer survivors: A randomized, controlled crossover study. *J Manipulative Physiol Ther*. 2012;35(2):94-100. doi:10.1016/j.jmpt.2011.09.011
46. Miladinia M, Baraz S, Shariati A, Malehi AS. Effects of Slow-Stroke Back Massage on Symptom Cluster in Adult Patients With Acute Leukemia. *Cancer Nurs*. 2017;40(1):31-38. doi:10.1097/ncc.0000000000000353
47. Rodriguez AM, Komar A, Ringash J, et al. A scoping review of rehabilitation interventions for survivors of head and neck cancer. *Disabil Rehabil*. 2019;41(17):2093-2107. doi:10.1080/09638288.2018.1459880
48. Kamstra J, van Leeuwen M, Roodenburg J, Dijkstra P. Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck*. 2017. doi:10.1002/HED
49. Schleip R. Fascial plasticity - A new neurobiological explanation: Part 1. *J Bodyw Mov Ther*. 2003;7(1):11-19. doi:10.1016/S1360-8592(02)00067-0
50. Pilat A. *Terapias Miofasciales: Inducción Miofascial*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2003.
51. Chaitow L. What's in a name: Myofascial Release or Myofascial Induction? *J Bodyw Mov Ther*. 2017;21(4):749-751. doi:10.1016/j.jbmt.2017.09.008
52. Rodríguez-Huguet M, Gil-Salú JL, Rodríguez-Huguet P, Cabrera-Afonso JR, Lomas-Vega R. Effects of Myofascial Release on Pressure Pain Thresholds in Patients with Neck Pain: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018;97(1):16-22. doi:10.1097/PHM.0000000000000790
53. Chamorro Comesaña A, Suárez Vicente M del P, Docampo Ferreira T, Pérez-La Fuente Varela M del M, Porto Quintáns MM, Pilat A. Effect of myofascial induction therapy on post-c-section scars, more than one and a half years old. Pilot study. *J Bodyw Mov Ther*. 2017;21(1):197-204. doi:10.1016/j.jbmt.2016.07.003
54. Castro-Martín E, Ortiz-Comino L, Gallart-Aragón T, Esteban-Moreno B, Arroyo-Morales M, Galiano-Castillo N. Myofascial Induction Effects on Neck-Shoulder Pain in Breast Cancer Survivors: Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Crossover Design. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(5):832-840. doi:10.1016/j.apmr.2016.11.019
55. Serra-Añó P, Inglés M, Bou-Catalá C, Iraola-Lliso A, Espí-López GV. Effectiveness of myofascial release

- after breast cancer surgery in women undergoing conservative surgery and radiotherapy: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2019;27(7):2633-2641. doi:10.1007/s00520-018-4544-z
56. Jensen M, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk D, Melzack R, eds. *Handbook of Pain Assessment*. New York: Guildford Press; 2011:19-44.
 57. Jensen M, Karoly P. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986;27(1):117-126.
 58. Simons D, Travell J, Simons L. *Travell and Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual, Volume 1*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999.
 59. Scott J, Huskisson E. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976;2(2):175-184.
 60. Vanderweeën L, Oostendorp R, Vaes P, Duquet W. Pressure algometry in manual therapy. *Man Ther*. 1996;1(5):258-265.
 61. Chesterton L, Sim J, Wright C, Foster N. Inter-rater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain*. 2007;23(9):760-766.
 62. Jones D, Kilgour R, Comtois A. Test-retest reliability of pressure pain threshold measurements of the upper limb and torso in young healthy women. *J Pain*. 2007;8(8):650-656.
 63. van der Geer SJ, van Rijn P V., Kamstra JI, et al. Prevalence and prediction of trismus in patients with head and neck cancer: A cross-sectional study. *Head Neck*. 2019;41(1):64-71. doi:10.1002/hed.25369
 64. Ghiam MK, Mannion K, Dietrich MS, Stevens KL, Gilbert J, Murphy BA. Assessment of musculoskeletal impairment in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017;25(7):2085-2092. doi:10.1007/s00520-017-3603-1
 65. da Fonseca DM, Bonfante G, Valle AL de FS. Diagnóstico pela anamnese da disfunção craniomandibular. *Rev Gauch Odontol*. 1994;42(1):23-28.
 66. Domenech MA, Sizer PS, Dedrick GS, McGalliard MK, Brismee JM. The Deep Neck Flexor Endurance Test: Normative Data Scores in Healthy Adults. *PM R*. 2011;3(2):105-110. doi:10.1016/j.pmrj.2010.10.023
 67. Harris KD, Heer DM, Roy TC, Santos DM, Whitman JM WR. Reliability of a measurement of neck flexor muscle endurance. *Phys Ther*. 2005;85(12):1349-1355.
 68. Norkin C, White J. *Goniometría: Evaluación de La Movilidad Articular*. Barcelona: Marban; 2006.
 69. Mullaney MJ, McHugh MP, Johnson CP, Tyler TF. Reliability of shoulder range of motion comparing a goniometer to a digital level. *Physiother Theory Pract*. 2010;26(5):327-333. doi:10.3109/09593980903094230
 70. Hislop H, Avers D BM. *Daniels and Worthingham's Muscle Testing Techniques of Manual Examination and Performance Testing*. Elsevier India; 2013.
 71. Cuthbert SC, Goodheart GJ. On the reliability and validity of manual muscle testing: A literature review. *Chiropr Osteopat*. 2007;15. doi:10.1186/1746-1340-15-4
 72. Membrilla-Mesa MD, Cuesta-Vargas AI, Pozuelo-Calvo R, Tejero-Fernández V, Martín-Martín L, Arroyo-Morales M. Shoulder pain and disability index: cross cultural validation and evaluation of psychometric properties of the Spanish version. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13(1):200. doi:10.1186/s12955-015-0397-z
 73. Roy J-S, MacDermid JC, Woodhouse LJ. Measuring shoulder function: A systematic review of four questionnaires. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):623-632. doi:10.1002/art.24396
 74. Carvalho AP, Vital FM, Soares B. Exercise interventions for shoulder dysfunction in patients treated for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4). doi:10.1002/14651858.cd008693
 75. Belafsky PC, Pryor JC, Allen J, et al. Validity and Reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;117(12):919-924. doi:10.1177/000348940811701210
 76. Speksnijder CM, van der Bilt A, Slappendel M, de Wijer A, Merkx MAW, Koole R. Neck and shoulder

- function in patients treated for oral malignancies: a 1-year prospective cohort study. *Head Neck*. 2013;35(9):1303-1313. doi:10.1002/hed.23131
77. Gane EM, McPhail SM, Hatton AL, Panizza BJ, O'Leary SP. Neck and Shoulder Motor Function following Neck Dissection: A Comparison with Healthy Control Subjects. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2019. doi:10.1177/0194599818821885
 78. Speksnijder CM, Van Der Bilt A, Van Der Glas HW, Koole R, Merkx MAW. Tongue function in patients treated for malignancies in tongue and/or floor of mouth; A one year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(12):1388-1394. doi:10.1016/j.ijom.2011.09.003
 79. van der Glas HW, van der Rijt EEM, van der Bilt A, Koole R, Vriens JPM. Testing of iatrogenic lingual nerve injury using a novel psychophysical method and oral reflexes. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36(6):545-549. doi:10.1016/j.ijom.2006.12.009
 80. Vriens JPM, Strijbos SA, Van Der Glas HW. Psychometric functions for efficient and effective psychophysical testing of sensory function. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(8):797-804. doi:10.1016/j.ijom.2011.04.006
 81. Beumer J Jr, Curtis T MM. *Maxillofacial Rehabilitation; Prosthodontic and Surgical Considerations*. St Louis. Tokyo: Ishiyaku EuroAmerica; 1996.
 82. De Groef A, Van Kampen M, Vervloesem N, et al. Effect of myofascial techniques for treatment of persistent arm pain after breast cancer treatment: randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018;32(4):451-461.
 83. Pilat A. *Bases Anatómicas Y Fisiológicas Del Sistema Fascial.*; 2003. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2
 84. de Groot RJ, Wetzels JW, Merkx MAW, et al. Masticatory function and related factors after oral oncological treatment: A 5-year prospective study. *Head Neck*. 2019;41(1):216-224. doi:10.1002/hed.25445
 85. Wetzels JWGH, Merkx MAW, de Haan AFJ, Koole R, Speksnijder CM. Maximum mouth opening and trismus in 143 patients treated for oral cancer: a 1-year prospective study. *Head Neck*. 2014;36(12):1754-1762.
 86. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral Sequelae. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):199-212.
 87. Van Wilgen CP, Dijkstra PU, Van Der Laan BFAM, Plukker JT, Roodenburg JLN. Morbidity of the neck after head and neck cancer therapy. *Head Neck*. 2004;26(9):785-791. doi:10.1002/hed.20008
 88. Cardoso L, Rizzo C, Oliveira C, dos Santos C, Carvalho A. Myofascial pain syndrome after head and neck cancer treatment: prevalence, risk factors. *Head Neck*. 2015;37(12):1733-1737.
 89. Sist T, Miner M, Lema M. Characteristics of postradical neck pain syndrome: A report of 25 cases. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(2):95-102. doi:10.1016/S0885-3924(99)00054-8
 90. Park S, Krishnan A, Lin C, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan M. Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Curr Med Chem*. 2008;15(29):3081-3094.
 91. Cai Z, Li Y, Hu Z, et al. Radiation-induced brachial plexopathy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study. *Oncotarget*. 2016;7(14). doi:10.18632/oncotarget.7748
 92. Li L, Ge H, Yue S, Arendt-Nielsen L. Nociceptive and non-nociceptive hypersensitivity at latent myofascial trigger points. *Clin J Pain*. 2009;25(2):132-137.
 93. Caro-Morán E, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, Cantarero-Villanueva I, Madeleine P, Arroyo-Morales M. Pressure pain sensitivity maps of the neck-shoulder region in breast cancer survivors. *Pain Med*. 2016;17(10):1942-1952.
 94. Andersen S, Weinreich-Petersen M, Sand-Svendsen A, Gazerani P. Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache and those with migraine- a systematic review. *Pain*. 2015;156(8):1409-1423.

95. Mendell L, Wall P. Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature*. 1965;206:97-99.
96. Gottrup H, Andersen J, Arendt-Nielsen L, Jensen T. Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. *Pain*. 2000;87(3):275-284.
97. Duncan M, Moschopoulou E, Herrington E, et al. Review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to improve quality of life in cancer survivors. *BMJ Open*. 2017;7(11). doi:10.1136/bmjopen-2017-015860
98. Hauer-Jensen M, Fink LM, Wang J. Radiation injury and the protein C pathway. *Crit Care Med*. 2004;32(5 Suppl):S325-30. doi:10.1097/01.ccm.0000126358.15697.75
99. Pauli N, Mejersjö C, Fagerberg-Mohlin B, Finizia C. Temporomandibular disorder in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: Clinical findings and patient-reported symptoms. *Head Neck*. 2019;41(10):3570-3576. doi:10.1002/hed.25878
100. Okeson J. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*. 7th editio. (St. Louis M, ed.). London: Mosby; 2013.
101. van Hinte G, Wetzels JWGH, Merckx MAW, de Haan AFJ, Koole R, Speksnijder CM. Factors influencing neck and shoulder function after oral oncology treatment: a five-year prospective cohort study in 113 patients. *Support Care Cancer*. 2019;27(7):2553-2560. doi:10.1007/s00520-018-4534-1
102. Giordano L, Sarandria D, Fabiano B, Bussi M, Del Carro U. Shoulder function after selective and superselective neck dissections: Clinical and functional outcomes. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012;32(6):376-379.
103. Heijnen BJ, Speyer R, Kertscher B, et al. Dysphagia, Speech, Voice, and Trismus following Radiotherapy and/or Chemotherapy in Patients with Head and Neck Carcinoma: Review of the Literature. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1-24. doi:10.1155/2016/6086894
104. Soldatova L, Mirza N. Long-Term Voice and Swallowing Outcomes for Oral and Oropharyngeal Cancer Following Primary or Adjuvant Chemoradiation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019. doi:10.1177/0003489419842256
105. Ortigara GB, Schulz RE, Soldera EB, et al. Association between trismus and dysphagia-related quality of life in survivors of head and neck cancer in Brazil. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;0(0):1-8. doi:10.1016/j.oooo.2019.05.009
106. von Piekartz H, Pudelko A, Danzeisen M, Hall T, Ballenberger N. Do subjects with acute/subacute temporomandibular disorder have associated cervical impairments: A cross-sectional study. *Man Ther*. 2016;26:208-215. doi:10.1016/j.math.2016.09.001
107. Tashiro M, Honda Y, Ohkubo M, Sugiyama T, Ishida R. Influence of cervical, thoracic and lumbar spines, and shoulder girdle range of motion on swallowing function of dependent older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(12):2565-2572. doi:10.1111/ggi.13097
108. Jong RJB De, Terhaard CHJ, Takes RP, et al. Demographic , clinical and lifestyle-related correlates of accelerometer assessed physical activity and fitness in newly diagnosed patients with head and neck cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2019;0(0):1-9. doi:10.1080/0284186X.2019.1675906
109. Ohkoshi A, Ogawa T, Nakanome A, et al. Predictors of chewing and swallowing disorders after surgery for locally advanced oral cancer with free flap reconstruction: A prospective, observational study. *Surg Oncol*. 2018;27(3):490-494. doi:10.1016/j.suronc.2018.05.029
110. Dwivedi RC, St.rose S, Chisholm EJ, et al. Evaluation of swallowing by Sydney swallow questionnaire (SSQ) in oral and oropharyngeal cancer patients treated with primary surgery. *Dysphagia*. 2012;27(4):491-497. doi:10.1007/s00455-012-9395-z
111. Kletzien H, Cullins MJ, Connor NP. Age-related alterations in swallowing biomechanics. *Exp Gerontol*. 2019;118(September 2018):45-50. doi:10.1016/j.exger.2019.01.006
112. Hughes TAT, Wiles CM. Clinical measurement of swallowing in health and in neurogenic dysphagia. *Qjm*. 2012;89(2):109-116. doi:10.1093/qjmed/89.2.109

113. Patterson JM, Hildreth A, McColl E, Carding PN, Hamilton D, Wilson JA. The clinical application of the 100 mL water swallow test in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2011;47(3):180-184. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.11.020
114. Chen SH, Wang JW, Li YM. Is alcohol consumption associated with gastroesophageal reflux disease? *J Zhejiang Univ Sci B.* 2010;11(6):423-428. doi:10.1631/jzus.B1000013
115. Shin YS, Koh YW, Kim SH, et al. Radiotherapy deteriorates postoperative functional outcome after partial glossectomy with free flap reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(1):216-220. doi:10.1016/j.joms.2011.04.014
116. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:79-92. doi:10.1016/j.ctrv.2017.07.003
117. Miller JL, Watkin KL. The influence of bolus volume and viscosity on anterior lingual force during the oral stage of swallowing. *Dysphagia.* 1996;11(2):117-124. doi:10.1007/BF00417901
118. Kamstra JI, Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, et al. Oral symptoms and functional outcome related to oral and oropharyngeal cancer. *Support Care Cancer.* 2011;19(9):1327-1333. doi:10.1007/s00520-010-0952-4
119. de Groot RJ, Merckx MAW, Hamann MNS, et al. Tongue function and its influence on masticatory performance in patients treated for oral cancer; a 5-year prospective study. *Support Care Cancer.* 2019;(Submitted).
120. Ortiz-Comino L, Fernández-Lao C, Castro-Martín E, et al. Myofascial pain, widespread pressure hypersensitivity, and hyperalgesia in the face, neck, and shoulder regions, in survivors of head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 2019. doi:10.1007/s00520-019-05173-6
121. Kalichman L, Menahem I, Treger I. Myofascial component of cancer pain review. *J Bodyw Mov Ther.* 2019;23(2):311-315. doi:10.1016/j.jbmt.2019.02.011
122. Calixtre LB, Moreira RFC, Franchini GH, Albuquerque-Sendín F, Oliveira AB. Manual therapy for the management of pain and limited range of motion in subjects with signs and symptoms of temporomandibular disorder: A systematic review of randomised controlled trials. *J Oral Rehabil.* 2015;42(11):847-861. doi:10.1111/joor.12321
123. Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Díaz-Rodríguez L, Fernández-De-Las-Peñas C, Sánchez-Salado C, Arroyo-Morales M. The influence of patient attitude toward massage on pressure pain sensitivity and immune system after application of myofascial release in breast cancer survivors: A randomized, controlled crossover study. *J Manipulative Physiol Ther.* 2012;35(2):94-100. doi:10.1016/j.jmpt.2011.09.011
124. Kalamir A, Pollard H, Vitiello A, Bonello R. Intra-oral myofascial therapy for chronic myogenous temporomandibular disorders: A randomized, controlled pilot study. *J Man Manip Ther.* 2010;18(3):139-146. doi:10.1179/106698110X12640740712374
125. Guarda-Nardini L, Stecco A, Stecco C, Masiero S, Manfredini D. Myofascial Pain of the Jaw Muscles: Comparison of Short-Term Effectiveness of Botulinum Toxin Injections and Fascial Manipulation Technique. *Cranio.* 2012;30(2):95-102.
126. MacDonald G, Penney M, Mullaley M, et al. An acute bout of self-myofascial release increases range of motion without a sub-sequent decrease in muscle activation or force. *J Strength Cond Res.* 2013;27(3):812-821.
127. Marfin-Martin M. Effects of the myofascial release in duffuse systemic scleroris. *J Bodyw Mov Ther.* 2009;13(4):320-327.
128. C Palscsk. Therapeutic exercises for affecting post-treatment swallowing in people treated for advanced-stage head and neck cancers (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;Issue 8. 2016;(8). doi:10.1002/14651858.CD011112.pub2.www.cochranelibrary.com
129. Benfield JK, Everton LF, Bath PM, England TJ. Does Therapy With Biofeedback Improve Swallowing in Adults With Dysphagia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100(3):551-561. doi:10.1016/j.apmr.2018.04.031
130. van der Berg MG., Kalf J., Hendriks JC., et al. Normalcy of food intake in patients with head and neck

cancer supported by combined dietary counseling and swallowing therapy: A randomized clinical trial. *Head Neck*. 2016;38(1):E198-E206. doi:10.1002/hed.23970

131. Pedersen A, Wilson J, McColl E, Carding P, Patterson J. Swallowing outcome measures in head and neck cancer - How do they compare? *Oral Oncol*. 2016;52:104-108. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.10.015

 11.
Anexos

Anexo I - Fórmulas

$$DDA \text{ estimada} = 0.86 + 0.01\text{Edad} + 0.03\text{Mand} - 0.05\text{Max} - 0.13\text{pT1} - 0.16\text{pT2} - 0.19\text{pT3} - 0.01\text{FML} - 0.16\text{MLO} - 0.08\text{ML1} - 0.13\text{FSL}_{\tau 1} + 0.25\text{FSL}_{\tau 3} + t_0(0.52 + 0.31\text{Mand} + 0.22\text{Max} + 0.26\text{pT1} + 0.24\text{pT2} + 0.19\text{pT3} - 1.06\text{MLO} - 1.00\text{ML1} + 0.07\text{FSL}_{\tau 1} + 0.83\text{FSL}_{\tau 3}) + t_1(-0.5 + 0.15\text{Mand} + 0.41\text{Max} + 0.02\text{pT1} + 0.22\text{pT2} + 0.01\text{pT3} + 0.08\text{MLO} + 0.23\text{ML1} + 0.16\text{FSL}_{\tau 1} - 0.13\text{FSL}_{\tau 3}) + t_2(-0.29 + 0.23\text{Mand} + 0.54\text{Max} + 0.22\text{pT1} + 0.13\text{pT2} + 0.20\text{pT3} - 0.004\text{MLO} - 0.005\text{ML1} - 0.12\text{FSL}_{\tau 1} - 0.01\text{FSL}_{\tau 3}) + t_3(-0.11 - 0.03\text{Mand} - 0.12\text{Max} - 0.002\text{pT1} + 0.09\text{pT2} + 0.52\text{pT3} + 0.12\text{MLO} - 0.15\text{ML1} + 0.13\text{FSL}_{\tau 1} - 0.59\text{FSL}_{\tau 3})$$

$$FDA \text{ estimada} = 2.66 - 0.05\text{Edad} + 0.93t_0 + 0.92t_1 + 0.78t_2 + 0.30t_3 + 0.24\text{Cirugía} + 0.06\text{FML} - 1.03\text{FSL}_{\tau 1} + 1.09\text{FSL}_{\tau 3}$$

$$DDCM \text{ estimada} = 1.01 - 0.20\text{Hombre} + 0.01\text{Edad} - 0.18\text{No-alcohol} - 0.3\text{Mand} + 0.16\text{Max} - 0.01\text{FML} - 0.22\text{FSL}_{\tau 1} + 0.21\text{FSL}_{\tau 3} + t_0(-0.24 + 0.24\text{Mand} - 0.19\text{Max}) + t_1(-0.33 + 0.34\text{Mand} + 0.42\text{Max}) + t_2(-0.19 + 0.21\text{Mand} + 0.13\text{Max}) + t_3(-0.14 + 0.22\text{Mand} + 0.38\text{Max})$$

$$FDCM \text{ estimada} = 1.80 - 0.06\text{Edad} + 2.78\text{Cirugía} + 0.08\text{FML} - 1.02\text{FSL}_{\tau 1} + 1.15\text{FSL}_{\tau 3} + t_0(2.71 - 3.22\text{Cirugía}) + t_1(2.31 - 3.01\text{Cirugía}) + t_2(2.11 - 2.57\text{Cirugía}) + t_3(1.49 - 2.62\text{Cirugía})$$

DDCM: Duración de la deglución de la compota de manzana; FDCM: Frecuencia en la deglución de la compota de manzana; Mand: Mandíbula; Max: Maxila; FML: Fuerza máxima de la lengua; pT1: Estadio tumoral I; pT2: estadio tumoral II; pT3: Estadio tumoral III; FSL_{τ1}: Función sensitiva táctil de la lengua normal; FSL_{τ3}: Alteración bilateral de la función sensitiva táctil de la lengua; MLO: Movilidad de la lengua normal; ML1: Movilidad de la lengua alterada; DDA: Duración de la deglución de agua; FDA: Frecuencia en la deglución de agua.

Anexo II – Listado de abreviaturas

AMB	Apertura máxima de la boca
ANCOVA	Análisis de la covarianza
ANOVA	Análisis de la varianza
BBL	Base de la boca /lengua
DDA	Duración de la deglución de agua
DDCM	Duración de la deglución de compota de manzana
D&W	Escala de evaluación muscular de Daniels y Worthingham's
EAT-10	Herramienta para el despistaje de la disfagia (<i>Eating Assessment Tool-10</i>)
ED	Sin dientes
EVA	Escala Visual Analógica
FD	Dentadura postiza a nivel superior e inferior
FDA	Frecuencia en la deglución de agua
FDI	Dentadura con implantes
FDCM	Frecuencia en la deglución de compota de manzana
FML	Fuerza máxima de la lengua
FSL	Función sensitiva de la lengua
HPV	Virus del papilloma humano
IAF	Índice anamnésico de Fonseca
IC	Intervalo de confianza
Mand	Mandíbula
Max	Maxila
ML	Movilidad de la lengua
PGM	Punto gatillo miofascial
PPTs	<i>Pressure pain thresholds</i>
RMA	Rango de movimiento articular
sCCyC	Supervivientes de cáncer de cabeza y cuello

SD	Desviación estándar
sHNC	<i>Survivors of head and neck cancer</i>
SPADI	Índice de dolor y discapacidad del hombro (<i>Shoulder pain and disability index</i>)
TRFCP	Test de resistencia de los flexores cervicales profundos
TrPs	<i>Trigger points</i>

Anexo III – Myofascial pain, widespread pressure hypersensitivity and hyperalgesia in the face, neck and shoulder regions, in survivors of head and neck cancer

Supportive Care in Cancer
<https://doi.org/10.1007/s00520-019-05173-6>

ORIGINAL ARTICLE



Myofascial pain, widespread pressure hypersensitivity, and hyperalgesia in the face, neck, and shoulder regions, in survivors of head and neck cancer

L. Ortiz-Comino¹ · C. Fernández-Lao² · E. Castro-Martín¹ · M. Lozano-Lozano³ · I. Cantarero-Villanueva² · M. Arroyo-Morales² · L. Martín-Martín³

Received: 11 July 2019 / Accepted: 5 November 2019
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Purpose Medical treatment for head and neck cancer may induce the presence of inflammation, pain, and dysfunction. The purpose of the current study was to assess the presence of myofascial trigger points (TrPs) and their relationship with widespread pressure hypersensitivity and hyperalgesia in survivors of head and neck cancer (sHNC).

Methods TrPs and pressure-pain thresholds (PPTs) were quantified in different muscles/joints in the head and neck of 30 sHNC (59.45 ± 13.13 years) and 28 age- and sex-matched controls (58.11 ± 12.67 years).

Results The sHNC had more TrPs in all muscles on the affected side ($p < 0.05$) than did the healthy controls, and in the temporalis, masseter, and suboccipitalis muscles on the unaffected side ($p < 0.05$). They also had lower PPTs in all places ($p < 0.05$) except for the temporalis muscle ($p = 0.114$) and C5-C6 joint ($p = 0.977$). The intensity of cervical pain correlated positively with the presence of upper trapezius TrPs.

Conclusions sHNC suffering cervical and/or temporomandibular joint pain have multiple active TrPs and experience widespread pressure hypersensitivity and hyperalgesia, suggestive of peripheral and central sensitization.

Keywords Head and neck cancer · Neck dissection · Trigger points · Hyperalgesia · Pain

Introduction

Head and neck cancer (HNC) usually begins in the squamous cells that line the moist, mucosal surfaces of the oral cavity, the pharynx, larynx, salivary glands, nasal cavity or paranasal sinuses [1]. In Europe, the larynx is the most commonly affected area, followed by the oropharynx, the oral cavity, and nasopharynx [2]. HNC accounts for 4% of all cancers worldwide, occurring more frequently in men than in women (4:1

[3]. The mean age at first diagnosis is 50 years [4]. Alcohol and tobacco use are the most important risk factors, explaining the appearance of as many as 75% of all HNCs [5].

Curative treatment is based on surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Surgery strategies may include the resection of the primary tumour and radical, modified, or selective neck dissection. Sentinel node biopsy has also been validated as an alternative procedure with lower side effects [6]. Depending on its extension, neck dissection can involve the extirpation of all or some of the following structures: the sternocleidomastoid muscle, the internal jugular vein, the spinal accessory nerve, and the lymph nodes [7]. Sacrifice or injury caused to the spinal accessory nerve during surgery can lead to the denervation of the trapezius muscle. Therefore, a greater perception of pain in the shoulder and arm [8, 9], a reduced range of motion (ROM), and loss of strength may appear—a condition referred to as neck dissection syndrome [10, 11]. Radiotherapy is used to treat over 80% of patients with HNC. Unfortunately, nearby tissues can be affected by radiotoxicity, and fibrosis, xerostomia, mucositis, mandibular osteoradionecrosis, trismus, and brachial

✉ C. Fernández-Lao
 carolinafl@ugr.es

¹ Department of Physical Therapy, University of Granada, Granada, Spain

² Department of Physical Therapy, Instituto Biosanitario Granada (IBS.Granada), Instituto Mixto Deporte y Salud (iMUDS), University of Granada, Avda. Ilustración 60, 18071, Granada, Granada, Spain

³ Department of Physical Therapy, Instituto Biosanitario Granada (IBS.Granada), University of Granada, Granada, Spain

- neck cancer epidemiology (INHANCE) consortium. *Ann Oncol* 28(11):2843–2851
6. Broglio MA, Haile SR, Stoeckli SJ (2011) Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 18(10):2732–2738
 7. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA (2008) Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134(5):536–538
 8. Chaplin JM, Morton RP (1999) A prospective, longitudinal study of pain in head and neck cancer patients. *Head Neck* 21(6):531–537
 9. Van der Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J (2007) Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 18(9):1437–1449
 10. Van Hinte G, Wetzels JGH, Merckx MAW, de Haan AFJ, Koole R, Speksnijder CM (2019) Factors influencing neck and shoulder function after oral oncology treatment: a five year prospective cohort study in 113 patients. *Support Care Cancer* 27(7):2553–2560
 11. Baggi F, Santoro L, Grosso E, Zanetti C, Bonacossa E, Sandrin F, Massaro MA, Tradati N, Simoncini MC (2014) Motor and functional recovery after neck dissection: comparison of two early physical rehabilitation programmes. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 34(4):230–240
 12. Strojjan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, Corry J, Mendenhall WM, Smee R, Rinaldo A, Ferlito A (2017) Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 59:79–92
 13. Park SB, Krishnan AV, Lin CS, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC (2008) Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Curr Med Chem* 15(29):3081–3094
 14. Cai Z, Li Y, Hu Z, Fu R, Rong X, Wu R, Cheng J, Huang X, Luo J, Tang Y (2016) Radiation-induced brachial plexopathy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study. *Oncotarget* 7(14):18887–18895
 15. Stubblefield MD (2011) Radiation fibrosis syndrome: neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. *PM R* 3(11):1041–1054
 16. Bilbault JE, Morelle M, Perrier L, Pommier P, BOisselier P et al (2016) Toxicity and efficacy of cetuximab associated with several modalities of IMRT for locally advanced head and neck cancer. *Cancer Radiother* 20:357–361
 17. Wu VWC, Lam TN (2016) Radiation-induced temporomandibular joint disorder in post-radiotherapy nasopharyngeal carcinoma patients: assessment and treatment. *J Med Radiat Sci* 63(2):124–132
 18. Sist T, Miner M, Lema M (1999) Characteristics of post-radical neck pain syndrome: a report of 25 cases. *J Pain Symptom Manage* 18(2):95–102
 19. Van Wilgen CP, Dijkstra PU, van der Laan BF, Plukker JT, Roodenburg JL (2004) Morbidity of the neck after head and neck cancer therapy. *Head Neck* 26(9):785–791
 20. Cardoso LR, Rizzo CC, Oliveira CZ, dos Santos CR, Carvalho AL (2015) Myofascial pain syndrome after head and neck cancer treatment: prevalence, risk factors, and influence on quality of life. *Head Neck* 37(12):1733–1737
 21. Lam DK, Schmidt BL (2011) Orofacial pain onset predicts transition to head and neck cancer. *Pain* 152(5):1206–1209
 22. Ghei A, Khot S (2010) Pain management in patients with head and neck carcinoma. *Int J Otorhinolaryngol Clin* 2(1):69–75
 23. Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Fernández-de-las-Peñas C, Del-Moral-Ávila A-NL, Arroyo-Morales M (2010) Myofascial trigger points in neck and shoulder muscles and widespread pressure pain hypersensitivity in patients with postmastectomy pain. Evidence of peripheral and central sensitization. *Clin J Pain* 26(9):798–806
 24. Sánchez-Jiménez A, Cantarero-Villanueva I, Molina-Barea R, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Arroyo-Morales M (2014) Widespread pressure pain hypersensitivity and ultrasound imaging evaluation of abdominal area after colon cancer treatment. *Pain Med* 15(2):233–240
 25. De Groef A, Meeus M, De Vrieze T, Vos L, Van Kampen M, Geraerts I, Devoogdt N (2018) Unraveling self-reported signs of central sensitization in breast cancer survivors with upper limb pain: prevalence rate and contributing factors. *Pain Physician* 21(3):E247–E256
 26. Pereira CM, Sehnem D, da Fonseca EO, Barboza HFG, de Carvalho ACP, DaSilva AFM, Moura-Neto V, DosSantos MF (2017). miRNAs: important targets for oral cancer pain research. *Biomed Res Int* 2017:4043516.
 27. Jensen MP, Karoly P (2011) Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk DC, Melzack R (eds) *Handbook of pain assessment*. Guildford Press, New York, pp 19–44
 28. Jensen MP, Karoly P, Braver S (1986) The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 27(1):117–126
 29. Simons DG, Travell J, Simons LS (1999) *Travell and Simons' Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual*, volume 1, 2nd edn. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 13–34
 30. Scott J, Huskisson EC (1976) Graphic representation of pain. *Pain* 2(2):175–184
 31. Vanderweeën L, Oostendorp RA, Vaes P, Duquet W (1996) Pressure algometry in manual therapy. *Man Ther* 1(5):258–265
 32. Chesterton LS, Sim J, Wright CC, Foster NE (2007) Inter-rater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain* 23(9):760–766
 33. Jones DH, Kilgour RD, Comtois AS (2007) Test-retest reliability of pressure pain threshold measurements of the upper limb and torso in young healthy women. *J Pain* 8(8):650–656
 34. De Groef A, Van Kampen M, Vervloesem N, Dieltjens E, Christiaens MR, Neven P, Vos L, De Vrieze T, Geraerts I, Devoogdt N (2018) Effect of myofascial techniques for treatment of persistent arm pain after breast cancer treatment: randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 32(4):451–461
 35. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP (2003) Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 14(3):199–212
 36. Gane EM, Michaleff ZA, Cottrell MA, McPhail SM, Hatton AL, Panizza BJ, O'Leary SP (2017) Prevalence, incidence, and risk factors for shoulder and neck dysfunction after neck dissection: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 43(7):1199–1218
 37. Li LT, Ge HY, Yue SW, Arendt-Nielsen L (2009) Nociceptive and non-nociceptive hypersensitivity at latent myofascial trigger points. *Clin J Pain* 25(2):132–137
 38. Caro-Morán E, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, Cantarero-Villanueva I, Madeleine P, Arroyo-Morales M (2016) Pressure pain sensitivity maps of the neck-shoulder region in breast cancer survivors. *Pain Med* 17(10):1942–1952
 39. Andersen S, Weinreich-Petersen M, Sand-Svendsen A, Gazerani P (2015) Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine- a systematic review. *Pain* 156(8):1409–1423
 40. Mendell LM, Wall PD (1965) Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature* 206:97–99
 41. Gottrup H, Andersen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS (2000) Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. *Pain* 87(3):275–284

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



12.
Agradecimientos

“La memoria guardará lo que valga la pena.
La memoria sabe más de mí que yo; y ella no pierde lo que merece ser salvado.
Fiebre de mis adentros: las ciudades y la gente, desprendidos de la memoria, navegan hacia mí:
tierra donde nací, hijos que hice, hombres y mujeres que me aumentaron el alma”

Eduardo Galeano

Guardo

bosques y nubes

soles y cielos caídos de estrellas

los hombros cargados de lluvia

y los párpados repletos de luz al verte

las manos llenas de formas

desdibujadas en palabras

de fondo blanco y

grietas rojas del ansia que ansías

despererezar

sacar

gritar

abrazar y dar

por cada uno de tus pasos

un latido más allá

más lejos

de todo lo que puedo dar

sin más

que Dar.

Para qué negarlo. Desde que empecé esta Tesis Doctoral Internacional soñaba imaginándome el momento en el que comenzar a escribir los agradecimientos. En el que escribir sin buscar referencias, sin márgenes, justificados, frases cortas, escuetas y sencillas que faciliten comprender el texto. En los agradecimientos, hoy, y siempre, es el corazón el que habla, expuesto en todos y cada uno de los nombres que de una forma u otra van dentro de todo el camino, todo el trabajo, y toda la vida vivida hasta llegar aquí.

Papá, mamá. Dos palabras que van e irán siempre unidas a tantos momentos y emociones que son el origen de todo (de ahí que no podáis ir en otro lugar que los primeros). Papá, gracias por ser un ejemplo de lo que alcanzar, de por qué luchar, por qué seguir avanzando, de la constancia y el trabajo bien hecho. De hacernos buscar la meta más alta que podamos encontrar e ir a por ella, sin dejar que el huracán nos lleve a su paso. Mamá, gracias por ponernos los pies en el suelo sin que nos olvidemos de soñar y de sacar, cada día, a la niña que llevamos dentro. Por entenderme cuando ni yo misma soy capaz de controlar toda la vorágine que a veces me inunda. Gracias, mamá y papá, por confiar en nosotros, y ofrecernos el mejor lugar donde aprender a confiar en nosotros mismos.

De mi hermana, Rosa María, y mi hermano, Luis, me llevo no solo a los dos mejores confidentes que una hermana pequeña puede tener, sino a dos personas que se complementan a la perfección, y que, por ende, me complementan a la perfección. Rosamari, gracias por tus llamadas de alerta, por tus consejos de hermana mayor, por el apoyo y la alegría transmitida a pesar de los kilómetros de distancia. Por todas las conversaciones desde el inicio hasta el final de este camino. Luichi, podría decir todas las palabras del mundo para agradecerte todo lo que siempre me has cuidado y se quedarían cortas, pero creo ser capaz de resumirlo en una frase: gracias por enseñarme a ser luz sin tenerle miedo a la oscuridad. Gracias al que casi es mi hermano del todo, si es que no lo es ya. Dani, gracias por sentirme como una hermana y tratarme como tal. Por la calma, la delicadeza, y la velocidad de obturación lenta en la cámara. A veces, de mirar tan hacia delante, se nos olvida mirar hacia los lados. Que las cosas bien hechas son más fáciles de hacer.

Gio. Pequeño Gio. Tardarás aun años en saber que estás en los agradecimientos de esta tesis, pero esa no es ni mucho menos razón para dedicarte menos palabras. Serán inolvidables los días en Utrecht mirando más la pantalla del móvil que la del ordenador del trabajo, esperando a que quisieras llegar para coger un avión en el último momento. Ahora, se me antoja inmenso el corazón de pensar verte sonreír, alegría innata que se transmite desde tus ojos.

Gracias a toda mi familia. Habéis vivido, en Granada o en la distancia, estos tres años de doctorado y las idas y venidas entre distintas ciudades, trabajo, pacientes y artículos, apoyándome y ofreciéndome siempre vuestra ayuda. En especial, gracias, tío Ricardo (también, gracias a ti por inculcarme el interés por la investigación desde tan pequeña y de la forma más divertida posible), Paloma, Cristóbal, Andrés y Mar, por celebrar conmigo en directo la noticia de la aceptación del primer artículo de esta tesis. Gracias, tita Carmen, por enseñarme la bondad sin límites y ser siempre la puerta a la que poder llamar. Gracias, tío Ignacio, por la mirada diferente, *especial*, que hoy queda en tu imborrable recuerdo.

A mis abuelos, Ramón y Ricardo, por darme los ojos a través de los que *bien ver* y las palabras con las que transmitir. Hoy me acompañáis más de lo que hubiera podido imaginar. A mis abuelas, María y Rosario por, cada una desde vuestro lugar, arroparme como solo las abuelas sabéis hacerlo. Allá donde estéis, esta tesis también es gracias a vosotros.

Mi segunda familia. La que nos va dando y a veces, quitando, la vida y sus vaivenes. Gracias a todas y todos los que la componéis, por haberme hecho ver las cosas más fáciles cuanto más difíciles se ponían. María José, gracias por estar, perenne a pesar de mis otoños caducos. Por venir a visitarme y transformar los lugares con malos recuerdos en momentos felices. Lidia, porque a pesar de la distancia, tus alegrías siguen siendo mías, y viceversa. Virginia, gracias por tu punto de vista que tanto necesito. Por recordarme lo que cura el bosque de la Alhambra. Lorena, por tener siempre una sonrisa y percibir siempre las cosas como su mejor versión, gracias. Bea, gracias por la locura que desatamos en cada

concierto, *quand même!*, y hacerme consciente de que mis dramas no lo son tanto (aunque me gusten tanto). Josemi, me conoces tan bien que creo que no hace falta que te diga todo lo que te tengo que agradecer. Entre los dos, tenéis siempre las palabras que necesito escuchar para verlo todo mucho más claro. Ángel. En primer lugar, gracias no a ti, sino a la ciudad de Melilla por hacernos descubrir que nos habíamos conocido antes sin saberlo (*¿qué bien, eh?*); a ti, gracias por darme el oxígeno que necesitaba cuando cuatro paredes y un ordenador lleno de tareas por hacer se encargaban de quitármelo. Eres constancia, trabajo y seguridad: ya has demostrado que alcanzas lo que te propones, y estoy segura de que así seguirá siendo. Mario, como compañero de doctorado me has hecho aprender tantas cosas que sin duda, si no te conociera, hoy aun me quedaría mucho por recorrer. Como amigo, gracias por formar parte de todo este camino, desde aquella mañana en la Unidad cuando aun sin conocernos, una palabra fue suficiente para desenterrar toda la angustia que venía guardando, hasta hoy y siempre: eres un ejemplo de luz sin límites, que queda reflejado en cada una de tus acciones. Mayra y Paula, gracias a caminar juntas, un doctorado no se explica solo en una tesis, sino en todos los momentos compartidos hasta llegar a ella. Saba, thanks for being there since my first day at the *Biltstraat*, like a soulmate, supporting each other and caring as if we knew each other forever.

Gracias, Armando y Diego, por la ausencia de rencores, y la amistad que brota incluso después de que nos alcanzara el fuego. Armando, confías tanto en mí que con dos palabras haces desaparecer todo lo que me hace no verme capaz. Diego, gracias por aportar tu granito de arena en esta tesis. *No podía ser otra persona más que tú.*

Thanks to Koen (aka *the guy from Suits*) and Willemijn (who I shared with the *#fitgirls* which lasted for two days), the best *collegas* and friends I could have had during my stay in the UMC Utrecht, summer 2019. Thank you for taking care of me since the first day I arrived to the Q and for counting on me as one more on the Q-team. Thanks for all the things we shared in those three months, from the SPSS knowledge to all the Dutch-Spanish lessons (essential words like *gemeente pils* or *taburete*).

AFJ de Haan, dear Ton, thank you for the time you spent explaining me all the mixed modelling developed on the third stage of this work with your entire patient. Thanks to the UMC Utrecht for letting me visit a neck dissection and therefore expanding my knowledge over the surgery procedures patients with head and neck cancer undergo. To my supervisor during my stay, Dr. Caroline M. Speksnijder, dear Caroline, thanks not only for all the work we have done together, which now makes of this International Thesis a better work (in fact, it also makes it International!) but mainly for your hospitality since the first day I arrived in Utrecht and the moments we got to share together, like the visit to the Van Gogh Museum. You're a mirror to look at like an example, not only of hard work, but of benevolence and kindness to all.

Thanks to Mr. Adrian Burton for his inestimable help revising my English writing there where I don't reach. There where my English knowledge ends, yours is there for our manuscripts to reach the best quality they can have.

Gracias a los alumnos y las alumnas del Grado de Fisioterapia de las promociones de 2016 y 2018 de la facultad de Ciencias de la Salud del campus de Melilla (Universidad de Granada), por aprender conmigo a la vez que yo aprendía de ellos. Por darme la experiencia que necesitaba para poder defender esta tesis como es debido. Gracias a mis compañeras y compañeros de departamento durante el curso 2018/2019, en especial a Elena, no solo por compañera, sino también por amiga, por todas las conversaciones que de montañas rusas terminaban en la conclusión: acabar la tesis, *sí o sí*; en extensión, gracias a toda la familia Caro-Morán, por acogerme como una más cuando toda la aventura docente comenzó. También gracias a ti, Inma, por tu punto de vista tan honesto y por tener siempre una palabra de apoyo cada vez que la he necesitado.

Pero toda esta aventura de tesis comenzó cuando ni siquiera lo sabía, cuando el trabajo de fin de grado de Fisioterapia me hizo acercarme a la investigación, de la mano del que, durante todo este camino, he tenido la suerte de conocerlo como profesor, compañero, hasta el día de hoy, donde puedo

considerarlo un gran amigo (*qué bonito, ¿verdad?*). Gracias por contar conmigo en cada uno de tus proyectos. Gracias siempre, Eduardo. Gracias a mis compañeras de trabajo de *La Rosaleda* y *CMT*, que ya empezaron a ver el inicio de esta senda, y de *Vértex*, que vieron cómo avanzaba, hasta como dijiste, Inma, *llegar a cumplir mi sueño*. Gracias al grupo de investigación al que a día de hoy tengo la suerte de pertenecer, del que me queda tanto por aprender, y al que tanto me queda por aportar. Gracias, en especial, a Manolo, Irene y Noelia, por hablarme desde la experiencia que solo el esfuerzo y el trabajo constante son capaces de dar.

Y

Las que más.

Carolina y Lydia.

Cuando llegué a este programa de doctorado, aun no estaba muy segura de qué iba *todo esto*, y mucho menos segura de *qué era lo que yo quería*. Lidiasteis sin embargo con todas mis inseguridades, llevándome por el mejor camino posible, trabajando con paciencia todos mis defectos, dándome todas las herramientas con las que contabais para facilitarme cada uno de los pasos que he ido dando durante este camino en la investigación. Lydia, gracias por, desde el principio, hablar con la franqueza que necesitaba escuchar para hacerme consciente de qué estaba haciendo y por qué lo estaba haciendo. Por haberme permitido la libertad que necesitaba para aprender por mí misma a la vez que me ofrecías tu ayuda allí donde me estancaban los obstáculos que no sabía superar. Gracias por todo lo que desde la terapia ocupacional se ve en un paciente de cáncer de cabeza y cuello, que yo no alcancé a ver. Carolina. Resulta muy difícil encontrar las palabras adecuadas que puedan resumir todo lo que me has aportado en estos años. Desde tu humildad, no solo has conseguido transformar todos los sinsentidos de los que hablaba en aquellas primeras reuniones en este trabajo, sino que me has hecho ver, día tras día, que esa humildad es capaz de llevarte tan lejos como te propongas. Gracias por ser un ejemplo, tanto en el sentido personal como en el profesional. Gracias por ser, y por estar. Sé, *no hay manera de que no lo pueda saber*, que esto no se acaba aquí.

Llegar hasta aquí no habría sido posible si no hubiera sido ellos: ese 4.9 % del total de cánceres a nivel mundial, que por mucho que un número los acote, no alcanza ni siquiera a definir a cada uno de ellos. Este trabajo es por y para todos los diagnosticados, pacientes, supervivientes y vencidos por el cáncer de cabeza y cuello. El mero hecho de saber que el trabajo que hemos realizado en estos años puede llegar a todos ellos ya hace que todo el esfuerzo haya merecido la pena. En especial, tengo que agradecer a todos los y las supervivientes de cáncer de cabeza y cuello que han participado en estos tres años de trabajo, gracias a los que he disfrutado inmensamente de mi trabajo como fisioterapeuta, reafirmandome día a día de que sí, estoy en el camino correcto. De los que he tenido la inmensa suerte de aprender lo fuertes que son la vida y las ganas de vivir frente a cualquier secuela que se encargue de complicarla. La perseverancia, la adaptación y la superación que parecían innatas en cada uno y una de vosotras. Con los que, una vez más, me he reafirmado en lo importante que es la *presencia viva*, para que un tratamiento sea lo más completo posible, en todos los sentidos. Gracias por hacerme consciente de que a veces, si no siempre, las cosas importantes de la vida, son a las que menos atención les prestamos.

Lucía

 13.
Curriculum Vitae abreviado

Curriculum Vitaeabreviado

Datos Personales

Nombre y apellidos: Lucía Ortiz Comino

Fecha y lugar de nacimiento 26.01.1992 – Granada, España

DNI: 76666136-Y

E-mail: Luciaortizcomino@gmail.com

Teléfono de contacto: (+34)600889438

Formación académica reglada

2017-2020: Doctorado en el programa de Medicina Clínica y Salud Pública. Escuela de doctorado de Ciencias de la Salud – Escuela Internacional de Posgrado, Universidad de Granada.

2015-2016: Máster en Actividad Física y Salud. Universidad Internacional de Andalucía.

2010-2014: Grado en Fisioterapia. Universidad de Granada.

Formación académica no reglada

Durante el desarrollo del programa de doctorado, la doctoranda ha asistido a cinco cursos de formación organizados por la escuela internacional de posgrado de la Universidad de Granada, suponiendo un total de 77 horas lectivas. Además, ha recibido dos cursos (26 horas) de formación para la actividad docente organizados por la Unidad de calidad, innovación y prospectiva de la Universidad de Granada. Como formación clínica, ha recibido los cursos detallados a continuación:

2018: Gimnasia abdominal hipopresiva estática (22 horas). Centro de fisioterapia integral Candás. Gijón, España.

2017-2018: Inducción Miofascial II nivel “técnicas globales” (74 horas). Escuela de terapias miofasciales TUPIMEK y Vértex Formación. Granada, España.

2017: Tratamiento de edemas linfáticos y venosos. Método Leduc (40 horas). École de drainage lymphatique méthode Leduc. Santiago de Compostela, España.

2016-2017: Inducción Miofascial I nivel “técnicas estructurales” (74 horas). Escuela de terapias miofasciales TUPIMEK y Vértex Formación. Granada, España.

2014-2015: Terapia Manual: Diagnóstico y manejo del dolor musculoesquelético desde la fisioterapia (270 horas). Hospital Universitario San Rafael. Granada, España.

2014: Punción seca en el síndrome de dolor miofascial (20 horas). Fisiología LMR – Cátedra de investigación y docencia en fisioterapia, Universidad Rey Juan Carlos de Madrid. Granada, España.

2013: Vendaje neuromuscular-Kinesiotaping (15 horas). Ilustre colegio profesional de fisioterapeutas de Andalucía. Granada, España.

Publicaciones científicas

1. **Ortiz-Comino L**, Fernández-Lao C, Castro-Martín E, Lozano-Lozano M, Cantarero-Villanueva I, Arroyo-Morales M, Martín-Martín L. Myofascial pain, widespread pressure hypersensitivity,

- and hyperalgesia in the face, neck, and shoulder regions, in survivors of head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer* 2019; doi:10.1007/s00520-019-05173-6
2. Castro-Martín E, **Ortiz-Comino L**, Cantarero-Villanueva I, Lozano-Lozano M, Arroyo-Morales M, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N Effects of a single myofascial induction session on neural mechanosensitivity in breast cancer survivors: a secondary analysis of a crossover study. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 2019 (*in press*)
 3. Castro-Martín E, **Ortiz-Comino L**, Gallart-Aragón T, Esteban-Moreno B, Arroyo-Morales M, Galiano-Castillo N. Myofascial Induction Effects on Neck-Shoulder Pain in Breast Cancer Survivors: Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Crossover Design. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2017; 98(5):832-840

Participación en congresos

La doctoranda ha participado en trece congresos de carácter nacional e internacional, de los cuales las comunicaciones detalladas a continuación presentaron datos preliminares de esta Tesis Doctoral Internacional:

1. **Ortiz-Comino L**, Martín-Martín L, Postigo-Martin P, Lozano-Lozano M, Castro-Martin E, Fernández-Lao C. Alteraciones funcionales y dolor en pacientes de cáncer de cabeza y cuello: afectación en el miembro superior (comunicación tipo póster). IV Jornadas/II congreso nacional de investigadores en formación: fomentando la interdisciplinariedad. Junio 2019, Granada, España.
2. **Ortiz-Comino L**, Fernández-Lao C, Laredo-Expósito MJ, Castro-Martín E. Presencia de dolor y disminución de la movilidad cervical en pacientes con cáncer de cabeza y cuello: estudio observacional (comunicación oral). Congreso internacional de fisioterapia de la Universidad Miguel Hernández. Marzo 2019, Alicante, España.
3. **Ortiz-Comino L**, Martín-Martín L, Postigo-Martin P, Lozano-Lozano M, Tovar-Martín I, Fernández-Lao C. Estudio del dolor y las alteraciones musculoesqueléticas en el hombro en pacientes de cáncer de cabeza y cuello (comunicación tipo póster). I Congreso nacional de investigadores del PTS. Febrero 2019, Granada, España.
4. **Ortiz-Comino L**, Martín-Martín L, Castro-Martín E, Ruiz-Vozmediano J, Galiano-Castillo N, Arroyo-Morales M, Fernández-Lao C. Presence of widespread pressure pain hypersensitivity and myofascial pain in head and neck cancer survivors (comunicación oral). 5th internacional fascia research congress. Noviembre 2018, Berlín, Alemania.
5. **Ortiz-Comino L**, Martín-Martín L, Castro-Martín E, Cruz-Fernández M, Ruiz-Vozmediano J, Fernández-Lao C. Presencia de fatiga y disminución de la condición física en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello (comunicación oral). III jornadas/I congreso nacional de investigadores en formación: fomentando la interdisciplinariedad. Junio 2018, Granada, España.
6. **Ortiz-Comino L**, Cortés-Díaz RM, Cubillas-Soto S, Martín-Martín L, Castro-Martín E, Fernández-Lao C. Disfunción témporo-mandibular y dolor cervical en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello (comunicación tipo póster). II congreso internacional y VII encuentros hispano-cubanos en ciencias de la salud. Mayo 2018, Cienfuegos, Cuba.
7. **Ortiz-Comino L**, Martín-Martín L, Castro-Martín E, Galván-Banqueri P, Lozano-Lozano M, Fernández-Lao C. Hipersensibilidad muscular y dolor de origen miofascial en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello (comunicación tipo póster). II congreso internacional y VII encuentros hispano-cubanos en ciencias de la salud. Mayo 2018, Cienfuegos, Cuba.

Estancias internacionales

2019: Estancia pre-doctoral como becaria del programa de movilidad para estudiantes de doctorado de la Universidad de Granada en el *University Medical Center Utrecht*, Utrecht, Países Bajos.

2012-2013: Becaria del programa Erasmus en la *Haute École Paul-Henri Spaak*, Bruselas, Bélgica.

Experiencia docente

2018-2019: Profesora Sustituta Interina (165 horas). Grado en Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud, Campus de Melilla, Universidad de Granada.

2017-2019: Experta invitada docente (6 horas). Aula Permanente de Formación abierta - módulo “viaje al cuerpo humano”. Universidad de Granada.

Experiencia clínica

2018: Fisioterapeuta. *Chaîne Thermale du Soleil. Saint-Amand-les-eaux*, Alta Francia, Francia.

2017-2018: Fisioterapeuta. Centro de Fisioterapia Vértex. Granada, España.

2015-2017: Fisioterapeuta. Clínica Center Medical Traffic. Granada, España.

2015: Fisioterapeuta. Clínica la Rosaleda. Armilla, Granada, España.

Otros méritos

Componente del grupo de investigación Biosanitario (Código BIO-277)

Nivel B2 de conocimiento de la lengua inglesa reconocido por el Centro de Lenguas Modernas de la Universidad de Granada

Nivel C1 de conocimiento de la lengua francesa reconocido por el TCF (*Test de Connaissance du Français*) - Centro Internacional de Estudios Pedagógicos.

