



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**Aplicación del injerto graso autólogo como herramienta  
terapéutica en pacientes con secuelas del tratamiento del  
cáncer de cabeza y cuello**

Tesis presentada por

**Jordi Masià Gridilla**

Para obtener el título de doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona

Dirigida por:

**Dra. Socorro Bescós Atín**

**Dr. Manuel Armengol Carrasco**

Tutor:

Dr. Manuel Armengol Carrasco

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

**Marzo 2021**



## **Agradecimientos**

A Elena, Candela y Lucía, mi mujer y mis hijas, por su ayuda y apoyo incondicional.

A mis padres Jordi y Marta, ejemplos de vida, por su interminable esfuerzo por darme los mejores valores personales y la mejor formación académica.

A mis hermanas, Lucía y Marta, por sus mensajes de ánimo y su apoyo continuo.

A la Dra. Bescós y al Dr. Manuel Armengol por co-dirigir mi tesis y ayudarme durante su desarrollo.

A mis amigos y colegas, el Dr. Javier Gutiérrez Santamaría y el Dr. Jorge Pamias Romero, por su ayuda en la elección del tema, consejos y apoyo en el desarrollo de la tesis.

Al resto de mis compañeros de trabajo por su colaboración en la realización de este trabajo.



## Resumen

El cáncer de cabeza y cuello es uno de los más frecuentes a nivel global. Su tratamiento incluye la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia o la combinación entre ellos.

A pesar de las mejoras en los tratamientos, los pacientes con mucha frecuencia presentan secuelas derivadas de los mismos tanto a nivel estético como funcional. Estas secuelas son muy difíciles de tratar con las técnicas quirúrgicas y reconstructivas convencionales.

La presente tesis es el resultado de 5 años de un estudio observacional retrospectivo sobre la aplicación del injerto de grasa autóloga en una serie de 40 pacientes visitados y tratados en el Servicio de Cirugía Oral y Máxilofacial del Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, afectados de secuelas estéticas y funcionales secundarias al tratamiento del cáncer de cabeza y cuello mediante cirugía, radioterapia y algunos de ellos quimioterapia adicional.

El injerto de grasa autóloga se ha utilizado para tratamiento de secuelas parecidas, en otras localizaciones anatómicas como las derivadas del tratamiento del cáncer de mama encontrando buenos resultados. Desafortunadamente, existe una escasa evidencia sobre sus beneficios en el campo de la terapéutica reconstructiva posterior a un tratamiento oncológico en el territorio de la cabeza y el cuello. El objetivo del estudio ha sido valorar la utilidad de su uso en el territorio de nuestra especialidad en términos de mejoría estética, funcional y de satisfacción del paciente así como estudiar la tasa de complicaciones asociadas al procedimiento.

Las conclusiones del presente estudio confirman que se trata de un tratamiento que mejora las secuelas estéticas y funcionales con una mínima tasa de complicaciones aunque desafortunadamente no las corrige por completo. Por otro lado, se abre la puerta para su mejor estudio y evaluación que a nuestro parecer, requieren de mayor objetividad y estandarización en las herramientas de medición.



# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ÍNDICE

ABREVIATURAS

INTRODUCCIÓN

I. El cáncer de cabeza y cuello

- a. Epidemiología del cáncer de cabeza y cuello.
- b. Tumores más frecuentes de cabeza y cuello.
  - i. Carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe.
  - ii. Carcinoma de glándulas salivales.

II. Tratamientos del cáncer de cabeza y cuello.

- a. La cirugía en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.
- b. La radioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.
- c. La quimioterapia en tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.
- d. Avances terapéuticos en el cáncer de cabeza y cuello.

III. Secuelas predominantes en pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello

IV. El injerto de grasa autóloga

- a. Desarrollo de la técnica.

- b. Fisiología y propiedades regenerativas.
- c. Técnicas de recolección de la grasa.
- d. Técnicas de procesado de la grasa.
- e. Técnicas de infiltración de la grasa.
- f. Células madre derivadas del tejido adiposo (CMDTA).
- g. Efectos sobre el tejido irradiado.
- h. Otras aplicaciones en el territorio maxilofacial.
- i. Evidencia científica y aplicaciones en otras áreas anatómicas.
- j. Complicaciones asociadas al injerto de grasa autóloga en el territorio maxilofacial.

## JUSTIFICACIÓN

## HIPÓTESIS

- I. Hipótesis.
- II. Hipótesis nula.

## OBJETIVOS

- I. Objetivo principal.
- II. Objetivos secundarios.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- I. Diseño del estudio.
- II. Selección de la población de estudio.
  - a. Criterios de inclusión
  - b. Criterios de exclusión
- III. Evaluación preoperatoria.
- IV. Procedimiento quirúrgico.
  - a. Preparación quirúrgica
  - b. Recolección de la grasa
  - c. Purificación de la grasa
  - d. Infiltración de la grasa

- e. Manejo post-operatorio
- V. Objetos de estudio y variables utilizadas.
- VI. Recogida de datos y material iconográfico.
  - a. Valoración estética y funcional
  - b. Satisfacción del paciente
- VII. Seguimiento.
- VIII. Análisis estadístico.
- IX. Consideraciones éticas.

## RESULTADOS

- I. Datos demográficos.
- II. Historia Oncológica.
- III. Técnica de Lipofilling.
- IV. Zonas anatómicas y detalles de la infiltración grasa.
- V. Resultados estéticos y funcionales.
- VI. Resultados de satisfacción.
  - a. Encuesta de satisfacción estética.
  - b. Encuesta de satisfacción global.
  - c. Relación entre satisfacción estética y variables clínicas y demográficas.
  - d. Relación entre satisfacción global y variables clínicas y demográficas.

## DISCUSIÓN

- I. Datos generales.
- II. Comparación con otras series publicadas.
- III. Limitaciones del estudio.
- IV. Futuras implementaciones.

## CONCLUSIONES

## AYUDAS

## BIBLIOGRAFÍA

## ANEXOS

- I. Consentimiento informado para documentación gráfica y publicaciones.
- II. Cuestionario de satisfacción en relación al procedimiento y resultados del tratamiento mediante infiltración con grasa autóloga.
- III. Hoja de recogida de datos.
- IV. Resolución favorable del Comité de ética (CEIC).
- V. Estudio preliminar publicado en 2017.

## **ABREVIATURAS**

**CCyC:** Cáncer de cabeza y cuello

**CECOyO:** Carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe

**FIR:** Fibrosis cutánea inducida por radiación

**CMDTA:** Células madre derivadas de tejido adiposo

**IGA:** Injerto de grasa autóloga

**RIM:** Radioterapia de intensidad modulada

**CC:** Centímetro cubico

**ML:** Mililitro

**IMC:** Índice de masa corporal

**Gy:** Grays



# INTRODUCCIÓN

## I. El Cáncer de cabeza y cuello

### a. Epidemiología del cáncer de cabeza y cuello

El concepto de cáncer de cabeza y cuello (CCyC) generalmente se usa para describir una serie de neoplasias malignas de origen en los tejidos blandos que se desarrollan en la cavidad oral, incluidos los labios, la cavidad nasal, los senos paranasales, la faringe, la laringe y las glándulas salivales (1-3).

El cáncer de cabeza y cuello fue el séptimo cáncer más común en todo el mundo en 2018 (890.000 casos nuevos y 450.000 muertes), lo que representa el 3% de todos los cánceres (51.540 casos nuevos) y algo más del 1,5% de todas las muertes por cáncer (10.030 muertes) en los Estados Unidos, suponiendo un importante problema de salud pública en la mayoría de los países (4). A pesar de ello, existen diferencias importantes a nivel de su distribución geográfica.

Anatómica e histológicamente, la región de la cabeza y el cuello es una de las regiones más diversas y complejas del cuerpo humano. Esta diversidad da lugar a una gran variedad de procesos neoplásicos con diferentes comportamientos y resultados (1). Por tanto, es necesario tener un conocimiento amplio de la biología del cáncer, así como conocimiento práctico de todas las opciones terapéuticas para poder ofrecer una atención óptima a los pacientes que presenten neoplasias de cabeza y cuello.

La gran mayoría de las neoplasias de cabeza y cuello surgen de la mucosa del tracto aero-digestivo superior, incluida la cavidad oral, aunque también pueden originarse en las glándulas salivales, los tejidos blandos, los huesos o la piel entre otros (2).

La etiología de la mayoría de los cánceres es el resultado de una interacción compleja entre el huésped y los factores ambientales que actualmente siguen sin estar completamente definidos. En el caso del cáncer de cabeza y cuello, se sabe que factores como el tabaquismo, el consumo de alcohol, el virus del papiloma humano, la predisposición genética o la exposición a radiación ionizante, entre otros, desempeñan un papel importante en su patogenia (1-3).

Los tumores de cabeza y cuello y especialmente los carcinomas escamosos, se diseminan fácilmente a los ganglios linfáticos del cuello pudiendo ser en ocasiones la primera (y a veces la única) manifestación de la enfermedad en el momento de la presentación (2). Los signos y síntomas que producen varían según el sitio anatómico de origen y suelen incluir presencia de masas o megalias, lesiones ulceradas e infiltrantes junto con dolor, disfagia o hemorragia entre otros (5).

Los principales factores de pronóstico del cáncer de cabeza y cuello son la presencia de metástasis locorregionales, invasión vascular o linfática, márgenes quirúrgicos positivos y la diseminación extracapsular de las células tumorales desde los ganglios linfáticos afectados al tejido blando del cuello (rotura extracapsular) (1,5).

La evaluación en comités multidisciplinares formados por diferentes especialistas es muy importante ya que el tratamiento difiere según el estadio de la enfermedad, el sitio anatómico donde se encuentra y la accesibilidad quirúrgica (3). A la hora de tratar el cáncer de cabeza y cuello, los profesionales implicados deben tener como objetivo principal curar la enfermedad, pero además deben evaluar y optimizar el impacto anatómico (estético) y fisiológico (funcional) de dicho tratamiento (1). La comprensión e implementación de estrategias de manejo multidisciplinar es la piedra angular para lograr resultados terapéuticos óptimos.

La preservación estructural y funcional, la mejora de la morbilidad cuando sea posible y el mantenimiento a largo plazo de la calidad de vida requieren de la atención

multidisciplinar que abarque cirugía, radioterapia y oncología médica, con el apoyo de los servicios odontológicos, de nutrición y de logopedia, así como audiometría, terapia ocupacional y servicios psicosociales (3).

## **b. Tumores más frecuentes de cabeza y cuello.**

### **i. Carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe**

El cáncer de cabeza y cuello (CCyC) más común después de los tumores cutáneos malignos es el carcinoma escamoso de la cavidad oral y orofaringe (CECOyO) representando actualmente el 90% de todos los tumores de cabeza y cuello y el 6º más incidente a nivel global (1). Se incluyen en este grupo todos aquellos carcinomas escamosos localizados a nivel de los labios, el reborde alveolar, la mucosa bucal, el trigono retromolar, el suelo de la boca, la lengua oral, las amígdalas palatinas, la base de la lengua, el paladar blando y las paredes faríngeas.

En todo el mundo, se diagnostican más de 550.000 nuevos casos y se contabilizan 380.000 muertes cada año (1). Tradicionalmente, el tabaco y el alcohol han sido los factores de riesgo más importantes relacionados con el desarrollo del carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe, presentando los fumadores más empedernidos un riesgo aumentado de 5 a 25 veces de desarrollarlo en comparación con los no fumadores (1-3,6).

El alcohol tiene un efecto tanto independiente como multiplicador sobre el riesgo de CECOyO, con un aumento de más de 35 veces en aquellos que fuman más de dos paquetes de cigarrillos y consumen más de cuatro bebidas alcohólicas al día (7). También son bien conocidos otros factores de riesgo, como exposición a la radiación, inmunosupresión, masticación de nuez de betel o la mala higiene bucal (7).

Una minoría de pacientes está predispuesta a CECOyO como resultado de la inestabilidad genómica hereditaria, por ejemplo, en la anemia de Fanconi (1,2).

El descubrimiento en los últimos años de la implicación del virus del papiloma humano como causa etiológica, añadida a las ya conocidas de tabaquismo y alcoholismo, ha

provocado un repunte en la incidencia de este tipo de tumor, convirtiéndose en un problema epidemiológico de salud pública importante (8,9).

El carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe es curable sobretodo si se detecta a tiempo y generalmente tratándolo con tratamiento quirúrgico. En el caso de lesiones más avanzadas, los esquemas terapéuticos actuales suelen combinar la cirugía junto con radioterapia previa o posterior y con quimioterapia adyuvante o sin esta (2).

## **ii. Carcinoma de glándulas salivales**

Las neoplasias de las glándulas salivales, aunque son raras, suponen un grupo importante por sus características dentro de los tumores de cabeza y el cuello representando aproximadamente del 3% al 6% de todos los tumores de la región de la cabeza y el cuello (1,10).

Constituyen un grupo de cánceres histológica y fisiopatológicamente heterogéneo que afectan con mayor frecuencia a las glándulas parótidas (80%) y las glándulas salivales menores (15%), que apenas tienen unos pocos milímetros de tamaño y se encuentran repartidas en toda la cavidad oral a lo largo del paladar duro, blando y la mucosa oral y con menor frecuencia a las glándulas submandibulares y glándulas sublinguales (1,10-11).

La clínica de presentación suele ser la presencia de una masa con síntomas acompañantes en función de la localización como por ejemplo en el caso de los tumores de parótida, que pueden debutar con clínica de parálisis facial. En cambio, tumores de aparición en cavidad oral pueden ir acompañados de una ulceración de la mucosa.

Los cánceres de las glándulas salivales ocurren con una incidencia de aproximadamente 2.5 a 3.0 casos por 100,000 por año en los Estados Unidos (1-11). La supervivencia global a los 5 años es del 71,9% (12).

Estos carcinomas de glándulas salivales no están estrechamente relacionados con la exposición al tabaco y al alcohol; sin embargo, se ha demostrado que la exposición a la radiación ionizante, incluido el yodo-131, a un evento nuclear o incluso las radiografías dentales recurrentes pueden aumentar el riesgo de aparición. La exposición crónica al

polvo de madera (especialmente madera blanda) y a los productos químicos utilizados en la industria del curtido del cuero también puede aumentar el riesgo de cáncer de glándula salival menor (1).

El riesgo de malignidad y la distribución histopatológica de los tumores malignos difiere entre las glándulas salivales mayores y menores. La incidencia de malignidad en las glándulas salivales parótida, submandibular y menor es del 25%, 50% y 80%, respectivamente (1).

El carcinoma mucoepidermoide constituye el subtipo de carcinoma de glándula salival más frecuente y se encuentra con mayor frecuencia en la glándula parótida, mientras que el carcinoma adenoide quístico se observan con mayor frecuencia en las glándulas salivales submaxilares y glándulas salivales menores. La diferenciación histológica es crucial para predecir el comportamiento biológico de las neoplasias salivales (1).

Los tumores malignos de bajo grado tienen un curso indolente y un pronóstico excelente. Por otro lado, los tumores de alto grado se comportan de forma agresiva, con mayor riesgo de metástasis regional y a distancia, y se asocian a mal pronóstico.

En general, el objetivo principal del tratamiento incluye la extirpación total macroscópica del tumor para un diagnóstico preciso y control local. La preservación de la función, en particular del nervio facial y sus ramas, es un objetivo importante en la cirugía de tumores de las glándulas parótida y submandibular. La radioterapia tiene un papel más importante para el control local de la enfermedad, siendo su indicación primaria reservada para casos de tratamiento paliativo.

## **II. Tratamientos del cáncer de cabeza y cuello**

El desafío más importante en el tratamiento de cualquier cáncer es la obtención una alta tasa de curación al tiempo que se conservan las estructuras y funciones vitales. Esto es especialmente importante en los cánceres de la región anatómicamente compleja de la cabeza y el cuello, donde las estructuras y funciones principales se pueden ver afectadas tanto por el cáncer como por su tratamiento (1,5). Los diferentes tratamientos disponibles hoy en día para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

Los factores que influyen en la elección del tratamiento inicial son los relacionados con las características del tumor primario (diagnóstico histológico, localización anatómica o estadio del tumoral entre otros), los relacionados con el paciente y los relacionados con el equipo terapéutico.

En general, en los pacientes que presentan la enfermedad en estadios tempranos (I o II), el tratamiento de elección suele ser la cirugía o radioterapia en monoterapia y tienen un pronóstico excelente (3). La elección del tratamiento depende de la accesibilidad anatómica y la experiencia del equipo terapéutico que debe realizar esfuerzos para minimizar la morbilidad y preservar la función. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que presentan una enfermedad localmente avanzada (estadio III o IV) requieren una combinación de tratamiento basado en quimioterapia, radioterapia y/o cirugía (3,5).

La correcta estadificación clínica y radiológica es crucial para una adecuada planificación y ejecución tratamiento requerido en cada caso.

Los objetivos del tratamiento del cáncer de cavidad oral son: erradicar la enfermedad, preservar o restaurar la forma y función (habla, masticación, deglución, movilidad, etc.), minimizar las secuelas del tratamiento y finalmente prevenir el desarrollo de nuevos cánceres primarios posteriores (1).

Un enfoque de tratamiento multidisciplinario es fundamental en el tratamiento de estos pacientes, dada la complejidad del tratamiento y las complicaciones agudas y a largo plazo que resultan de la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía (5).

Por otro lado, cuando no es probable una cura, la atención debe centrarse en el tratamiento paliativo para controlar o prevenir los síntomas o ralentizar la progresión de la enfermedad.

#### **a. La cirugía en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello**

La cirugía ha sido considerada el pilar terapéutico para las neoplasias de cabeza y cuello durante más de un siglo y hoy en día sigue siendo considerado el tratamiento primario curativo más eficaz. Los principios básicos de la cirugía oncológica en tumores de cabeza y cuello y en especial en el CECOyO, consisten en la extirpación completa y en bloque

de la lesión juntamente con unos márgenes oncológicos de seguridad. En concreto, para el carcinoma escamoso de mucosa se requiere la obtención de un margen de un centímetro sin presencia de enfermedad tumoral para considerarse libre. Para ello, la evaluación pretratamiento requiere tener en consideración el abordaje que será necesario, la extensión de la resección (con márgenes oncológicos de seguridad) y reconstrucción más apropiada para restaurar la forma y función que se hayan podido ver comprometidas.

El defecto quirúrgico creado por la resección de un tumor primario o metastásico en la región de la cabeza y el cuello a menudo puede ser reparado mediante un cierre primario si la pérdida de tejido es pequeña o moderada (1).

Sin embargo, si el cierre primario no es posible por el tamaño del defecto, debe valorarse la reparación mediante la utilización de otro tejido viable. Dicho tejido puede ser movilizado como un colgajo local o regional, transfiriendo los tejidos adyacentes a la zona del defecto, o la reconstrucción puede requerir la transferencia de tejido libre desde un sitio donante que se encuentre a distancia.

La cirugía también puede ser necesaria para el tratamiento de tumores persistentes o recurrentes después de la radioterapia o la quimio-radioterapia.

Además de la importancia del tratamiento del tumor primario, se debe estudiar y valorar la posibilidad de la diseminación tumoral locorregional o a distancia y establecer un tratamiento adecuado a cada situación.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, el carcinoma escamoso de cabeza y cuello se disemina con mayor frecuencia a los ganglios linfáticos siendo necesario realizar cirugía ganglionar asociada en muchos de los pacientes.

#### **b. La radioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello**

Con la introducción de la radiación ionizante en la segunda mitad del siglo XX, la radioterapia se convirtió en una modalidad importante que se utiliza de forma independiente o en combinación con la quimioterapia como tratamiento primario o como co-adyuvante de la cirugía. Su aplicación da como resultado el daño del ácido desoxirribonucleico (ADN), lo que lleva a la muerte durante la división celular posterior.

Como alternativa a la cirugía, la radioterapia se puede utilizar como tratamiento primario en monoterapia. Se puede aplicar tanto sobre el tumor primario como en los ganglios linfáticos cervicales.

La radioterapia juega un papel fundamental tanto en el tratamiento definitivo como adyuvante del cáncer de cabeza y cuello (13). Los beneficios de la radioterapia incluyen la cobertura de un área más amplia alrededor del tumor primario en comparación con la cirugía, aplicabilidad a tumores quirúrgicamente inaccesibles o incurables o a pacientes que, por razones médicas, no pueden someterse a una operación, y la posibilidad de preservación de órganos anatómicos. A día de hoy sigue siendo uno de los tratamientos estándar para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello tanto en estadio temprano como en casos avanzados (14).

Los tratamientos definitivos consisten en aproximadamente 35 fracciones (70 Gy) de radiación. La administración posoperatoria adyuvante consta de 30 a 33 fracciones (60 a 66 Gy), dependiendo de la estratificación de riesgo del paciente (15)

La radioterapia como tratamiento definitivo rara vez está indicada para los tumores de glándulas salivales, excepto en un entorno paliativo. Por otro lado, es de gran valor como tratamiento adyuvante después de la cirugía para mejorar el control local y regional de los tumores malignos avanzados de las glándulas salivales mayores y menores.

### **c. La quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello**

En el pasado, la función de la quimioterapia en el tratamiento de los cánceres de cabeza y cuello era principalmente paliativa. Con una mejor comprensión del impacto del tratamiento multimodal, a día de hoy se administra como parte integral de los regímenes de tratamiento tanto definitivo como adyuvante junto con la cirugía y la radioterapia, sobretodo en pacientes que presentan tumores localmente avanzados. (1) La quimioterapia como modalidad única generalmente no se emplea en el tratamiento del CCyC, excepto en casos de tratamiento paliativo que presentan metástasis a distancia o enfermedad recurrente que no es susceptible de resección quirúrgica

adicional ni radioterapia.

Los principales agentes utilizados en los cánceres de cabeza y cuello son los platinos, taxanos y antimetabolitos ya que todos ellos presentan actividad clínica favorable demostrada. (1)

Los escenarios en los que la quimioterapia se utiliza con intención curativa son 1) como quimiorradioterapia primaria para potenciar los efectos locales del tratamiento con radiación, 2) como quimioterapia de inducción (preoperatoria) antes del tratamiento definitivo con cirugía o radiación y 3) en el entorno adyuvante (posoperatorio) administrado simultáneamente con radioterapia.

La quimioterapia de inducción se reserva para pacientes que tienen un alto riesgo de recaída locorregional y metástasis a distancia, pacientes para quienes es probable que la quimioterapia de inducción se asocie con tasas aceptables de eventos adversos, o pacientes en quienes la enfermedad sintomática localmente avanzada impide la administración adecuada de quimiorradioterapia curativa o cirugía inicial (3).

La quimiorradioterapia concomitante, principalmente con cisplatino, constituye el tratamiento principal de conservación de órganos para los cánceres avanzados de nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe así como el tratamiento adyuvante de elección en pacientes con factores de mal pronóstico (16,17).

Pignon et al. concluyeron en su metaanálisis de estudios en los que participaron pacientes con cáncer de cabeza y cuello que existía un beneficio absoluto del 8% asociado con la quimiorradioterapia concurrente, en comparación con la radioterapia sola para el control de la enfermedad en estadio avanzado (18).

La necesidad de radiación sola frente a la quimiorradiación en el posoperatorio depende de la presencia de características patológicas adversas de la muestra tumoral tales como diseminación extracapsular de los ganglios linfáticos, márgenes quirúrgicos positivos o cercanos, múltiples ganglios linfáticos afectados o invasión perineural o vascular (16,17).

El cisplatino a dosis altas (100 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrado por vía intravenosa cada 21 días durante tres ciclos), administrado

simultáneamente con radioterapia como parte de un régimen definitivo de quimiorradioterapia, supone la terapia estándar con beneficios a nivel de supervivencia; sin embargo, debido a los importantes efectos tóxicos a corto y largo plazo asociados con el cisplatino, su uso se reserva predominantemente para pacientes no ancianos sin enfermedades coexistentes importantes (3, 18).

Por otro lado, el carboplatino suele sustituir al cisplatino en pacientes con enfermedades coexistentes como insuficiencia renal, pero es menos eficaz que el cisplatino en dosis altas para la terapia definitiva.

Los resultados a largo plazo de la radioterapia y la quimioterapia simultáneas en estadios avanzados son equivalentes al quirúrgico en cuanto a supervivencia con mejoría en la calidad de vida del paciente, aunque hay que tener en cuenta los efectos secundarios de cada tratamiento.

#### **d. Avances terapéuticos en cáncer de cabeza y cuello**

El progreso sustancial en la atención médica de los últimos años incluyendo avances en las técnicas quirúrgicas, en las pautas de quimioterapia y de radioterapia, han aumentado tanto el número de supervivientes de cáncer como la duración de su supervivencia. Con esta mejora, los problemas a largo plazo relacionados con el tratamiento del cáncer, como la radioterapia, se han vuelto cada vez más evidentes y se ha demostrado que tienen un impacto profundo en la calidad de vida.

Los avances en las estrategias de tratamiento han afectado a todos los esquemas utilizados en el cáncer de cabeza y cuello: radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y cirugía.

La radioterapia sigue siendo un pilar fundamental de la terapia curativa. Uno de los principales avances en radioterapia ha sido la implementación de radioterapia de intensidad modulada (RIM). En este enfoque, la dosis de radiación está diseñada para adaptarse a la forma tridimensional del tumor modulando la intensidad del haz de radiación para enfocar una dosis de radiación más alta al tumor mientras se minimiza la exposición a la radiación en los tejidos normales circundantes (5). Dicha terapia tiene el potencial de mejorar los resultados de tratamiento al minimizar las dosis a los tejidos normales y aumentar las dosis a los tumores, lo que lleva a una reducción de la toxicidad

a largo plazo con la misma efectividad terapéutica. En definitiva, la ventaja dosimétrica teórica de la RIM se ha traducido clínicamente en una mejora en la calidad de vida del paciente.

Las técnicas quirúrgicas han seguido evolucionando en los últimos años, enfocándose principalmente en realizar los procedimientos lo mas mínimamente invasivos posible cuando corresponde (5). Además, las técnicas de reconstrucción y transferencia de tejido libre también han mejorado y los resultados estéticos y funcionales en pacientes con cáncer de cabeza y cuello se han visto significativamente afectados por la calidad de la reconstrucción. Los avances en la transferencia de tejido libre microvascular han dado como resultado mejoras significativas en el habla y la deglución. Urken et al. demostraron que los pacientes con defectos de mandibulectomía que fueron reconstruidos con transferencia de tejido libre habían mejorado significativamente la normalidad de la dieta y la masticación (19).

En cuanto al tratamiento sistémico, a día de hoy nos encontramos en la era de bioterapias individualizadas para muchos cánceres, basadas en la comprensión de las alteraciones moleculares dentro de una neoplasia determinada y de los polimorfismos genéticos individuales de cada paciente, pese a que sigue siendo necesaria la investigación en nuevos ensayos clínicos de tales enfoques.

En el territorio de la cabeza y el cuello, los anticuerpos monoclonales como el cetuximab que bloquean la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en la superficie de los queratinocitos malignos en neoplasias con sobreexpresión de estas moléculas han mostrado beneficios en casos recurrentes o metastásicos.

En 2016, se aprobaron nuevos agentes inmunoterapéuticos (pembrolizumab y nivolumab) para el tratamiento de la enfermedad metastásica o recurrente refractaria al platino (3).

La investigación de nuevos agentes dirigidos parece mostrar resultados prometedores tanto como agentes individuales como en combinación con radioterapia.

### **III. Secuelas predominantes en pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello**

La cirugía ablativa en el cáncer de cabeza y el cuello puede tener un gran impacto para el paciente, tanto en los resultados estéticos como funcionales.

Además, en estos pacientes se han demostrado niveles elevados de ansiedad, depresión y alcoholismo y hasta el 30% de los pacientes experimentan distrés psicológico (entre un 22 y un 40% han padecido cuadros de depresión). Adicionalmente, entre un 33% y un 60% experimentan dificultades para masticar o ingerir alimentos con normalidad y sólo el 55% son capaces de pronunciar y vocalizar adecuadamente. (2)

La reconstrucción de los defectos oncológicos es necesaria para restaurar la función y la apariencia en un esfuerzo por lograr una rehabilitación integral (1).

A pesar de los avances acontecidos en los últimos años, sigue siendo un desafío preservar y / o restaurar los defectos de forma y función resultantes del tratamiento de tumores avanzados.

Después del tratamiento pueden generarse importantes secuelas tales como grandes defectos estéticos o alteraciones funcionales (déficit de movilidad cervical, alteración de la deglución y fonación). La necesidad de un margen de seguridad en la resección del tumor y la radioterapia radical pueden dar lugar a alteraciones de la forma y la función que comprometa gravemente la calidad de vida de los pacientes. La calidad de vida después del tratamiento del cáncer tiene un interés creciente sobretodo en los últimos años en los que que la supervivencia general ha mejorado. En consecuencia, la prevención y el tratamiento de los efectos secundarios son objetivos importantes.

A pesar de los efectos anticancerígenos de la radioterapia, existen múltiples efectos secundarios en el tejido normal circundante del huésped (20), que ocurren semanas o años después del tratamiento. Los efectos secundarios generalmente se clasifican como agudos, concomitantes o tardíos en función del momento de su aparición. Los efectos agudos ocurren durante el curso del tratamiento con radiación, que afectan principalmente a los tejidos con un recambio celular rápido, como el epitelio o el intestino (13).

Los efectos tardíos de la radiación se desarrollan meses o años después del tratamiento. Aunque no se comprende del todo su mecanismo, parecen ser parte

de una cascada de cicatrización defectuosa: las citoquinas se infiltran en los tejidos irradiados, la fibrina se filtra hacia los tejidos, se deposita colágeno y la fibrosis se produce con isquemia tisular asociada, atrofia y daño circulatorio (15).

Específicamente en el territorio de la cabeza y el cuello, la piel, las mucosas y las glándulas salivales son propensas a los efectos agudos de la radiación. Las células de la piel se agotan, lo que produce eritema, descamación, prurito, hipersensibilidad y dolor.

El daño a las glándulas salivales provoca xerostomía, edema y dolor. La mucositis puede causar disfagia y dolor lo suficientemente intenso como para limitar la capacidad nutricional del paciente. El daño por radiación a los músculos del cuello exacerba la disfagia y causa trismus en casos graves. Otras complicaciones conocidas incluyen fibrosis y osteorradionecrosis (21).

Los defectos estéticos difieren según el tipo de tumor y su ubicación, pero generalmente se considera que hay tres tipos: defectos e irregularidades del contorno, asimetrías y piel atrófica. La hiperpigmentación o hipopigmentación de las zonas tratadas también se presentan con frecuencia y pueden ser bastante variables entre los pacientes (22).

Estos defectos generalmente son causados por la cirugía y radioterapia y parecen ser inevitables, incluso en pacientes en los que se les ha realizado una reconstrucción microquirúrgica.

La radioterapia y / o la quimioterapia adyuvante contribuyen a acentuar la fibrosis posoperatoria que conduce a una formación excesiva de cicatrices con resultados estéticos y funcionales debilitantes. La restauración de las deformidades del contorno en curso y la fibrosis inducida por cicatrices sigue siendo un desafío quirúrgico continuo (20, 23- 25).

Uno de los efectos secundarios más debilitantes y estéticamente perjudiciales es la fibrosis cutánea inducida por radiación (FIR). La FIR es una complicación grave,

progresiva y tardía de la radioterapia con un mecanismo fisiopatológico complejo (20, 24-25).



(Figura 1: En la imagen se pueden apreciar las características frecuentes de las secuelas secundarias al tratamiento del cáncer de cabeza y cuello incluidas tras tratamiento de cirugía y quimoradioterapia como son fibrosis inducida por radiación, depresiones o asimetrías cervico-faciales, o grandes cicatrices.)

La lesión de los tejidos blandos inducida por radiación es uno de los efectos secundarios más comunes de la radioterapia, que afecta a más del 90% de los pacientes, pudiendo provocar un deterioro estético y funcional a largo plazo (26,27).

Clínicamente, el daño cutáneo post radiación se caracteriza por presentar eritema y ulceración precoz (28). Hymes et al. y Flacco et al. encontraron que el tejido afectado crónicamente por radiación mostraba “adelgazamiento epidérmico, esclerosis eosinofílica homogeneizada del colágeno dérmico, fibroblastos grandes y atípicos dispersos y engrosamiento fibroso con obliteración luminal de los vasos profundos”.

En la mayoría de los tejidos, se produce la pérdida de células parenquimatosas y la formación excesiva de tejido fibroso (27,29-30).

La investigación de Phulpin et al. sobre el tejido irradiado reveló una pérdida de grasa y músculo estriado subcutáneo, fibrosis hipodérmica y adiponecrosis, disminución de la densidad de microvasculatura y alteración de la morfología de los vasos sanguíneos (31).

Se cree que el daño vascular y el desarrollo de fibrosis son el resultado de la expresión de citocinas inducida por la radiación, la generación de radicales libres y especies

reactivas de oxígeno que generan la apoptosis celular de las células de la capa basal (27,29-30). Por un lado, se produce una destrucción de los fibroblastos dérmicos con una consecuente producción insuficiente de colágeno que conduce al adelgazamiento y atrofia de la dermis. Por otro lado, los fibroblastos atípicos restantes son estimulados por factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante- $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1), para depositar tejido fibroso denso y distribuidos de manera irregular (26,28).

Según Garza et al, inmediatamente después de la irradiación, se produce una respuesta inflamatoria en la piel con reclutamiento celular. Estas células inflamatorias, junto con las células endoteliales nativas, los fibroblastos y las células epidérmicas, comienzan a secretar TGF $\beta$ 1, que activa los intermediarios de señalización de la vía Smad, lo que conduce a una mayor producción de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular (28).

La presentación clínica puede ocurrir de muchas maneras, incluida la induración de la piel, la pérdida de elasticidad de la piel, la inmovilidad del cuello y la retracción hasta restricciones severas en el movimiento de las articulaciones (20,24-25).

Durante décadas, se consideró en la literatura la dificultad de tratamiento de la FIR debido a sus opciones limitadas de tratamiento (20, 24-25, 32-33). Los tratamientos disponibles actualmente para su mejoría son limitados y exigentes e incluyen la farmacoterapia, la terapia con oxígeno hiperbárico o la terapia con láser. A pesar de ello, los resultados son subóptimos por lo que sigue siendo un desafío reconstructivo (20, 24-25).

Otra de las consecuencias importantes de la radioterapia es el daño de las glándulas salivales que conduce a xerostomía, edema y dolor (34-35). Además, el daño por radiación en los músculos del cuello exacerba la disfagia (36) y causa trismus en casos graves (37). Otras complicaciones conocidas y más severas incluyen la osteoradionecrosis maxilo-mandibular. La cirugía reconstructiva tradicional no permite obtener resultados tan buenos como los esperados, debido a la mala vascularización de los tejidos remanentes y a la fibrosis que presentan. Las áreas donde se reduce la red vascular isquémica irradiada son particularmente delicadas, creando la necesidad de procedimientos quirúrgicos innovadores.

La utilización de injertos microvascularizados y de técnicas reconstructivas complejas puede resultar costoso y muchas veces infructuoso, pudiendo incluso aumentar las secuelas de pacientes que por otro lado, ya han recibido múltiples tratamientos. Si no se realizan cirugías reconstructivas las secuelas pueden ser todavía más importantes.

#### **IV. Injerto de grasa autóloga (IGA) como herramienta para tratar secuelas de tto cáncer de cabeza y cuello**

##### **a. Desarrollo de la técnica**

Un injerto se define como la transferencia de tejido autólogo de una zona donante a otra zona receptora, sin su aporte vascular original. El injerto de grasa autóloga (IGA) es una técnica quirúrgica que se utiliza para transferir tejido adiposo, con mayor frecuencia en forma de infiltración o por transferencia en bloque, desde el área donante hasta las áreas receptoras a tratar, principalmente para el aumento o la restauración del volumen de tejido y/o por sus propiedades regenerativas.

Este método a menudo se conoce como *lipofilling*, injerto de grasa autóloga, lipotransferencia o trasplante de grasa autólogo (35).

La técnica del IGA es un procedimiento con más de un siglo de antigüedad (38).

En 1893 Neuber ya realizaba infiltraciones con grasa, aunque con viabilidad y resultados poco predecibles. Ya desde un principio, la pérdida de volumen se identificó como un problema clave para el éxito del tratamiento. Después de varios intentos fallidos de transferir grandes volúmenes de grasa, él mismo abogó por la utilización de volúmenes de injerto más pequeños, que utilizó con éxito para la restauración del contorno de la órbita (39).

Durante la primera mitad del siglo XX, el trasplante de grasa se hizo popular entre muchas especialidades médicas.

Estos procedimientos involucraron el trasplante en bloque de grasa recolectada a través de una incisión en la región donante. El trasplante de defectos cutáneos y subcutáneos también implicó una incisión en el sitio receptor a través de la cual implantar la grasa con una tasa de supervivencia de trasplante de grasa variable (40).

Brunning introdujo en 1911 el uso de una jeringa como instrumento para el injerto de

grasa; fue el primero en inyectar grasa autóloga en el espacio subcutáneo (41).

Posteriormente, Bartlett fue uno de los primeros en abordar específicamente la pérdida parcial de volumen del injerto en 1917 después de recolectar grasa para la reconstrucción mamaria mediante la inyección rutinaria de un 50% más del volumen requerido para contrarrestar la pérdida de volumen de los primeros meses posoperatorios (42).

Durante la Segunda Guerra Mundial, Salvat utilizó el injerto de grasa autóloga para camuflar a los espías aliados inyectando su tejido graso en la cara (41).

A pesar del optimismo inicial que suscitó esta técnica, los estudios posteriores evidenciaron una disminución progresiva del volumen del injerto y una reproducibilidad limitada de los resultados. En consecuencia, el uso del injerto de grasa autóloga se redujo hasta las últimas décadas del siglo XX (38, 43).

En 1975, Arpad y Giorgio Fischer, padre e hijo cirujanos estéticos, desarrollaron la técnica moderna de la liposucción (40).

Illouz, en 1977, modificó y popularizó la técnica de Fischer y desarrolló un equipo modificado para realizar la liposucción de manera menos traumática y reduciendo el riesgo hemorrágico. Además, fue el primero en utilizar tejido graso obtenido de la liposucción como material de relleno. Mediante su técnica, describió cómo la grasa podía trasplantarse sin la necesidad de realizar incisiones en las zonas donante o receptora (40,44).

Fournier en 1983 propuso la utilización de jeringas de baja presión para el aspirado y la reinyección de la grasa (45) pero no fue hasta 1997 cuando Coleman describió el concepto que hoy conocemos como “lipoestructura”. Sus publicaciones supusieron un cambio radical en la historia del trasplante de grasa. Desde 1986 modificó y corrigió los métodos y resultados de sus predecesores y propuso un protocolo traumático para el tratamiento del tejido adiposo (46).

En su técnica de “lipoescultura”, Coleman describió la utilización de micro-inyecciones de grasa centrifugada procedente de un lipoaspirado. Además, postuló la creación de túneles dentro de la zona receptora para depositar pequeñas partículas de grasa, preservando su fragilidad y favoreciendo la vascularización de las mismas. Los estudios de Coleman nos han permitido disponer de una técnica más predecible, sencilla, segura y con un coste económico bajo (46-50).

Durante los últimos 30 años se ha producido una enorme evolución respecto a las técnicas de injerto de grasa, incluyendo la propuesta de estandarización de la técnica por parte de Coleman. Sin embargo, sigue existiendo una amplia variabilidad en las tasas de supervivencia y retención del injerto de grasa y persiste la controversia en referencia a varios temas como la idoneidad del sitio donante, el tipo ideal de cánula de recolección a utilizar, la potencial toxicidad para las células grasas de los anestésicos locales en la solución de recolección o la técnica ideal de procesado (13,51).

Sin embargo, todas las modificaciones promueven la intuitiva "teoría de la supervivencia celular" propuesta por Peer, según la cual, a mayor número de células viables infiltradas, mayor es el número de células supervivientes en el injerto (52).

Muchos consideran que el tejido adiposo es un relleno ideal ya que es un tejido autólogo y biocompatible que normalmente se incorpora al tejido receptor con complicaciones mínimas (13). Es esencialmente permanente, pero, si es necesario, se puede eliminar (48). Las observaciones de la grasa trasplantada muestran cambios no solo de tamaño en proporción al aumento y pérdida de peso del paciente, sino también a la mejora de los tejidos circundantes (50).

La transferencia de grasa se puede clasificar según el volumen de tejidos transferidos a los injertos de grasa de alto y bajo volumen. El injerto de grasa de alto volumen se realiza principalmente para complementar el volumen faltante o para aumentar el tamaño del área tratada (35). En el caso de injertos de grasa de bajo volumen, también destaca el potencial regenerativo de la grasa, además de su reposición de volumen y efectos de contorno, especialmente en determinadas indicaciones.

El injerto de grasa autóloga se considera una herramienta muy útil para mejorar las deformidades residuales del contorno tras la reconstrucción con colgajos libres. Sin embargo, desde que Coleman et al. en 2006 identificaron que el lipoaspirado puede tener propiedades regenerativas, la lipotransferencia se ha explorado clínicamente para revertir múltiples afecciones fibróticas (20, 48-50, 52-55).

Una de las indicaciones más recientes del injerto de grasa de bajo volumen es el tratamiento de la piel dañada por radiación (56). Además de por el efecto de la inyección de grasa, debido a la naturaleza del procedimiento, el cirujano tiene la oportunidad única de liberar adherencias por vía percutánea y disecar tejido fibroso, al mismo tiempo

que crea espacio para la inyección de grasa (56). Esta técnica, también conocida como fasciotomía percutánea o 'rigottomía', fue popularizada por pioneros como Rigotti y Khouri y ahora es una práctica común cuando se trata de tejidos receptores inhóspitos, como cicatrices, quemaduras o áreas irradiadas. (56-57).

Desafortunadamente, hasta la fecha, incluso los estudios clínicos realizados sobre injertos de grasa, carecen de una metodología científica. Muchas de las técnicas en los diversos pasos del procedimiento de transferencia de grasa no se basan en la evidencia científica, a pesar de que el injerto de grasa es un método bien establecido, importante en la mayoría de los campos de la cirugía (58).

#### **b. Fisiología y propiedades regenerativas**

El tejido adiposo se deriva del tejido mesenquimal. Durante muchos años se asumió que el tejido adiposo era simplemente una reserva inactiva de energía para su almacenamiento y la producción. Actualmente se sabe que dicho tejido está íntimamente involucrado en la homeostasis, el metabolismo energético, la función neuroendocrina, la regulación inmunológica, el apoyo estructural y la protección de órganos vitales (59). Aunque aparentemente es difícil de apreciar a su examen macroscópico, una vista microscópica del tejido adiposo revela que está compuesto por adipocitos maduros, que constituyen aproximadamente el 90% del volumen del tejido así como por una fracción vascular estromal que incluye fibroblastos, células endoteliales, preadipocitos, células del músculo liso vascular, linfocitos, monocitos / macrófagos residentes y de células madre derivadas del tejido adiposo (CMDTA), todos participando en procesos fisiológicos importantes como el almacenamiento de lípidos, el metabolismo, las funciones endocrinas y la angiogénesis (60-61).

De particular importancia son los preadipocitos, adipoquinas y CMDTA. Debido a su menor tamaño, los preadipocitos son más resistentes al trauma de la liposucción en comparación con los adipocitos maduros (62). Además, los preadipocitos pueden sobrevivir sin nutrición durante más tiempo y tienen una tasa de consumo de oxígeno más baja que los adipocitos maduros, permitiéndoles ser uno de los pocos tejidos que

pueden sobrevivir al trasplante hacia sitios anatómicos distantes con una viabilidad aceptable a corto y largo plazo (63).

Los adipocitos secretan más de 100 proteínas o adipoquinas. Las adipoquinas pueden estimular la neovascularización a partir de células endoteliales preexistentes o mediante el reclutamiento de células progenitoras endoteliales circulantes (64). También participan en la producción de nuevos vasos sanguíneos a través de la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento insulina-like, adiponectina, factor 1 derivado del estroma, factor de necrosis tumoral y leptina (61).

Las células madre derivadas del tejido adiposo son multipotenciales y tienen la capacidad de autopoblarse y diferenciarse en múltiples tipos de células, incluidos adipocitos, condrocitos, células endoteliales, osteoblastos, miocitos y células de tipo neuronal (60, 65-70).

El tejido graso injertado debe adquirir el aporte sanguíneo y los nutrientes del lecho tisular en el que se introduce, con una revascularización precoz para evitar su necrosis que conduzca a la depleción del volumen (71-72). Desafortunadamente, los injertos de grasa pueden reabsorber hasta el 70-100% del volumen de tejido inyectado inicial; un resultado atribuido a una mala neovascularización del injerto, apoptosis y / o necrosis grasa (50, 72-73). La evolución o comportamiento de las células grasas tras ser injertadas ha sido motivo de especulación durante mucho tiempo. Clásicamente se pensaba que los adipocitos trasplantados morían y eran reemplazados por grasa metaplásica o tejido fibroso conectivo. Esta "teoría del reemplazo de la célula adiposa" continuó hasta que los estudios de Peer en la década de 1950 demostraron que aproximadamente la mitad de la grasa injertada sobrevivía (74).

Más recientemente, Eto et al. describieron las tres zonas de cicatrización tras el trasplante de tejido adiposo: una zona necrótica central, una zona regenerativa intermedia y una zona periférica de supervivencia. Según el grupo, las células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo se encuentran en la zona intermedia regenerativa pudiendo diferenciarse para reemplazar los adipocitos perdidos en la zona necrótica central (73).

Kato et al. utilizaron un modelo murino para transferencia de grasa autóloga, resaltando la importancia de las células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo resaltando que, con la excepción de los adipocitos de la zona de supervivencia, el resto de las células adiposas mueren y son reemplazados por la diferenciación de estas células madre dentro de la zona de regeneración (74).

El mecanismo biológico responsable del efecto rejuvenecedor y regenerador obtenido con el injerto de grasa autóloga y / o sus componentes aún no se conoce con claridad y no existe consenso sobre los cambios estructurales y ultraestructurales que se producen en la piel y tejido subcutáneo que justifiquen la mejora a largo plazo y duradera clínicamente visible después del injerto de grasa (75-77). Las investigaciones actuales se centran en establecer el efecto de las células madre multipotenciales derivadas del tejido adiposo incluidas dentro del injerto de grasa autóloga.

Clínicamente, el efecto regenerador se expresa como una mejora en la elasticidad, textura y color de la piel y como una mejora en la vascularización de los tejidos (35).

Aunque la investigación sobre injertos de grasa se esta centrando en la importancia de las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo, el adipocito no debe considerarse una célula dedicada simplemente al almacenamiento de energía. Estudios recientes revelan que el adipocito regula los procesos fisiológicos y patológicos, incluida la angiogénesis, la inflamación y la apoptosis (78-79).

Adicionalmente, numerosos estudios han demostrado que la supervivencia o estabilidad del injerto de grasa depende en gran medida de los métodos de recolección, procesamiento e infiltración en la zona receptora. Está ampliamente aceptado que los métodos menos traumáticos aumentan la viabilidad de los adipocitos y la supervivencia del injerto (80).

### **c. Técnica de recolección de la grasa**

El tejido adiposo se recolecta de los depósitos subcutáneos en las áreas donde hay exceso de grasa. Los sitios de recolección de grasa más comunes incluyen la pared abdominal, los muslos, las caderas, el flanco, la parte interna de la rodilla, la extremidad

superior, la región presacra y la almohadilla de grasa dorso-cervical (58). Aunque la zona abdominal es la fuente donante más común, desafortunadamente existe una mínima evidencia científica que confirme una influencia del sitio donante en la cantidad de células obtenidas o el volumen de retención del injerto (51). Por tanto, la elección de la zona donante debe determinarse en función de la facilidad de acceso y la disponibilidad, buscando respetar o, si es posible, mejorando, el contorno del paciente. A tal efecto, consideramos oportuno alcanzar un consenso entre el paciente y cirujano antes del procedimiento quirúrgico en función de sus respectivas preferencias.

La infiltración del área donante es otro tema de debate. El término 'técnica seca', que fue introducido por Fournier y Otteni en 1983, implica que la liposucción se realiza sin infiltración local de la zona donante realizándose bajo anestesia general o bloqueos loco-regionales (45). Como ventajas, estos autores defendían que la ejecución era más rápida y se producía menos distorsión del tejido adiposo. En 1993, Klein describió la conocida como 'técnica tumescente' o 'técnica húmeda'. La técnica tumescente consiste en la inyección de una solución local a base de suero fisiológico o Ringer Lactato junto con adrenalina y opcionalmente con un anestésico local previamente al inicio de la recolección (81).

Este último componente también ha sido y sigue siendo controvertido ya que existe cierta evidencia científica de que los anestésicos locales pueden tener efectos tóxicos sobre los adipocitos y preadipocitos (82). Por este motivo, la utilización del anestésico local se suele reservar para pacientes a los que se les realiza el procedimiento bajo anestesia local y sedación. Como ventajas, la técnica tumescente elimina la necesidad de anestesia general y reduce la hemorragia intraoperatoria y posoperatoria gracias al efecto vasoconstrictor de la solución. Illouz y de Villers también destacaron el hecho de que la técnica húmeda provoca una hidrodisección local, facilitando así la aspiración posterior de la grasa (44). Agostini et al. estudiaron el efecto de la 'técnica húmeda' de la infiltración de la solución tumescente de Klein en comparación con la recolección seca sobre la viabilidad celular inmediata y la estructura histológica de las células grasas, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos (83).

Con respecto al uso de anestésicos locales, la lidocaína sola se ha asociado con una disminución de la función de los adipocitos. Moore et al. encontraron cambios

transitorios en la lipólisis y el transporte de glucosa en presencia de este anestésico local. Curiosamente, la eliminación de lidocaína mediante el lavado de lipoaspirado cosechado devolvía estos niveles a la normalidad (84).

Por otro lado, se han propuesto varias técnicas para la recolección de grasa como son la aspiración por vacío a alta presión, la aspiración con jeringa a baja presión o la escisión quirúrgica, existiendo un debate en curso en la literatura sobre qué método produce adipocitos más viables y funcionales.

Aunque la liposucción mediante vacío puede llevar menos tiempo, la aspiración de la grasa se realiza más comúnmente de forma manual utilizando jeringas "luer-lock" conectadas a la cánula de lipoaspirado tal y como describe Coleman en su técnica (50).

El vacío se crea mediante movimientos manuales continuos del émbolo de la jeringa o utilizando un soporte para el émbolo. En un estudio de cohorte prospectivo, Pu et al. encontraron que la técnica de Coleman producía un mayor número de adipocitos viables que mediante la utilización de la liposucción convencional (80). Por el contrario, Smith et al. no encontraron diferencias significativas en la viabilidad de los adipocitos entre los métodos de aspiración con jeringa y liposucción (85). Contrariamente, existen otros estudios que no han encontrado evidencias que demuestren que valores más altos de presión negativa afecten significativamente la viabilidad del tejido adiposo recolectado (86-87). De hecho, algunos investigadores han descubierto que las unidades de liposucción de baja presión como el LipiVage® pueden obtener grandes volúmenes de tejido adiposo con la delicadeza de una jeringa manual (88-89). Adicionalmente, otros estudios experimentales y clínicos respaldan el beneficio de la obtención de la grasa mediante la escisión directa de grasa sobre la aspiración. Fagrell et al. en 1996 introdujeron una técnica llamada "injerto de cilindro de grasa", en la que la grasa se extraía en cilindros mediante un dispositivo de perforación, defendiendo que, para la mejor supervivencia del injerto, la estructura capilar del injerto debía preservarse (90). Más recientemente, Qin et al. estudiaron el injerto en bloque en forma de cilindro concluyendo que, en comparación con la técnica de Coleman, el injerto de grasa en cilindros permite mantener la estructura y la viabilidad del tejido graso recolectado evitando el daño de las células adiposas pudiendo reducir la pérdida de tejido y mejorar la supervivencia de la grasa (91).

Sin embargo, el injerto en bloque presenta como desventaja evidente que requiere de una incisión para la recolección y otra para su colocación con la consecuente posible cicatriz visible por pequeña que sea.

Con independencia del sistema de recolección utilizado (aspiración manual o automática), el principio sigue siendo lo mismo: extraer grasa del paciente con el menor trauma celular posible (92).

Aunque aún no se ha determinado las dimensiones óptimas de las partículas de grasa, el consenso actual habla de que su tamaño debe ser lo suficientemente grande para preservar los componentes celulares necesarios (es decir, los adipocitos y las células estromales) en relación anatómica entre ellos, pero lo suficientemente pequeño como para no limitar la difusión de nutrientes tras su injerto (74). El tamaño y tipo de cánula de recolección esta en íntima relación a las dimensiones de las partículas de grasa. Las cánulas de recolección más grandes facilitan la recolección de partículas de grasa más grandes y pudiendo facilitar una mejor viabilidad de los adipocitos y retención general del volumen del injerto tal y como defienden Kirhgam y Tambasco en sus respectivos artículos (93-94). Este hecho, puede explicarse debido a que las cánulas de mayor diámetro dan como resultado un menor traumatismo por cizallamiento y generan mayor flujo laminar de grasa, lo que lleva a una disminución de la rotura del tejido durante su extracción (95).

Erdim et al. describieron una mayor viabilidad del injerto en la grasa recolectada por liposucción usando una cánula de 6 mm en comparación con los injertos obtenidos con cánulas de 4 mm y 2 mm (96). Kirkham et al. observaron que los injertos de grasa recolectados con una cánula de 5 mm experimentaron menos reabsorción que aquellos recolectados con una cánula de 3 mm (93). Coleman, en su técnica, describió el uso de una cánula de 2 orificios con el borde romo de 3 mm conectada a una jeringa de 10 cc y realizando la de manera manual (46). Rubin y Hoefflin describieron una técnica similar, pero utilizando una cánula de borde romo de 4 mm con múltiples orificios de mayor tamaño para la aspiración (97).

Otra consideración importante así como controvertida, además del tamaño de la cánula, es el tamaño y número de los orificios de la cánula (58).

A pesar de las controversias al respecto, según una encuesta nacional en los Estados Unidos, la mayoría de los cirujanos utilizan rutinariamente la cánula Coleman para la recolección de grasa (98) y, desde la Reunión de Consenso Nacional de 2009 en Alemania, se ha recomendado la recolección de grasa utilizando técnicas de baja presión (99).

#### **d. Técnicas de procesado de la grasa**

Las técnicas para procesar el lipoaspirado son sustancialmente más controvertidas que las técnicas de recolección. El tejido adiposo cosechado (lipoaspirado) es una mezcla de fragmentos de tejido adiposo, gotitas de lípidos, restos celulares, solución de infiltración y sangre. Después de la aspiración del tejido adiposo, es importante eliminar los componentes no viables y, al mismo tiempo, conservar la calidad, integridad y viabilidad de los adipocitos y el componente mesenquimal asociado (58).

La calidad y la proporción de los componentes individuales del lipoaspirado se definen en función de la técnica de recolección. (71) El objetivo del procesamiento del lipoaspirado es obtener una mezcla de células purificadas, que tenga un grado mínimo de absorción de volumen y / o un efecto regenerador máximo.

Existen diferentes técnicas para el procesamiento de grasas. Las técnicas más comúnmente utilizadas para el procesamiento de lipoaspirados en la práctica clínica incluyen la decantación, la centrifugación con diferentes velocidades, diámetros, volúmenes y formas de tubos, la filtración o el lavado con solución fisiológica (58).

La decantación es el método más antiguo, aunque todavía se utiliza mucho debido a que es simple y barato. Consiste en dejar reposar la grasa en los tubos de recolección en posición vertical y esperar a que los diferentes componentes se separen de manera espontánea. La principal desventaja es se requiere de un mayor tiempo para su procesado que con otros métodos.

La centrifugación es probablemente la técnica más utilizada para el procesamiento de lipoaspirado. Fue popularizada por Coleman, quien describió en detalle la técnica de procesamiento utilizando centrifugación de 3 minutos a 3000 revoluciones por minuto con una fuerza centrífuga relativa de 1286 g. Tras la centrifugación, el lipoaspirado se divide en cuatro capas claramente diferenciadas: 1) la capa aceitosa superior, 2) la capa

adiposa media, que representa la mayor parte del tejido adiposo, 3) la capa acuosa inferior, que consta principalmente de solución tumescente, y 4) el pellet o grumo en la parte inferior de cada tubo.

La centrifugación se realiza habitualmente en las mismas jeringas de recolección con conector luer-lock introducidas en la máquina de centrifugado. El efecto de la centrifugación sobre las propiedades biológicas del tejido adiposo ha sido descrito en numerosos estudios (50, 34-35, 100-101). Sin embargo, aunque resulta indudablemente eficaz para concentrar el tejido adiposo para su injerto, persiste la preocupación con respecto a los posibles efectos perjudiciales de la fuerza centrífuga sobre la viabilidad de los adipocitos y las CMDTA.

El tercer mecanismo de procesamiento del lipoaspirado es la filtración a través de una membrana. La opción más simple y económica es la filtración y el lavado de la grasa con una solución fisiológica a través de una membrana de filtro o una gasa colocada en la parte superior del recipiente quirúrgico (36). La principal desventaja de este método es que el tejido se procesa al aire libre y el número de manipulaciones es relativamente mas alto. Sin embargo, debido a su simplicidad y bajo costo, se considera un mecanismo de procesado válido, especialmente para procedimientos de injerto de grasa de bajo volumen. Fisher et al. encontraron que la gasa filtrada en una gasa era superior a la centrifugación (1200 g según lo prescrito por la técnica de Coleman) en términos de obtención de la fracción vascular estromal y la retención de injerto de grasa (102).

Salinas et al. encontraron que la filtración mediante malla o gasa era equivalente a la centrifugación a 1200 rpm con respecto la obtención de CMDTA y la retención de injerto de grasa (103).

Otro sistema de filtración de tejidos basado en membranas es Puregraft®. El sistema Puregraft® es un sistema cerrado, estéril, de un solo uso, destinado a la preparación de injertos de grasa autólogos al mismo paciente para aplicaciones de cirugía cosmética y reconstructiva. El dispositivo esta formado por una bolsa de plástico, cuyo interior contiene una doble membrana de filtración que separa las partes de entrada y salida.

Las ventajas de estos dispositivos más sofisticados pueden ser un menor número de manipulaciones manuales durante la preparación de la grasa y su diseño cerrado que asegura un menor riesgo de contaminación. Por otro lado, su desventaja principal es

que puede eliminar sustancias como citoquinas y / o factores de crecimiento, que pueden aumentar el efecto regenerador de la aplicación del injerto graso (36).

Zhu et al. evaluaron la viabilidad *in vitro* de la grasa procesada utilizando múltiples metodologías, incluido el sistema automatizado para el lavado y filtración de tejido adiposo Puregraft®, encontrando que producía una eliminación superior de la sangre y de la capa oleosa, junto con una mejor viabilidad del tejido adiposo (104).

La técnica de lavado consiste en irrigar el tejido graso obtenido mediante una solución fisiológica como el suero salino al 0,9% o el Ringer Lactato. Este sistema sostiene que se eliminan los mediadores inflamatorios, reduce la respuesta inmune en el sitio receptor, mejorando la supervivencia general del injerto.

Conde-Green et al. compararon diferentes métodos de procesamiento concluyendo que mediante la decantación se obtenían adipocitos más viables, mientras que los lipoaspirados que se procesaban mediante lavado eran más ricos en células madre mesenquimales en comparación con el tejido centrifugado (34).

Rose et al. en una comparación histológica de los métodos de procesamiento de grasas autólogas sugirieron que la decantación parece producir una mayor proporción de adipocitos viables que el lavado o la centrifugación (105).

Rohrich et al. no encontraron diferencias cuantitativas en la viabilidad del tejido adiposo entre la grasa centrifugada y la no centrifugada (106).

Smith et al. evaluaron los efectos de diferentes técnicas de preparación sobre la viabilidad del tejido graso utilizando ensayos colorimétricos cuantitativos *in vitro* de la proliferación celular así como la viabilidad en un modelo murino. El tejido graso se preparó utilizando seis técnicas diferentes: sin procesado, centrifugación sola, lavado con solución de Ringer Lactato o con solución salina normal al 0,9% y centrifugación más lavado con solución de Ringer Lactato o con solución salina normal al 0,9%, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la histología y la supervivencia del injerto (85).

Una revisión sistemática reciente recopiló los hallazgos de trece estudios que comparaban los diferentes métodos de procesamiento de grasas y concluyendo que no se podía hacer una recomendación general sobre qué técnica era superior (107).

En resumen, puede que no exista una técnica de procesamiento óptima; en cambio, podemos aprender que se puede seleccionar una técnica de procesamiento que se adapte a las necesidades particulares de cada paciente (92).

#### **e. Técnicas de infiltración de la grasa.**

Los principios de la infiltración de la grasa se basan en conseguir la vascularización óptima del sitio receptor para aumentar la supervivencia del injerto. Se ha postulado que la grasa situada dentro de los 2 mm de un suministro arterial sobrevivirá, pero la que se encuentre a mayor distancia se necrosará y dejará únicamente tejido cicatricial residual (98). Aun así, actualmente tampoco existe un consenso sobre cuál es la mejor técnica de infiltración de grasa.

Se cree que las cánulas de infiltración de pequeño calibre reducen el trauma en el sitio receptor, reduciendo así los riesgos de hemorragia, hematoma y mala difusión del oxígeno del injerto (108). Por otro lado, las cánulas de mayor tamaño pueden reducir el traumatismo por cizallamiento sobre las células adiposas durante el proceso de infiltración del injerto de grasa.

Lee et al. vieron que la reducción de la velocidad de inyección permitía un mejor ajuste de la tasa de flujo, lo que conducía a una mejor retención de volumen (87).

Una vez purificado, el tejido adiposo generalmente se inyecta con jeringas de 1 ml y cánulas de aplicación especial. La cánula se introduce a través de múltiples puntos de entrada creados por una aguja o un bisturí del número 11 para lograr una estructura de múltiples microtúneles en forma de panal de miel o abanico. Según se describe en la técnica de Coleman, la grasa se debe inyectar en pequeñas cantidades en forma de finos cilindros que se asemejan a granos de arroz con espacios intermedios para maximizar el contacto de la superficie con los tejidos circundantes. Cada microtúnel debe estar rodeado de tejido bien vascularizado. De esta manera se mejoran la nutrición, la neovascularización y la incorporación del injerto en los tejidos receptores y por tanto se reduce la reabsorción de grasa (46, 50).

El tamaño del orificio de la cánula de inyección debe coincidir estrechamente con el tamaño del orificio de la cánula de aspiración para permitir que los lóbulos de grasa

recolectados fluyan fácilmente y sin resistencia a través de la cánula (108).

La inyección se realiza de un plano profundo a uno superficial. Una buena visualización espacial es necesaria para formar la estructura similar al de un panal de abejas tridimensional y evitar la creación de áreas de acúmulo graso que podría conllevar su necrosis por ausencia de vascularización (46,50).

Cuando la grasa se transfiere a zonas de tejido cicatricial, las cicatrices deben liberarse antes de la transferencia del injerto. Esta técnica fue descrita por primera vez por Rigotti al tratar zonas receptoras afectadas por cicatrices de irradiación (56). Estudios sobre el mantenimiento del injerto de grasa han demostrado que las áreas móviles de la cara, como la glabella y los labios, son menos susceptibles de corrección en comparación con las áreas menos móviles, como las áreas malar y laterales de las mejillas (108).

#### **f. Células madre derivadas del tejido adiposo (CMDTA)**

Las técnicas de trasplante de grasa han cambiado drásticamente en las últimas dos décadas, pasando de considerarse simples transferencias libres de tejido adiposo simple, a ser reconocidas como estrategias de trasplante libre de células grasas compuestas que, ejecutadas correctamente, pueden tener un alto potencial regenerativo tanto para el reemplazo de volumen simple como para la mejora funcional de los tejidos receptores en parte gracias a las células madre derivadas del tejido adiposo (109).

De todos los tejidos del cuerpo humano, es conocido que la grasa posee el mayor porcentaje de células madre, con hasta 5000 células madre derivadas de tejido adiposo por gramo de grasa (110), motivo por el cual está siendo objeto de múltiples publicaciones en la literatura de la medicina regenerativa (65,111-112). Las CMDTA forman parte de la fracción vascular estromal del tejido adiposo, junto con una población heterogénea de muchos otros tipos de células, incluidos preadipocitos, células endoteliales, pericitos, células de linaje hematopoyético y fibroblasto (109).

Se ha encontrado que las células madre derivadas de tejido adiposo tienen inmunoprivilegios y parecen ser más estables genéticamente en cultivos a largo plazo en comparación con células madre mesenquimales derivadas de otras fuentes (113). Su

análisis citométrico de las CMDTA ha demostrado que no expresan CD31 y CD45, pero sí expresan CD34, CD73, CD105 y el marcador de células madre mesenquimales CD90 (109).

Aunque todavía no se ha determinado el papel preciso de las CMDTA en la mejora de la retención del injerto de grasa, existen dos hipótesis. La primera es que, dada su naturaleza multipotente, las CMDTA son capaces de diferenciarse en adipocitos para reemplazar los perdidos por apoptosis o necrosis (73-74). La segunda teoría defiende que, debido a su capacidad para liberar factores de crecimiento proangiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular, las CMDTA promueven la angiogénesis y, por lo tanto, la revascularización del injerto de grasa libre (114-115).

Rehman et al. postularon que el potencial regenerativo del tejido adiposo autólogo estaba relacionado con la presencia observada de células madre multipotentes de tipo mesenquimal (116). Phillips et al. encontraron una fuerte correlación entre la supervivencia del injerto de grasa y la prevalencia de células CD34 + endógenas dentro del lipoaspirado injertado en un modelo de xenoinjerto confirmando así el papel integral de las CMDTA en la supervivencia del injerto de grasa (117). Estos hallazgos alentadores han generado la duda sobre si el aumento de la cantidad de células madre en un injerto aumentaría aún más la retención del injerto y los beneficios para el tejido circundante. Como muestran Hsu et al. estas células pueden aislarse mediante la recolección de grasa, procesándola con colagenasa, centrifugándola para separar la fracción vascular estromal que contiene las células madre y luego cultivando la línea de células madre tras su aislamiento mediante citometría de flujo (60).

La lipotransferencia asistida por células madre fue descrita originalmente por Matsumoto et al. (118). Los experimentos realizados por su grupo demostraron que cuando las células madre derivadas de tejido adiposo se concentran y luego se inyectan en los tejidos blandos, se retiene más volumen durante intervalos de tiempo más prolongados. Desde entonces, muchos estudios han descrito una mejor supervivencia del injerto de grasa cuando se añaden células madre adiposas al lipoaspirado (111).

Esta mejora se ha atribuido a la diferenciación de células madre en adipocitos para reemplazar las células grasas perdidas en el procesamiento (13).

Las CMDTA también están implicadas en el fomento de la revascularización del injerto a

través de efectos paracrinos mediante la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de hepatocitos y factor de crecimiento transformante- $\beta$  en presencia de estímulos como hipoxia (109).

#### **g. Efectos sobre el tejido irradiado**

Así como el *lipofilling* tiene su indicación bien establecida para mejorar los efectos estéticos sobre los tejidos alterados por la edad, la grasa muestra beneficios similares cuando se inyecta en tejido dañado por la radiación (13).

En 2007, Gino Rigotti et al. fueron los primeros en comunicar el tratamiento con éxito de los daños tisulares por radiación mediante la utilización del injerto de grasa autóloga, observando una restitución completa de los tejidos receptores, según ellos, gracias a las propiedades regenerativas de las CMDTA. Este podría considerarse el primer ejemplo conocido de la utilización de terapias regenerativas. Basándose en múltiples análisis de tejidos en diferentes momentos posteriores al tratamiento, se ha sugerido que las CMDTA pueden influir en la regeneración tisular al alterar las señales biológicas y moleculares que conducen a la angiogénesis y la linfangiogénesis al tiempo que suprimen las respuestas inmunitarias / inflamatorias locales (56).

Curiosamente, mientras que el injerto de grasa en sitios receptores previamente irradiados puede tener una menor viabilidad debido a la hipovascularización, se ha demostrado que dicho tratamiento tiene propiedades para restaurar la calidad de la piel irradiada local. Garza et al. observaron que la fibrosis crónica inducida por radiación (FIR) revertía tras la aplicación del injerto de grasa autóloga sobre un modelo murino previamente irradiado con 30y, normalizando el grosor dérmico y disminuyendo significativamente el contenido de colágeno 8 semanas después del tratamiento (28).

Phulpin et al. encontraron que tras la inyección de grasa autóloga en regiones previamente irradiadas, la piel era clínicamente más flexible y funcional, demostrándose con el aumento del rango de movilidad del cuello y la mejora de la apertura bucal (31). En nuestro estudio preliminar, también observamos cómo el injerto de grasa autóloga condujo a una mejora funcional y estética en el 83% y el 92% de los pacientes con secuelas del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello que habían recibido radioterapia

(119).

Luan et al. también apoyaron la mejora de la microestructura y la vascularización de los tejidos irradiados después del injerto de grasa (120).

Bashir et al. concluyeron que el injerto de grasa autóloga producía una marcada mejoría en la pigmentación de la piel de zonas que habían sido previamente irradiadas (121).

Caviggioli y Maione observaron que tras la inyección de grasa autóloga, se producía una reducción del dolor neuropático en pacientes afectadas por el síndrome de dolor posmastectomía tras cirugía conservadora y radioterapia (122-123).

Haubner et al. revisaron la literatura en busca de posibles mecanismos mediante los cuales las células madre adiposas mejoran la cicatrización de heridas en el tejido irradiado. Descubrieron que las células madre derivadas de tejido adiposo sintetizan factores de crecimiento y citocinas como VEGF, PDGF y TGF-beta, que se ha demostrado que aceleran la curación de los tejidos irradiados en algunos casos (124).

Sin embargo, los mecanismos celulares y los mediadores implicados en la recuperación de la piel después del injerto de grasa siguen siendo poco conocidos (28).

#### **h. Otras aplicaciones en el territorio maxilofacial**

La transferencia de grasa autóloga ha sido históricamente un instrumento muy utilizado en la reconstrucción maxilofacial para la corrección de deformidades adquiridas y congénitas debido a su gran versatilidad. El IGA puede ser útil para tratar algunas malformaciones congénitas, incluida la asimetría facial en pacientes con microsomía hemifacial y las secuelas posquirúrgicas en los pacientes con fisura labio-palatina, especialmente los que presentan insuficiencia velo-palatina (125).

Los síndromes craneofaciales suelen ir acompañados, además de la malformación ósea, de un déficit de volumen de tejidos blandos. Adicionalmente a los procedimientos correctivos como las osteotomías o los injertos óseos, el injerto de grasa autóloga puede ser un excelente procedimiento complementario para corregir aún más los contornos faciales mejorando el soporte estructural (126).

El IGA puede ser una herramienta fundamental para el manejo de deformidades

adquiridas del tejido blando tales como la lipodistrofia asociada a la terapia antirretroviral del HIV o del tejido duro como deformidades post-traumáticas, especialmente tras los procedimientos estándar para la reconstrucción de las mismas o para camuflar las deformidades o asimetrías adquiridas después de una cirugía ortognática (126).

Las cicatrices faciales secundarias a quemaduras a menudo no solo afectan al paciente psicológicamente, sino que también son estética y funcionalmente incapacitantes suponiendo un reto para el cirujano. El injerto de grasa autóloga ha demostrado ser eficaz para mejorar la calidad, coloración y textura así como la apariencia y la elasticidad de la piel al cambiar el contenido de colágeno y mejorar la vascularización (127).

Klinger, en su técnica, aclara que generalmente es necesario realizar 2-3 sesiones a intervalos de 4 a 6 meses. Además, también puede ayudar a aumentar el volumen en las áreas retraídas y restablecer el correcto deslizamiento entre los tejidos, mejorando así las contracturas y la movilidad limitada causada por el tejido fibrótico y las adherencias de los injertos de piel (125).

En el caso de las cicatrices relacionadas con el acné, la inyección de grasa mejora el contorno de la depresión de la cicatriz (128).

Las fístulas faringo-cutáneas son secuelas bastante frecuentes del tratamiento quirúrgico o radioterapia del cáncer de cabeza y cuello. Las fístulas o faringostomas grandes deben cerrarse con colgajos locales o distantes pero alternativas de tratamiento para las fístulas pequeñas puede ser el IGA (125).

A día de hoy el IGA se considera un procedimiento simple y eficaz que conduce a una mejora de la calidad y estabilidad de la voz sin el riesgo de una reacción de cuerpo extraño que induzca la rigidez de las cuerdas vocales, sin alterar los flujos inspiratorio y espiratorio (125).

El IGA mínimamente invasivo en el área de la parótida puede considerarse un procedimiento seguro y efectivo en el síndrome de Frey postparotidectomía favoreciendo también el defecto estético ya que puede llenar el espacio residual que se produce tras la escisión de la glándula parótida (125).

#### **i. Evidencia científica y aplicaciones en otras áreas anatómicas**

La grasa se ha utilizado con éxito como rejuvenecimiento de las manos, en el tratamiento de cicatrices deprimidas en múltiples zonas corporales, en deformidades de volumen y de contorno del tronco y miembros inferiores, en el tratamiento de neuromas dolorosos de las extremidades y en las deformidades del contorno del lecho ungueal.

Otra indicación bien establecida es para el tratamiento los defectos del pliegue axilar anterior y subclavicular en el síndrome de Poland donde existe una agenesia del musculo pectoral. Los injertos de grasa se han utilizado durante mucho tiempo para cirugías de la columna y la base del cráneo en neurocirugía para tratar o prevenir fugas de líquido cefalorraquídeo, así como en otorrinolaringología para la obliteración de las cavidades del oído y del seno frontal y para el aumento de las cuerdas vocales. Recientemente, el injerto de grasa se ha utilizado en el tratamiento exitoso de fisuras anales crónicas y fístulas, así como en el manejo endoscópico del reflujo vesico-uretral en niños (58).

Sin embargo, la aplicación probablemente más extensamente utilizada del injerto de grasa autóloga sea como complemento o técnica principal de la reconstrucción mamaria, principalmente tras cirugías oncológicas y tratamiento con radioterapia donde se han evidenciado sus extensos beneficios tanto para restaurar el perfil mamario como para el tratamiento de las secuelas del tratamiento (109)

La reconstrucción mamaria post tratamiento quirúrgico y radioterapia, al igual que en la región de la cabeza y el cuello, supone un reto para el cirujano. Deben considerarse dos factores principalmente. Por un lado, la alteración en la morfología de los senos resultante de la mastectomía. En segundo lugar, el efecto la irradiación sobre el tejido local residual. Por lo tanto, la reconstrucción mamaria mediante injerto de grasa supone una herramienta atractiva para el tratamiento de esta deformidad con posible relleno local del defecto, así como propiedades regenerativas del injerto (35).

Algunos autores han argumentado que el injerto de grasa en la mama podría interferir potencialmente con la detección del cáncer de mama; sin embargo, no se ha encontrado evidencia científica sólida que apoye fuertemente tal interferencia.

Inicialmente, la preocupación sobre el posible potencial de activación del cáncer limitó el uso en estos pacientes. Posteriormente múltiples estudios clínicos, metanálisis y revisiones sistemáticas no han logrado proporcionar evidencia que respalde esta

aseveración (129).

En definitiva, se ha confirmado que el *lipofilling* como procedimiento para la reconstrucción mamaria supone una técnica simple, reproducible, con mínimas complicaciones, que permite mejorar tanto la morfología como las secuelas derivadas del tratamiento oncológico en pacientes con antecedentes de cáncer de mama (129).

**j. Complicaciones asociadas al injerto de grasa autóloga en el territorio maxilofacial.**

Las complicaciones después de un injerto de grasa en la cara son raras. Al igual que con cualquier procedimiento quirúrgico, existe el riesgo de infección. Este, se puede minimizar asegurando una técnica estéril durante toda la recolección y transferencia de grasa. La zona donante y el área a injertar deben limpiarse con un desinfectante apropiado. Además, se debe tener cuidado de evitar la perforación intestinal potencialmente mortal durante la recolección en la zona abdominal (especialmente en pacientes delgados) pellizcando la piel antes de insertar la cánula y orientando la cánula hacia arriba para evitar la entrada en la cavidad abdominal (125).

Deformidades post-liposucción pueden darse si el sitio donante no se elige correctamente. La cantidad de grasa necesaria para restaurar el defecto específico de tejido blando que presenta el paciente debe estar correlacionada con la cantidad de grasa disponible en cada posible sitio donante (43).

Las complicaciones más comunes incluyen irregularidades en el área donante después de la recolección de grasa, hematoma o dolor local posoperatorio.

Con respecto al sitio receptor, asimetrías, irregularidades, protuberancias, corrección insuficiente o excesiva son posibles consecuencias. Otras consecuencias menores comunes incluyen el edema y hematoma leves que rara vez duran más de un mes y se pueden minimizar con elevación de la cabeza, compresión y terapia antiinflamatoria.

Una complicación rara pero muy temida es la embolia grasa vascular. La oclusión vascular puede deberse a una inyección intra-vascular o compresión inadvertida. Casos de ceguera, accidentes cerebrovasculares e incluso la muerte han sido reportados cuando se produce la afectación de la arteria oftálmica y las arterias cerebrales (130).

Para minimizar el riesgo, se recomienda utilizar cánulas romas principalmente en planos de inyección más profundos, inyectar pequeños volúmenes por cada pasada, utilizar jeringas de inyección de 1 ml para disminuir la fuerza necesaria de liberación del injerto y realizar la inyección de manera retrógrada (131).

Un reciente metanálisis de sobre la utilización de la grasa autóloga en la reconstrucción facial realizado por Krastev et al. reveló una tasa global de complicaciones del 3,7%. La mayoría de las complicaciones informadas fueron asimetrías o irregularidades después de la inyección. Otras complicaciones incluyeron infección (0,1%), necrosis grasa (1%) y hematoma (0,6%) (132).

La carcinogénesis ha sido siempre una preocupación importante en cuestiones relacionadas con la terapia celular. Al igual que ocurría en la reconstrucción mamaria, desde el inicio se han planteado numerosas preguntas sobre la seguridad oncológica de los injertos de grasa tras la eliminación del cáncer. Si bien se ha puesto en cuestión que los cambios tisulares a largo plazo después de un injerto de grasa pueden impedir la vigilancia radiológica de la recurrencia del cáncer en pacientes con antecedentes de cáncer de mama, no existe evidencia de que ocurra lo mismo en el territorio de la cabeza y el cuello (56, 133).

Además, algunos estudios han informado que los adipocitos o las células madre derivadas de tejido adiposo pueden estimular el crecimiento o la metástasis de células cancerosas (134-135). Sin embargo, la interacción subyacente entre las células madre derivadas de tejido adiposo y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello sigue sin estar clara. En su investigación al respecto, Chiu et al. no encontraron diferencias significativas en el crecimiento y la migración celular de células de carcinoma escamoso de lengua tratadas con o sin la adición de células madre derivadas de tejido adiposo. (136). En resumen, el riesgo teórico asociado con la inyección de células madre derivadas de tejido adiposo en un lecho de tejido post-canceroso requiere una evaluación exhaustiva de los resultados a largo plazo (137).

El principal problema del injerto de grasa continúa siendo la variabilidad en los resultados, sobre todo en cuanto a tasa de reabsorción de la grasa tradicional (25-90% a seis meses), así como las técnicas para su cuantificación (la mayor parte de ellas, subjetivas).

## JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es uno de los tipos de cáncer mas prevalentes a nivel global y supone un importante problema de salud pública en la mayoría de los países del mundo.

Después de su tratamiento pueden generarse importantes secuelas tales como grandes defectos estéticos o alteraciones funcionales (déficit de movilidad cervical, alteración de la deglución y fonación) que comprometan gravemente la calidad de vida de los pacientes.

El injerto de grasa autóloga se lleva utilizando desde hace décadas para la corrección o reconstrucción volumétrica de deformidades tanto congénitas como adquiridas así como para el tratamiento estético de las consecuencias del envejecimiento a nivel corporal.

Además de sus beneficios conocidos y bien establecidos como material de relleno, en los últimos años se ha evidenciado su capacidad regenerativa, principalmente en la mejora de secuelas posteriores al tratamiento de cirugía o radioterapia lo que resulta en una mejora de la forma, de la elasticidad y la calidad del tejido tratado tanto clínica como histológicamente.

Existen múltiples referencias acerca de la capacidad de la lipotransferencia para revertir la fibrosis y proporcionar la restauración de volumen perdido, principalmente a nivel del tratamiento de las secuelas del cáncer de mama.

A pesar de ello, en los últimos años solo unos pocos estudios han evaluado su uso como tratamiento para revertir las secuelas estéticas, la fibrosis y la limitación funcional secundarias al tratamiento del cáncer de cabeza y cuello fundamentalmente tras cirugía y radioterapia. Estas secuelas suelen estar frecuentemente presentes en estos pacientes para los que desafortunadamente no se ha dispuesto de tratamientos

estandarizados y lo suficientemente eficaces que puedan ofrecer unos resultados predecibles.

Llegados a este punto, el injerto de grasa autólogo se puede postular como tratamiento viable para devolver la calidad de los tejidos afectados y mejorar las secuelas estéticas y funcionales a estos pacientes.

# HIPÓTESIS

## **Hipótesis**

La utilización del injerto de de grasa autóloga en las zonas que presentan secuelas del tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello puede mejorar el defecto estético y la limitación funcional de la misma, con una baja tasa de complicaciones y generando una elevada tasa de satisfacción en los pacientes que la reciben.

## **Hipótesis Nula $H_0$**

El injerto de grasa autóloga no mejora las secuelas estéticas ni funcionales de pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello, siendo valorada como poco satisfactoria por su parte.



## **OBJETIVOS:**

### **Objetivo principal:**

1. Evaluar la utilidad del injerto de grasa autóloga para el tratamiento de las secuelas del cáncer de cabeza y cuello.

### **Objetivos secundarios:**

2. Evaluar la mejora estética y funcional de los pacientes con secuelas del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello 1 año tras la realización de un injerto de grasa autóloga.
3. Valorar la satisfacción del resultado estético de los pacientes al año de la infiltración con grasa autóloga.
4. Evaluar la satisfacción global del tratamiento (estético y funcional) al año de la infiltración con grasa autóloga.
5. Evaluar la tasa de complicaciones de la técnica.



# MATERIAL Y MÉTODOS

## I. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio observacional retrospectivo, de casos con secuelas secundarias al tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

## II. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes atendidos en el Servicios de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Vall de Hebrón de Barcelona entre los años 2010 y 2019 con antecedentes de cáncer de cabeza y cuello y que presentaron secuelas derivadas del tratamiento de cirugía, radioterapia (y quimioterapia), que solicitaron una mejora estética y funcional de las mismas y a los que se les realizó un injerto de grasa autóloga siguiendo el protocolo establecido en el servicio quirúrgico.

### **Criterios de inclusión:**

- 1) Pacientes en controles por los servicios de Cirugía Oral y Maxilofacial, Oncología Médica y/o Oncología Radioterápica y que llevaran al menos 3 años libres de enfermedad oncológica.
- 2) Pacientes que se comprometieran a realizar los controles en consultas externas durante al menos 12 meses tras la intervención.
- 3) Pacientes con capacidad para comprender los procedimientos del estudio y que tras ser informados aceptaran dar su consentimiento informado firmado.

### **Criterios de exclusión:**

- 1) Pacientes a los que se hubiera realizado ya alguna técnica de infiltración grasa previa.
- 2) Pacientes sin acúmulos grasos suficientes para la realización del injerto en la valoración previa.
- 3) Pacientes de los que se esperara falta de adhesión al seguimiento o al tratamiento.

### III. EVALUACIÓN PREOPERATORIA

En la valoración inicial, se realizó un interrogatorio al paciente con el objetivo de determinar cuáles eran las secuelas estéticas y funcionales que consideraba más importante.

Mediante la utilización del sistema *score* publicado por Phulpin en el año 2009 se llevó a cabo una una evaluación por parte del investigador principal de los defectos:

- Estéticos (severidad de defecto estético y / o grado pérdida de la flexibilidad de la piel).
- Funcionales (presencia de disfonía, disfagia, alteración en la movilidad del cuello y/o cabeza y alteración en la deglución o de la masticación).

La evaluación dio como resultado una puntuación del 0 al 4 para cada variable que fue registrada (Tabla 1).

Tras el interrogatorio y la evaluación clínica, se realizó la toma de los registros fotográficos previa autorización del paciente mediante la firma de un consentimiento informado (Anexo I).

Finalmente se realizó la evaluación clínica de los depósitos donantes de grasa disponibles y se tomó la decisión de la zona donante consensuándola en conjunto con el propio paciente.

#### IV. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO:

##### a) Preparación quirúrgica:

La intervención quirúrgica se realizó bajo anestesia general o anestesia local y sedación endovenosa. Cuando se realizó bajo anestesia general, la intubación se llevó a cabo por vía oral, aunque en alguna ocasión, si se tuvo que realizar tratamiento en la zona perioral, pudo ser necesario una intubación nasotraqueal.

El paciente se colocó en decúbito supino y se realizó asepsia de las zonas quirúrgicas con solución de povidona iodada. Posteriormente se realizó un entallado de la zona facial y cervical con el set de cabeza y cuello. El abdomen se aisló mediante el uso de cuatro tallas adhesivas individuales en forma de cuadrado (Figura 2).



**Figura 2.** Preparación del campo quirúrgico . Asepsia con una solución de povidona iodada y entallaje de la zona donante abdominal, y zona receptora cervico-facial. Obsérvese cómo la intubación oral no supone interferencia sobre la zona facial de trabajo.

La asepsia y entallaje se realizó de manera cuidadosa para garantizar la esterilidad en todo momento, ya que la contaminación bacteriana puede causar infección y la pérdida completa de la grasa injertada. En nuestro protocolo, se realizó la administración de una dosis de amoxicilina/clavulánico de 2 gr de forma rutinaria por vía intravenosa antes del inicio de la intervención quirúrgica. En caso de alergia o intolerancia a alguno de sus componentes, se administró una dosis preoperatoria de clindamicina de 600 mg vía endovenosa.

En esta fase, también se procedió al marcaje facial y/o cervical con el objetivo de determinar las zonas exactas de infiltración y corrección (Figura 3). La infiltración correcta de la grasa es crucial por lo que las marcas prequirúrgicas se hicieron al inicio del procedimiento para resaltar las áreas de inserción de la misma (Figura 3).

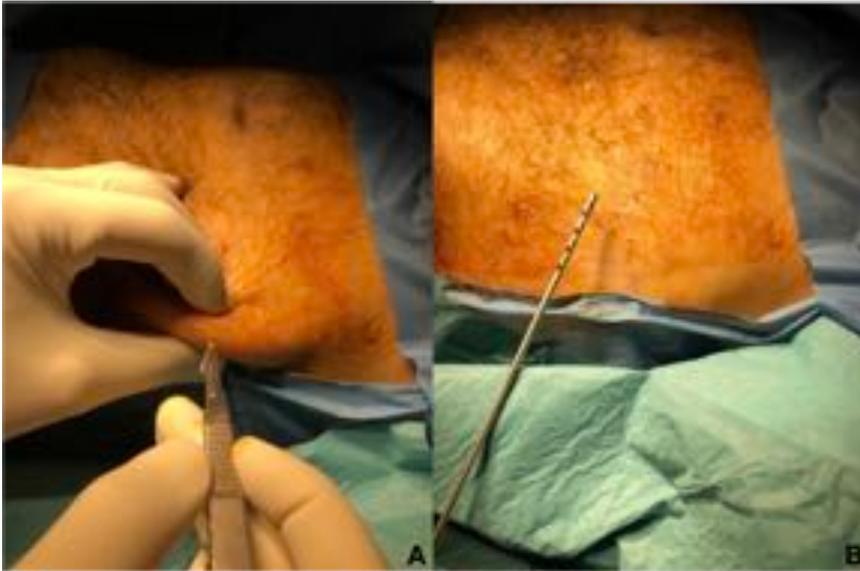


**Figura 3:**

Marcaje inicial de la zona a tratar con el IGA. Es importante realizar el marcaje y delimitación de los defectos antes de iniciar la recolección de la grasa donante para calcular el volumen de grasa necesario.

#### **b) Recolección de la grasa:**

Mediante el uso de un bisturí del nº 11, se realizó una incisión-punción de 2-3 mm a nivel de ambos flancos o en la región periumbilical, lo suficientemente grande para permitir la inserción de la cánula de infiltración (Figura 4).



**Figura 4:** A) Imagen de la incisión-punción a nivel del flanco abdominal de 2-3 mm que permite introducir la cánula de infiltración de la solución tumescente y la cánula de recolección de la grasa. B) Cánula de infiltración multiperforada.

A través de la incisión, se introdujo la cánula de infiltración mediante la cual se realizó la inyección de la solución mediante movimientos de entrada y salida en diferentes planos grasos de la zona donante. El líquido de inyección consistió en una solución de Klein modificada a base de Ringer Lactato y Adrenalina con el fin de realizar una hidrodissección y una vasoconstricción local (500cc Ringer Lactato + 0,5 mg de Adrenalina) (Figura 5).



**Figura 5:** Composición de la solución de Klein: 1L de solución de Ringer Lactato, 1 ampolla de 1mg de Adrenalina y 1 ampolla de lidocaína al 5% de 10 mililitros.

En aquellos casos en que el procedimiento se realizó bajo sedación, se añadió un anestésico local a la solución de Klein. En nuestro caso y tal como lo describe Coleman en su técnica (46) se utilizó Lidocaína al 1% (Figura 5). La cánula de infiltración tiene unas

dimensiones de 23 cm de largo x 14G (BN-1423) y está multiperforada para permitir la salida de la solución de manera homogénea (Figura 6).



**Figura 6:** Cánula de infiltración BN-1423. Dimensiones: 23 cm de largo x 14G de diámetro.

El volumen de solución infiltrada se determinó en función de la cantidad de injerto graso que se preveía extraer, normalmente en proporción 1:1 (Si queremos obtener 50cc de grasa, infiltraremos 50cc de solución de Klein modificada repartida entre la zona donante) (Figura 7).



**Figura 7:** Proceso de infiltración de la zona donante para favorecer la recolección de la grasa y disminuir el sangrado gracias a la acción vasoconstrictora.

Una vez realizada la infiltración, se esperó entre diez y quince minutos para que ésta realizara su efecto vasoconstrictor antes de iniciar la liposucción.

Para la recolección, se utilizó una cánula de liposucción (ASP15, Byron, 15 cm de largo y 3 mm de diámetro, o COL-KHU12, Mitmed, 20 cm de largo y 3 mm de diámetro) (Figura 8) conectado a una jeringa de 10 ml Luer-Lock.



**Figura 8:** Cánula de recolección COL-KHU12. Dimensiones: 20 cm de largo x 3 mm de diámetro.

La cánula se introdujo a en el área periumbilical o a nivel de los flancos a través de las mismas incisiones-punciones que para la realización de la infiltración. Con el objetivo de conseguir succionar a baja presión, el émbolo de la jeringa se retrajo suavemente, aproximadamente unos 3-4 cc, durante toda la maniobra de succión (Figura 9).

Al insertar la cánula para la recogida de grasa, fue fundamental pellizcar la piel con firmeza entre el pulgar y los dedos para evitar la penetración en la cavidad abdominal.



**Figura 9:** Aspiración manual de la grasa a baja presión (3 centímetros cúbicos de presión negativa) para realizar una recolección atraumática de la grasa.

La recolección se realizó con un movimiento firme y regular hacia delante y hacia atrás hasta conseguir llenar la jeringa. Se tuvo precaución de no realizar la recolección en un plano muy superficial para evitar dejar marcas o depresiones a nivel subcutáneo así como recolectar en planos muy profundos para evitar dañar estructuras anatómicas vecinas. La recolección de la grasa se realizó de manera equilibrada y repartida en la zona donante con el mismo propósito de evitar asimetrías o depresiones.

Una vez obtenida la cantidad necesaria de grasa, la incisión-punción se cerró con uno o dos puntos de etilon 5/0 y se protegió con un apósito tipo Steri-strip® (Figura 10).



**Figura 10:** Cierre de la zona donante con 1 punto de sutura de prolene 5/0.

### c) Purificación de la grasa:

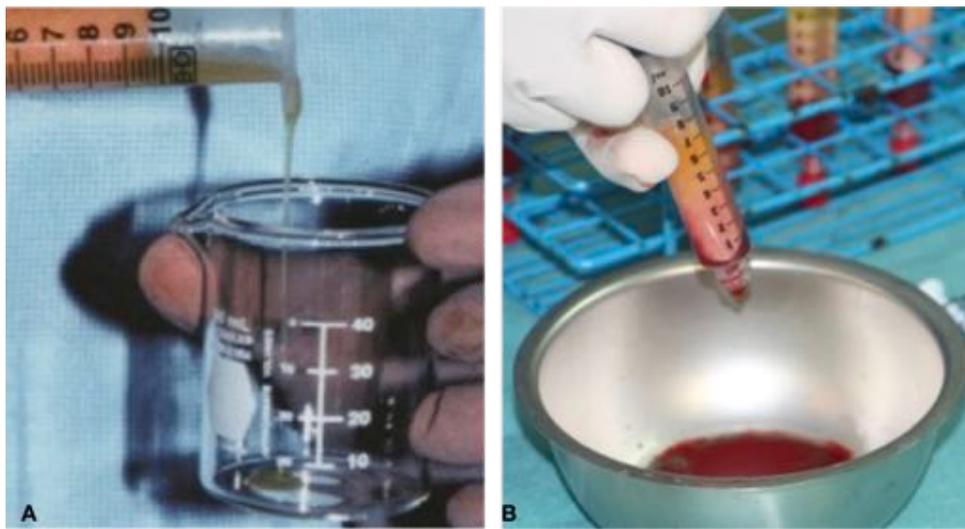
La purificación del injerto es el proceso mediante el cual se consigue separar los diferentes componentes de grasa. En nuestro estudio, inicialmente se realizó mediante centrifugación siguiendo las recomendaciones establecidas por Coleman en las publicaciones de su técnica quirúrgica.

El equipo de purificación incluyó una centrífuga (Centrifugadora Medigraft-BL®) con un rotor central y unas fundas metálicas estériles para dar soporte a las jeringas luer-lock de 10 cc, tapones de plástico para bloquear las jeringas y una rejilla para dejarlas reposar tras el centrifugado (Figura 11).



**Figura 11:** A. Centrifugadora con las jeringas que contienen el injerto de grasa autóloga recolectado, introducidas en las fundas metálicas estériles. B. Imagen de las jeringas tras la centrifugación donde se aprecian 3 capas: oleosa, grasa y solución residual.

El lipoaspirado se centrifugó a 3000 rpm durante 3 minutos para separar los componentes: la capa superior oleosa, está compuesta principalmente de aceite de los adipocitos rotos; la capa intermedia, celular, incluye los adipocitos viables; y la capa inferior, principalmente acuosa, contiene sangre, restos de solución de Klein modificada así como el pellet o grumo (Figura 11B).



**Figura 12:** A) Eliminación de la capa oleosa superior mediante el volcado de la jeringa. B) Eliminación de la capa acuosa inferior tras la retirada del tapón luer-lock.

Una vez separados los componentes de la grasa, la capa superior oleosa se desechó volcando cuidadosamente la jeringa sobre un recipiente. A continuación se eliminó el componente acuoso liberando el tapón protector de la jeringa y permitiendo la salida del líquido residual (Figura 12A y 12B).

Finalmente, y para transferir la capa de grasa refinada a las jeringas de infiltración se reintrodujo el émbolo en la jeringa y se traspasó la grasa a jeringas de 1 cc mediante la utilización de un conector tipo luer-lock (Figura 13).



**Figura 13:** Traspaso de la grasa procesada a las jeringas de infiltración de 1 ml con conexión tipo luer-lock. Obsérvese la jeringa de 10 cc con el conector tipo luer-luer para transferencia a las jeringas de infiltración de 1 cc.

Las jeringas de 1 cc se almacenaron en una gradilla a la espera de utilizarse para inyectar la grasa autóloga.



**Figura 14:** Imagen del traspaso y almacenamiento de la de la grasa procesada a las jeringas de infiltración de 1 ml con conexión tipo luer-lock previas a su utilización.

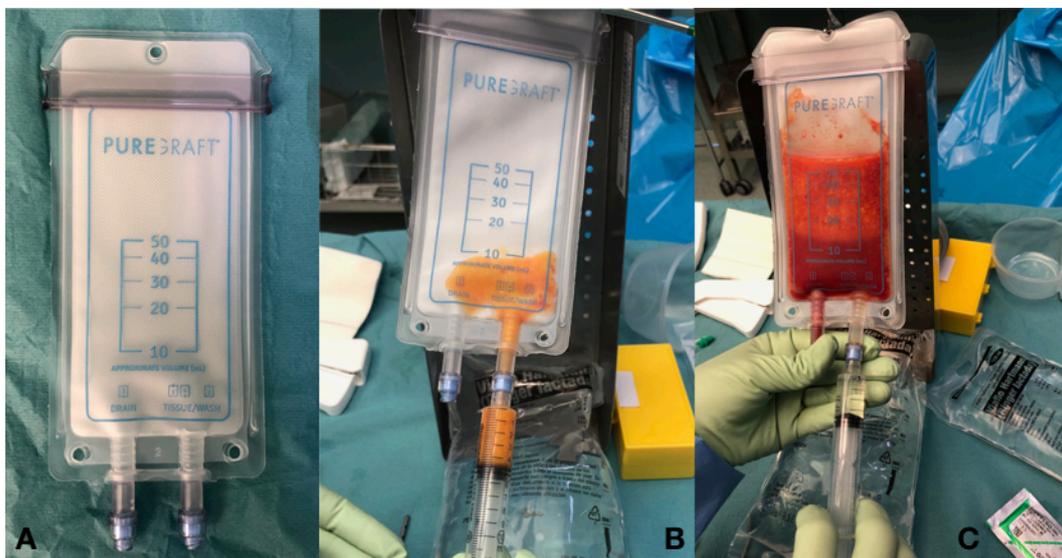
El segundo método de purificación utilizado en el estudio fue el de lavado y filtración mediante el uso del dispositivo Puregraft<sup>®</sup> (Cytori Therapeutics, Inc., San Diego, California).

Se trata de un dispositivo estanco que en su interior contiene una membrana que permite realizar el procesado del tejido adiposo mediante lavado y filtración.

El dispositivo presenta 2 puntos de acceso. El punto de acceso inferior derecho que sirve inicialmente para introducir el tejido graso recolectado así como la solución fisiológica de Ringer Lactato para su lavado.

Por otro lado, el punto de acceso inferior izquierdo que sirve para retirar el líquido residual resultante del lavado y procesamiento de la grasa que contiene la solución fisiológica junto los restos hemáticos, la solución de infiltración, el componente oleoso y los restos celulares.

La principal ventaja de este dispositivo es que además de procesar adecuadamente el injerto de grasa, evita su exposición al aire ambiente y minimiza el riesgo de contaminación así como de daño de los adipocitos ya que en todo momento el tejido adiposo sigue un circuito estanco (Figura 15).



**Figura 15:** A) Dispositivo Puregraft ® B) Introducción de la grasa recolectada C) Introducción de la solución de Ringer Lactato.

Los pasos del procesamiento mediante el dispositivo Puregraft ® incluyeron:

- 1) Introducción de la grasa recolectada (Figura 15B).
- 2) Introducción de la solución de Ringer Lactato (la cantidad de solución de lavado introducida debe ser equivalente a la de tejido graso obtenida) (Figura 15 C).

- 3) Colocación del dispositivo en posición vertical y reposado del mismo durante al menos 10 minutos. Transcurrido ese tiempo, se pudo apreciar la clara diferenciación entre tejido graso purificado (parte superior) y solución residual (parte inferior) (Figura 16A).
- 4) Eliminación de la solución residual mediante aspiración por el punto de acceso inferior izquierdo (Figura 16B).
- 5) Obtención de la grasa purificada por el punto de acceso inferior derecho.

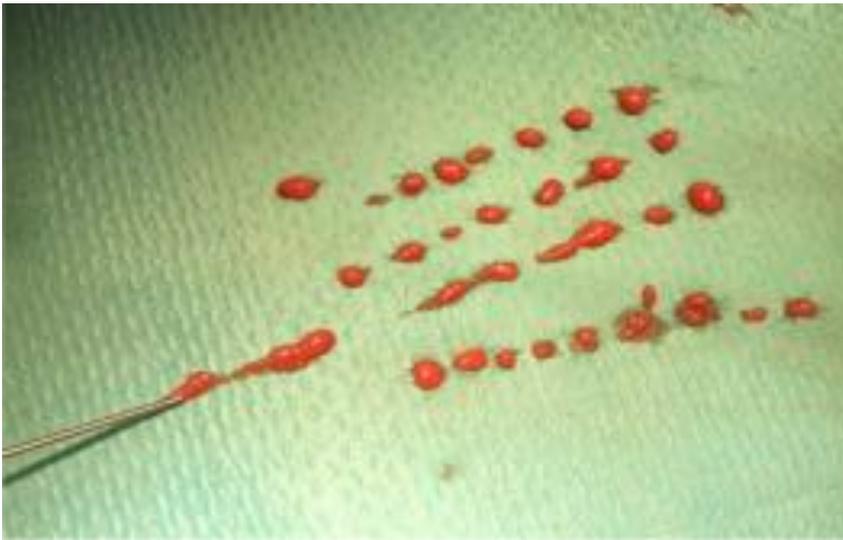
La grasa purificada se recogió mediante el uso de jeringas de 10 cc con sistema luer-lock que posteriormente se reparieron en jeringas de infiltración de 1 cc que también disponían de sistema luer-lock mediante el uso de un conector de tipo luer-luer.



**Figura 16:** A) Diferenciación del componente graso procesado y del líquido residual tras 10 minutos de espera. B) Componente graso tras un primer lavado con Ringel Lactato. C) Injerto de grasa procesado final.

#### d) **Infiltración de la grasa:**

La inyección en el lecho receptor se realizó de una manera similar a la técnica descrita por Coleman para la lipoestructura (46) inyectando pequeñas cantidades de grasa en forma de granos de arroz y separadas entre ellas con el objetivo de obtener una mejor revascularización y por tanto una mayor supervivencia del injerto.



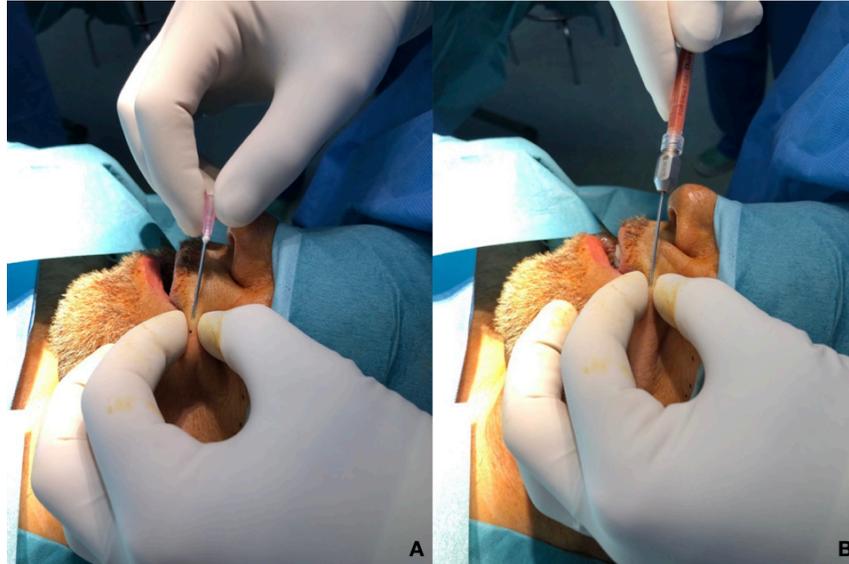
**Figura 17:**  
Representación  
de la técnica de  
infiltración de  
Coleman en  
forma de  
pequeños  
depósitos  
separados entre  
sí.

Para crear el punto de acceso de infiltración en la zona receptora, se realizó una incisión punción mediante el uso de un bisturí con una hoja del número 11 o bien mediante la utilización de una una aguja de calibre 18G (Figura 19A). La grasa se inyectó con una cánula atraumática (7-9mm de largo, 16 G, los tipos I-III COL-19, Byron Medical, COL SPA9) en varias áreas (Figura 18 y 19B).



**Figura 18:** Cánulas de infiltración atraumática de 1mm de diámetro

Para maximizar el contacto entre el injerto y el tejido circundante, fue esencial crear múltiples túneles que transcurrieran en diferentes direcciones en forma similar a un abanico. El tejido graso se inyectó en forma de pequeños depósitos, de manera retrógrada para minimizar el riesgo de inyección endovascular, lentamente y sin sobrecorrección, primero en el tejido subcutáneo profundo y posteriormente en el tejido subcutáneo superficial.



**Figura 19:** A) Incisión punción para introducción de cánula de infiltración mediante aguja de 18G.  
B) Introducción de cánula de infiltración de 1mm de diámetro.

La elección de la cánula adecuada fue importante: una cánula roma tipo I o II de Coleman con un calibre de 16G con un solo orificio en el extremo distal permite la generación de un menor traumatismo al realizar los túneles y también minimiza el riesgo de dañar estructuras vasculares y/o nerviosas. Sin embargo, en ocasiones, debido a la presencia de cicatrices, contracturas o tejido irradiado, fue necesaria la utilización de una cánula disectora afilada en forma de V que permita romper las adherencias entre la piel y las estructuras subyacentes creando una cavidad para el injerto.

Una vez finalizada la infiltración, la incisión-punción de la zona donante se cerró mediante un punto de sutura de monofilamento de 5/0 o 6/0 y en algunos casos únicamente se requirió la realización de la cura con solución de povidona iodada y colocación de un apósito tipo Steri-strip®.

Por último, se realizó la cura de las heridas de la zona donante con solución de povidona iodada y un apósito pequeño y se realizó un vendaje abdominal compresivo mediante el uso de compresas y una venda elástica adhesiva tipo Tensoplast® que se aplicó durante las primeras 48 horas. Posteriormente el paciente fue instruido para llevar una faja abdominal durante el resto de la primera semana posoperatoria.

### **e) Manejo posoperatorio:**

La pauta de medicación posoperatoria incluyó:

1. Antibiótico: Amoxicilina / Ac. Clavulánico 500/125 mg, 1 comprimido cada 8h durante 7 días. En caso de alérgicos a betalactámicos, se sustituyó por Clindamicina de 300mg.
2. Analgesia: Paracetamol 1 gr, 1 comprimido cada 8 h durante 5-7 días.
3. Antiinflamatorio: Si fue necesario, el paciente pudo alternar la toma del analgésico cada 4 horas con un antiinflamatorio como el dexketorprofeno de 25 mg o el ibuprofeno de 600 mg.
4. Protector gástrico: Omeprazol 20 mg, 1 comprimido cada 24h durante una semana.
5. Cura: Las heridas se mantuvieron limpias y secas y se aconsejó la aplicación de solución de povidona iodada hasta la retirada de la sutura a los 7-10 días de la intervención.

Durante la primera semana de posoperatorio se recomendó utilizar una faja elástica durante 24h al día para reducir el riesgo de hematoma en la zona donante.

### **V. OBJETOS DE ESTUDIO Y VARIABLES UTILIZADAS:**

#### **1) Evaluación de la mejoría estética:**

La evaluación se realizó de manera clínica por parte del investigador principal (JMG) mediante la observación y exploración física de la zona tratada y su comparación inicial mediante la consulta del registro fotográfico basal y la información registrada en la historia clínica informatizada del hospital a través de la aplicación SAP.

Al igual que ocurrió en la valoración preoperatoria, se clasificó el defecto mediante el sistema *score* publicado por Phulpin en el año 2009 en el cual se establecieron 4 grados en función de su severidad.

Se consideró que habían mejorado todos aquellos pacientes que presentaron un *score* posoperatorio mejor al preoperatorio. La mejoría fue catalogada de significativa si la reducción del *score* fue de 2 puntos o mas.

<b>Tabla 1.</b> <i>Score</i> de Evaluación Estética según Pulpin et al. 2009	
<i>Score</i>	Defecto Estético
0	No defecto estético.
1	Defecto estético leve y / o pérdida leve de flexibilidad de la piel.
2	Defecto estético moderado y / o pérdida moderada de la flexibilidad de la piel.
3	Defecto estético grave y / o pérdida severa de la flexibilidad de la piel.
4	Defecto estético muy severo y / o pérdida total de la flexibilidad de la piel.

## 2) Evaluación de la mejoría funcional.

La evaluación se realizó de manera clínica por parte del investigador principal (JMG) mediante la observación y la exploración física de la zona tratada así como de la exploración y evaluación de los movimientos que constaban como limitados en la historia clínica informatizada del hospital consultado a través de la aplicación SAP.

Al igual que ocurrió en la valoración preoperatoria, se clasificó la limitación mediante el sistema *score* publicado por Phulpin en el año 2009 en el cual se establecieron 4 grados en función de su severidad.

Se consideró que habían mejorado todos aquellos pacientes que presentaban un *score* posoperatorio mejor a preoperatorio. La mejoría fue catalogada de significativa si la reducción del *score* fue de 2 puntos o mas.

<b>Tabla 2.</b> <i>Score</i> de Evaluación Funcional	
<i>Score</i>	Alteración funcional
0	No alteración funcional
1	Leve disfonía, disfagia, alteración en la movilidad del cuello / cabeza, alteración en la deglución o masticar.
2	Moderada disfonía, disfagia, alteración en la movilidad del cuello / cabeza, alteración en la deglución o masticar.
3	Severa disfonía, disfagia, alteración en la movilidad del cuello / cabeza, alteración en la deglución o masticar.
4	Muy severa disfonía, disfagia, alteración en la movilidad del cuello / cabeza, alteración en la deglución o masticar.

3) Evaluación de la satisfacción personal de pacientes en cuanto a la mejoría estética del tratamiento.

Se realizó mediante la cumplimentación de un cuestionario diseñado específicamente para el estudio en el que el paciente contestó de manera subjetiva la satisfacción obtenida con respecto a la mejoría estética pasado como mínimo un año desde la infiltración con grasa autóloga de la zona afectada en una escala del 1 al 10 (siendo 1 nada y 10 máximo) (Anexo II).

4) Evaluación de la satisfacción del paciente en cuanto al resultado global del tratamiento.

Se realizó mediante la cumplimentación de un cuestionario diseñado específicamente para el estudio en el que el paciente contestó de manera subjetiva la satisfacción obtenida con respecto al tratamiento recibido pasado como mínimo un año desde la infiltración de grasa autóloga de la zona afectada en una escala del 1 al 4 (siendo 1 nada; 2 poco; 3 bastante y 4 mucho) (Anexo II).

5) Evaluación de las complicaciones.

Se evaluaron las complicaciones intraoperatorias y posoperatorias. Se realizó mediante

el seguimiento y la revisión clínica de los pacientes así como mediante la revisión de la documentación del curso clínico registrado en la historia clínica informatizada a través de la aplicación SAP. Las complicaciones objetivadas se clasificaron en función de su gravedad mediante la utilización de la escala publicada por Clavien y Dindo en el año 2009 (138) (Tabla 3).

**Tabla 3** . Clasificación de Clavien y cols.

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso posoperatorio normal que no requiera tratamiento farmacológico, endoscópico, quirúrgico o de radiología intervencionista. Se permite aplicación de tratamientos farmacológicos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, soluciones electrolíticas y fisioterapia. Incluye infección del sitio operatorio superficial tratable en la cama del paciente
II	Se requiere de tratamiento farmacológico con fármacos diferentes a los anteriores. Incluye transfusión de hemoderivados y nutrición parenteral total
III a. b.	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica  Sin anestesia General  Con anestesia general
IV a. b.	Complicación que amenaza la vida y que requieren tratamiento en unidades de cuidados intermedios o intensivos  Disfunción orgánica única (incluye utilización de diálisis)  Disfunción orgánica múltiple
V	Muerte del paciente
Sufijo 'd'	Si el paciente sufre una complicación al momento del alta, al grado respectivo se agrega el sufijo "d" (disability). Esto, indica la necesidad de seguimiento para una correcta evaluación de la complicación

Nota: Adptación del texto original.

## VI. RECOGIDA DE DATOS Y MATERIAL ICONOGRÁFICO

Para la recogida de datos se utilizó la información recogida en un formulario que se rellenó tras evaluar al paciente en la primera visita así como mediante la consulta de la información registrada en la historia clínica informatizada del paciente a través de la aplicación SAP (Anexo III).

Los datos recogidos fueron:

- 1) Datos demográficos de los pacientes (Edad y Sexo).
- 2) Historia oncológica incluyendo tratamiento primario, el año de tratamiento y el tipo de reconstrucción en caso de que se realizara.
- 3) Tipo de defecto estético y funcional.
- 4) Localización del defecto estético y funcional.
- 5) *SCORE* estético preoperatorio.
- 6) *SCORE* funcional preoperatorio.
- 7) Características del injerto de grasa autóloga realizado: fecha de cirugía, tipo de anestesia, cantidad de tejido adiposo recolectado, tipo de técnica de procesamiento, cantidad de tejido adiposo tras ser procesado, cantidad de tejido adiposo infiltrado, zona anatómica de infiltración, duración de ingreso hospitalario, complicaciones asociadas.
- 8) Presentación y tipo de complicaciones.
- 9) *SCORE* estético posoperatorio.
- 10) *SCORE* funcional posoperatorio.
- 11) Encuesta de satisfacción estética.
- 12) Encuesta de satisfacción global.

## VII. SEGUIMIENTO:

Los pacientes fueron evaluados por el equipo investigador a la semana de la intervención quirúrgica (V1), al mes (V2), a los tres meses (V3), a los seis meses (V4) y a los doce meses (V5) respectivamente. En cada una de estas visitas se interrogó y se

realizó una exploración clínica al paciente con el objetivo de evaluar la evolución del injerto de grasa autóloga, así como la eventual aparición complicaciones tempranas o tardías (Tabla 4).

En las visitas V3 y V4 se realizó una evaluación de la mejoría estética y funcional. Finalmente, en la visita V5, se realizó la evaluación definitiva de la mejoría estética y funcional así como la encuesta de satisfacción en cuanto a los resultados estéticos y globales.

**Tabla 4.** Cronograma de determinaciones.

Procedimiento	Visita 0 Inclusión	Cirugía	Visita 1 1 Sem	Visita 2 1 mes	Visita 3 3 m	Visita 4 6 m	Visita 5 12 m
Recogida datos	x						
Firma CI	x						
Variables Clínicas	x		X	x	x	x	X
Var. Quirúrgicas		x					
Fotos	x						X
Cuest. Satisfacc.							X

Var: Variables; Cuest. Satisfacc: cuestionario de satisfacción.

#### VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos se realizó mediante la utilización del programa Microsoft Excel.

Los datos se analizaron mediante el Software Estadístico Stata versión 15.1.

Las variables demográficas y clínicas cuantitativas fueron expresadas como media (y desviación estándar) o como mediana e intervalo intercuartílico p25-p75, según distribución.

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes.

Se analizó la relación entre las siguientes variables:

- a) Existencia de asociación entre el índice de satisfacción estética y el índice de satisfacción global respecto a la localización del tumor.
- b) Existencia de asociación entre el índice de satisfacción estética y el índice de satisfacción global respecto a la edad del paciente en el momento de la infiltración.
- c) Existencia de asociación entre el índice de satisfacción estética y el índice de satisfacción global respecto al sexo del paciente.
- d) Existencia de asociación entre el índice de satisfacción estética y el índice de satisfacción global respecto al *score* estético previo al injerto de grasa autóloga.
- e) Existencia de asociación entre el índice de satisfacción estética y el índice de satisfacción global respecto al *score* estético posterior al injerto de grasa autóloga.
- f) Existencia de asociación entre el índice de satisfacción global respecto al *score* funcional previo al injerto de grasa autóloga.
- g) Existencia de asociación entre el índice de satisfacción global respecto al *score* funcional posterior al injerto de grasa autóloga.
- h) Existencia de asociación entre el índice de satisfacción estética y el índice de satisfacción global respecto al tipo de reconstrucción oncológica recibida.
- i) Existencia de asociación entre el índice de satisfacción estética y el índice de satisfacción global respecto al volumen de grasa infiltrado.
- j) Existencia de asociación entre el índice de satisfacción estética y la tasa de satisfacción global respecto a la técnica de procesado de la grasa.

Para ello se realizaron diferentes test de hipótesis para su estudio.

En el caso de las correlaciones, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman ya que estábamos en presencia de una variable ordinal.

En las variables cuantitativas que su distribución no fue normal, se utilizó la prueba de U de Mann Whitney cuando existían dos categorías y la prueba de Kruskal Wallis cuando existían mas de dos categorías.

Un valor  $<0.05$  se consideró como significativo.

## IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El presente estudio de investigación con número de registro PR(ATR)57/2016 y título 'Aplicación del injerto graso autólogo como herramienta terapéutica en pacientes con secuelas del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello' fue sometido a evaluación por parte del comité de ética del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona a fecha de 26 de febrero de 2016 dictaminándose una resolución favorable para la realización de este (ANEXO IV).

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki (versión 2008), según la normativa legal vigente (Ley de Investigación Biomédica 14/2007) y de conformidad con las normas ICH (International Conference of Harmonization Guideline) para las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

Toda la información obtenida de los participantes en el estudio fue tratada de manera confidencial, cumpliendo la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

En el cuaderno de recogida de datos (CRD), el paciente fue identificado únicamente por un código. El investigador completó una lista en la que constan los nombres de los participantes, su código de inclusión en el mismo, y número de historia clínica. Esta lista fue custodiada por el investigador.

El nombre del paciente no apareció en ninguna publicación o comunicación de los resultados del estudio.

## RESULTADOS

### I. Datos demográficos:

La población de estudio (n = 40) incluyó a 26 hombres (65%) y 14 mujeres (35%). La mediana de edad en el momento de la cirugía fue de 60,5 años (rango de 32 a 86 años) y el índice de masa corporal promedio fue de 24,31 kg / m<sup>2</sup> (DE 3,01). Todos los pacientes excepto dos fueron tratados de su enfermedad oncológica en nuestro centro mediante intervención quirúrgica y radioterapia. Del total de pacientes, el 55% de ellos (22/40) recibieron además tratamiento con quimioterapia. Todos los pacientes de la muestra presentaron una neoplasia maligna excepto uno (paciente 37) que presentó un anigiofibroma nasal pero que también recibió tratamiento mediante cirugía y radioterapia.

Todos los pacientes completaron un período de seguimiento posterior a la infiltración de grasa autóloga de al menos 12 meses.

### II. Historia Oncológica:

El 70% de los pacientes (28/40) presentaron una histología del tumor primario de carcinoma escamoso. Dentro de este grupo de pacientes, catorce pacientes presentaron la lesión localizada a nivel de la encía (50%). La segunda localización más frecuente del carcinoma escamoso fue la lengua, presentándose en cuatro de los pacientes (14,29%). Otros tres pacientes presentaron el tumor a nivel de suelo de boca (7,5%), tres pacientes a nivel de mucosa yugal (10,71%), dos pacientes presentaron carcinomas escamosos de origen desconocido a nivel cervical (7,14%), un paciente presentó un carcinoma escamoso intraóseo (3,57%) y otro paciente presentó la lesión a nivel de comisura labial (3,57%).

El segundo tipo de tumor maligno más frecuente hallado dentro de la serie fue el de glándula salival suponiendo el 22,5% de todos los casos (9/49). Cuatro de ellos fueron carcinomas adenoides quísticos (44,44%), uno de ellos a nivel de glándula parótida, dos a nivel de glándula salival menor de maxilar superior y el cuarto a nivel de glándula salival menor de la orofaringe.

Dos pacientes presentaron carcinomas mioepiteliales (22,22%), uno de ellos localizado a nivel de glándula parótida y otro a nivel de glándula salival menor de maxilar superior.

Los tres pacientes restantes que presentaban tumores a nivel de glándula salival fueron un carcinoma indiferenciado, un carcinoma ductal y un adenocarcinoma, los tres localizados a nivel de parótida.

Finalmente, un paciente presentó un dermatofibrosarcoma a nivel de la región malar, otra paciente presentó un sarcoma condroblástico de rama mandibular ascendente y el último paciente presentó un angiofibroma nasal.

En la **tabla 5** se detalla la histología tumoral, localización, tratamiento de la lesión primaria y reconstrucción recibida en cada paciente.

	Histología del tumor	Localización	Cirugía	Qt	Rt (Gy)	Tipo de reconstrucción
1	CAQ	Parótida	PTD + Md	No	60	No rec
2	DFS	Malar	ETMO	No	60	Colgajo local (mustarde)
3	CCE	Lengua	Md + VGC	Qt	70	IMP
4	CCE	Encía	Md + VGC	Qt	60	No rec
5	CCE	Encía	Md + VGC	No	66	IMP
6	CCE	Encía-suelo boca	Md+VGC bilateral	Qt	70	IMP + ALT
7	CCE	Encía	Md+VGC	Qt	50	No rec
8	CCE	Mucosa yugal	ETMO	Qt	60	CL

	Histología del tumor	Localización	Cirugía	Qt	Rt (Gy)	Tipo de reconstrucción
9	CCE	Encía	ETMO + Md + VGC	Qt	60	IMP
10	CCE	Encía	Md + VGC	Qt	70	IMP
11	CCE	Lengua y suelo boca	ETMO (GL + Md)	No	60	IMP + ALT
12	CCE	Encía trígono retromolar	Md + VGC	No	70	IMP
13	CCE	Mucosa yugal	ETMO + VGC	No	60	IMR
14	CCE	Suelo boca	Md + VGC	Qt	70	IMP
15	Ca. Mioepitelial	Gl salival menor maxilar	Mx	No	60	CMT
16	Ca. Mioepitelial	Parótida	PTD radical + VGC	Qt	66	No rec
17	CCE	Encía	Md + VGC	Qt	70	IMP
18	CCE	Encía	Mx + VGC	Qt	64	IMP
19	ADK	Parótida	PTD total	No	50	No rec
20	CCE	Encía trígono retromolar	Md + VGC	Qt	70	No rec
21	CCE	Cervical de origen desconocido	VGC	No	60	No rec
22	CCE	Lengua y suelo boca	GL + Md + VGC	No	66	IMP
23	CCE	Suelo boca	Md + VGC bilat	No	70	IMP
24	Ca. Ductal	Parótida	PTD superficial + VGC	No	60	No rec
25	CCE	Encía trígono retromolar	Md + VGC	Qt	70	IMP
26	CCE	Mucosa yugal	ETMO + VGC	Qt	66	CL
27	CCE	Intraóseo mandibular	Md + VGC bilat	Qt	63	IMP

	Histología del tumor	Localización	Cirugía	Qt	Rt (Gy)	Tipo de reconstrucción
28	Ca. indiferenciado	Parótida	PTD total + VGC	No	60	No rec
29	CCE	Cervical de origen desconocido	VGC	Qt	66	No rec
30	CCE	Lengua	Glosectomía+ VGC	Qt	54	No rec
31	CAQ	Gl salival menor maxilar	Maxiectomy	No	66	CMT
32	CCE	Encía	Md + VGC	Qt	70	CP
33	CCE	Encía trígono retromolar	Md + VGC	Qt	70	CP + IMP
34	CCE	Labio	ETMO + VGC	No	55	ALT
35	CAQ	Orofaringe-lengua	GL total + VGC	No	66	ALT
36	CCE	Encía-suelo boca	Md + VGC	Qt	69	No rec
37	Angiofibroma	Nasal	ETMO	No	50	No rec
38	CCE	Encía sínfisis	Md + VGC bilat	Qt	70	IMP
39	OSC	Mandibular	Md + Mx + VGC	Qt	60	ALT
40	CAQ	Maxilar superior	Mx + VGC	Qt	72	CMT + CMP

**Tabla 5:** Resumen de la historia oncológica de los pacientes de la serie. DFS: dermatofibrosarcoma, Ca: carcinoma; ADK: adenocarcinoma; OSC: osteosarcoma condroblástico; CCE: carcinoma de células escamosas; ETMO: exéresis tumoral con márgenes oncológicos; PTD: parotidectomía; Md: mandibulectomía; Mx: maxilectomía; VGC: vaciamiento ganglionar cervical; CL: colgajo local; IMP: injerto microvascularizado de peroné; ALT: injerto microvascularizado anterolateral de muslo; CMT: colgajo de músculo temporal; IMR: injerto microvascularizado de radial; CP: colgajo pectoral; RT: radioterapia; Qt: quimioterapia; Gy: greys.

### III. Evaluación preoperatoria de las secuelas estéticas y funcionales

La totalidad de los pacientes presentaron secuelas estéticas (100%). Respecto a las secuelas funcionales, 37 pacientes de la muestra presentaron alteraciones y 3 de ellos no presentaron dichas alteraciones.

### IV. Técnica de Lipofilling

Debido a la facilidad de acceso y disponibilidad, el sitio donante en la totalidad de los pacientes tratados (100%) fue la región abdominal. En todos los casos se llegó a un consenso previo con respecto al sitio donante entre el paciente y el cirujano en la visita preoperatoria.

Para la recolección de la grasa, en todos los pacientes (100%) se utilizó la técnica de aspiración manual con una jeringa de 10 cc con conexión luer-lock y una cánula de liposucción de 20 cm de largo y 3 mm de diámetro (modelo COL-KHU12, Mitmed).

Respecto al método de procesado, en los primeros 16 pacientes (40%) se utilizó el método de la centrifugación siguiendo la técnica propuesta por Coleman (3 minutos a 3000 rpm). En los 24 pacientes restantes se utilizó el sistema de procesado de filtración mediante el dispositivo Puregraft® (Cytori Therapeutics, Inc., San Diego, California).

En todos los pacientes se realizó la infiltración según la técnica de Coleman, liberando pequeños depósitos de grasa separados entre ellos por un pequeño espacio para favorecer su vascularización y supervivencia.

La infiltración se realizó mediante la utilización de jeringas de 1 ml con conexión Luer-Lock y cánulas atraumáticas de 1 mm de diámetro y diferentes longitudes como se muestra en la Figura 18.

V. Zonas anatómicas y detalles de la infiltración grasa:

El 80% de los pacientes de la muestra (32/40) recibieron la infiltración de grasa a nivel cervical, haciendo especial hincapié en la zona de la cicatriz quirúrgica si estaba presente y en la fibrosis post cirugía y radioterapia. La región paramandibular (tercio inferior facial) fue objeto de tratamiento en el 40% de los pacientes de la muestra (16/40) mientras que en el 22,5% de los pacientes (9/40), se realizó una infiltración más extensa incluyendo toda la región hemifacial (tercio medio e inferior de la cara).

A otro 22,5% de los pacientes se les realizó una infiltración de grasa a nivel labial superior y/o inferior. Al 17,5% de los pacientes se les realizó una infiltración de grasa a nivel yugal mientras que la región nasogeniana fue objeto de infiltración en el 15% de los pacientes (6/40). La región de la celda parotídea también fue infiltrada en 4 pacientes (10% de los casos). La zona de la cicatriz de la traqueotomía así como la región temporal fueron infiltradas en 3 pacientes respectivamente (7,5% de los casos). Finalmente, las regiones lingual y malar fueron infiltradas en un paciente cada una.

El volumen inyectado osciló entre 7,2 y 120 ml (con un promedio de 23 ml). El tiempo quirúrgico osciló entre 45 y 180 minutos (con una duración media de 88,92 minutos). Todos los pacientes fueron operados bajo anestesia general excepto tres en los que el procedimiento se realizó bajo anestesia local y sedación por elección propia.

La **tabla 6** recoge las zonas de infiltración y el volumen infiltrado en cada paciente que variaron en función del tipo de defecto que presentaba. En la misma tabla, también se detalla la duración del procedimiento quirúrgico, el tipo de anestesia utilizado, la duración del ingreso hospitalario y las complicaciones posoperatorias.

Paciente	Zona Infiltración	Volumen infiltrado	Duración cirugía (minutos)	Tipo de Anestesia	Ingreso hospitalario	Complicaciones
1	Laterocervical y celda parotídea	7,5	50	General	24h	No

Paciente	Zona Infiltración	Volumen infiltrado	Duración cirugía (minutos)	Tipo de Anestesia	Ingreso hospitalario	Complicaciones
2	Hemifacial	23	45	General	24h	No
3	Laterocervical y paramandibular	28	65	General	24h	No
4	Laterocervical y paramandibular	20	120	General	24h	No
5	Laterocervical, labio inf, surco nasogeniano	24	64	General	24h	No
6	Laterocervical y paramandibular	19	90	General	24h	No
7	Laterocervical y paramandibular	24	115	General	24h	No
8	Yugal, nasogeniana, laterocervical y traqueo	20	100	General	24h	No
9	Laterocervical y paramandibular	37	135	General	24h	Seroma
10	Laterocervical y paramandibular	42	120	General	24h	No
11	Hemifacial y cervical	20	80	Sedación + local	CMA	No
12	Hemifacial y cervical	27	180	General	24h	No
13	Laterocervical, paramandibular y yugal	23	110	General	24h	No
14	Laterocervical y paramandibular y traqueo	70	100	General	24h	No

Paciente	Zona Infiltración	Volumen infiltrado	Duración cirugía (minutos)	Tipo de Anestesia	Ingreso hospitalario	Complicaciones
15	Temporal	13	150	General	24h	No
16	Laterocervical y celda parotídea	8,5	58	General	24h	Dolor abdominal
17	Hemifacial y cervical	15	110	General	24h	No
18	Hemifacial y cervical	23	70	General	24h	No
19	Hemifacial	13	87	General	24h	No
20	Nasogeniana , labio sup e inferior, yugal, y laterocervical	120	170	General	24h	No
21	Laterocervical	15	52	Sedación + local	CMA	no
22	Labio superior e inferior, paramandibular , laterocervical. Zonas nasogenianas bilaterales	20	117	General	24h	No
23	Labio inferior, paramandibular , laterocervical	12	97	General	24h	No
24	Laterocervical y celda parotídea	15	71	General	CMA	No
25	Paramandibular , laterocervical, labio sup e inf	23	63	General	24h	No

Paciente	Zona Infiltración	Volumen infiltrado	Duración cirugía (minutos)	Tipo de Anestesia	Ingreso hospitalario	Complicaciones
26	Laterocervical, paramandibular y yugal	23	79	General	24h	No
27	Paramandibular, laterocervical, nasogeniana, labio inferior	23	103	General	24h	No
28	Paramandibular y celda parotídea	25	83	General	24h	No
29	Laterocervical	14	47	General	24h	No
30	Laterocervical y lingual	18	115	General	72h	Parestesia lingual
31	Malar bilateral, nasogeniano izq, labial sup, yugal	20	47	General	24h	No
z32	Paramandibular y yugal	10	48	General	24h	No
33	Hemifacial y cervical, labial y traqueo	15	114	General	24h	No
34	Región yugal y labial	8	54	Sedación + local	24h	No
35	Laterocervical	20	104	General	24h	No
36	Laterocervical derecho, paramandibular	15	55	General	24h	No
37	Temporal	20	95	General	24h	No

Paciente	Zona Infiltración	Volumen infiltrado	Duración cirugía (minutos)	Tipo de Anestesia	Ingreso hospitalario	Complicaciones
38	Laterocervical	10	48	General	24h	No
39	Hemifacial y laterocervical	10	70	General	24h	No
40	Hemifacial, laterocervical y temporal	27	76	General	24h	No

Tabla 6: Resumen de zonas de infiltración, volumen de infiltración grasa, duración de la cirugía, tipo de anestesia, duración de hospitalización y presencia de complicaciones.

Todos los pacientes menos uno fueron dados de alta el día de la cirugía o al día siguiente (rango, 10h-24h; media, 21h). Un paciente estuvo ingresado 72h a petición propia debido a que su lugar de residencia se encontraba en otra comunidad autónoma.

No hubo complicaciones intraoperatorias destacables en ninguno de los casos.

Después de la cirugía, se observaron complicaciones en 3 pacientes. El primer paciente presentó en la primera visita posoperatoria una pequeña induración de características líquidas por palpación a nivel de la zona donante abdominal que se orientó como un seroma. Debido a su pequeño tamaño y a la ausencia de sintomatología asociada se manejó de manera conservadora con el mantenimiento de la faja abdominal, evidenciándose su resolución completa pasada otra semana. Un segundo paciente consultó en urgencias por dolor abdominal a los pocos días del procedimiento de injerto de grasa. Tras ser evaluado y descartándose complicaciones graves como la peritonitis, se manejó satisfactoriamente con tratamiento analgésico convencional ambulatorio.

Un tercer paciente, que había recibido injerto de grasa autóloga a nivel de la lengua con el objetivo de aumentar su volumen y mejorar la deglución, refirió sensación de parestesia lingual posoperatoria que resolvió de manera espontánea pasadas unas semanas de la intervención y que no requirió la realización de ninguna otra maniobra adicional. Según la clasificación de Clavie-Dindo (138), las 3 complicaciones

posoperatorias observadas se pudieron clasificar como leves y ninguna de ellas requirió tratamiento específico adicional.

Un leve edema y hematoma fueron los hallazgos comunes en la mayoría de los pacientes durante la primera semana posoperatoria pero dichos hallazgos no fueron considerados como complicaciones sino como manifestaciones comunes en relación a cualquier procedimiento quirúrgico.

#### VI. Descripción de resultados estéticos y funcionales:

Los injertos de grasa proporcionaron una mejoría estética y funcional en el 77,5% (31/40) y 89,19% (33/37) de los pacientes, respectivamente.

Entre los pacientes que presentaron mejoras estéticas, el 19,35% (6/31) mostró una mejoría significativa considerándose como tal la reducción en el *score* posoperatorio de al menos 2 puntos.

Respecto a los pacientes que presentaron mejoras funcionales, el 33,33% de ellos (11/33) mostraron mejoras que se consideraron significativas tras la reducción de al menos 2 puntos en el valor *score* posoperatorio.

Desde el punto de vista de la valoración estética, no se encontraron mejoras en 9 pacientes (20%). Desde el punto de vista funcional, 4 pacientes no obtuvieron mejoras al respecto.

Uno de los hallazgos más generalizados en los pacientes fue la mejoría clínica de la calidad de la piel irradiada en el cuello o la cara, con una aparente mejora en el riego sanguíneo, suavidad, función y elasticidad cutáneas.

La tasa de reabsorción de grasa no se evaluó mediante ninguna prueba objetiva en el estudio. La evaluación se realizó mediante los controles clínicos y por análisis fotográfico

retrospectivo de los pacientes, en los cuales se apreció una reabsorción aproximada de al menos 50% de la grasa injertada en todos los pacientes.

La **tabla 7** resume los resultados del *Score* estético y funcional antes y después de la infiltración con grasa autóloga.

	Foto Inicial	Score Estético Inicial	Score Funcional Inicial	Foto post IQ	Score Estético Post IQ	Score Funcional Post IQ
1		4 (DF, FCF, FCC)	3 (Movilidad cervical limitada)		3 Mejoría piel, menor depresión	2 Mejor movilidad cervical
2		3 (DF, FCF)	3 (Limitación movilidad cervical y deglución)		2 Menor DF y mejoría FCF	2 Mejor movilidad cervical
3		4 (DF, DPM, fibrosis cutánea facial y cervical)	4 (Limitación apertura oral y movilidad cervical)		4 No mejoría DF, DPM, FCF y FCC	3 Mejor movilidad cervical y AO
4		4 (Depresión facial y fibrosis cutánea cervical)	2 (Limitación movilidad cervical)		3 Mejoría FCF y DF	1 Mejor movilidad cervical

	Foto Inicial	Score Estético Inicial	Score Funcional Inicial	Foto post IQ	Score Estético Post IQ	Score Funcional Post IQ
5		3 (Depresión facial y DPM)	3 (Limitación movilidad cervical y alteración deglución)		2 Mejoría DPM	2 Mejor movilidad cervical
6		4 (Depresión paramandibular y cervical. Fibrosos)	4 (Limitación movilidad cervical, deglución, habla)		4 Escasa mejoría DF Mejoría FCF	3 Mejor movilidad cervical
7		4 (Depresión paramandibular y cervical)	3 (Limitación movilidad cervical)		3 Mejoría DPM y DC	2 Mejor movilidad cervical
8		3 (Depresión facial)	4 (Limitación de apertura oral)		2 Mejoría DF	2 Mejoría significativa apertura oral

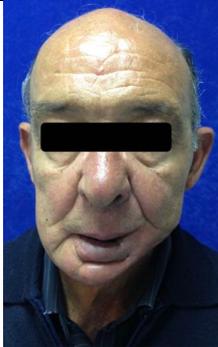
	Foto Inicial	Score Estético Inicial	Score Funcional Inicial	Foto post IQ	Score Estético Post IQ	Score Funcional Post IQ
9		4 (Depresión paramandibular y cervical)	3 (Limitación apertura oral y movilidad cervical)		4 Poca mejoría DPM	2 Mejor movilidad cervical
10		3 (Depresión paramandibular y cervical)	3 (Limitación movilidad cervical)		3 Escasa mejoría DPM y DC	3 Escasa mejoría movilidad cervical
11		4 (Depresión facial y cervical)	3 (Limitación movilidad cervical)		3 Mejoría DF y DC	2 Mejoría MC
12		4 (Depresión paramandibular y cervical)	3 (Limitación movilidad cervical)		3 Mejoría DPM y DC	2 Mejoría MC
13		3 (Depresión yugal)	2 (Limitación movilidad cervical)		2 Mejoría depresión yugal	1 Mejoría movilidad cervical

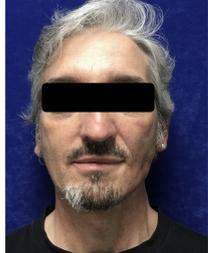
	Foto Inicial	Score Estético Inicial	Score Funcional Inicial	Foto post IQ	Score Estético Post IQ	Score Funcional Post IQ
14		4 (EM y depresión cervical)	4 (Limitación movilidad cervical)		3 Mejoría EM	2 Mejoría significativa MC
15		3 (Depresión temporal)	0 (no limitación funcional)		1 Mejoría DT	0 No limitación funcional
16		3 (Depresión facial y cervical)	2 (Limitación MC + alteración deglución)		3 No mejoría estética	1 Mejoría MC
17		3 (Esqueletonización mandibular y depresión cervical)	3 (limitación movilidad cervical)		2 Mejoría EM y DC	1 Mejoría significativa movilidad cervical
18		3 (Esqueletonización mandibular y depresión cervical)	3 (limitación movilidad cervical + alteración deglución)		2 Mejoría EM	2 Mejoría movilidad cervical y deglución

	Foto Inicial	Score Estético Inicial	Score Funcional Inicial	Foto post IQ	Score Estético Post IQ	Score Funcional Post IQ
19		2 (Depresión facial)	2 (Limitación movilidad facial)		1 Mejoría DF	0 Mejoría MF
20		4 (Depresión facial)	4 (Limitación movilidad cervical)		3 Mejoría DF	2 Mejoría movilidad cervical
21		3 (Depresión cervical)	4 (Limitación movilidad cervical)		3 Sin mejoría estética	4 Sin mejoría funcional
22		4 (EM y DC)	3 (limitación movilidad cervical + alteración de la deglución)		2 Mejoría EM y DC	1 Mejoría movilidad cervical
23		4 (Esqueletonización mandibular y depresión cervical)	3 (Limitación movilidad cervical)		2 Mejoría EM	2 Mejoría MC

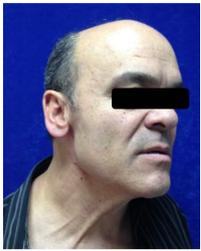
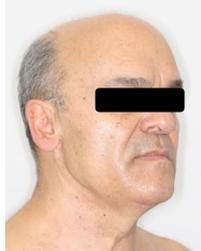
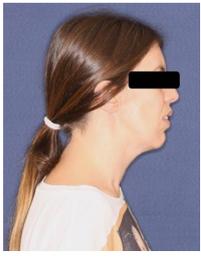
	Foto Inicial	Score Estético Inicial	Score Funcional Inicial	Foto post IQ	Score Estético Post IQ	Score Funcional Post IQ
24		2 (Depresión facial y cervical)	2 (Limitación movilidad cervical)		1 Mejoría DF	1 Mejoría movilidad cervical
25		4 (EM y depresión cervical)	4 (Limitación movilidad cervical)		3 Mejoría EM	2 Mejoría significativa MC
26		3 (Depresión facial y cervical)	4 (Limitación movilidad cervical)		2 Mejoría DC y DF	2 Mejoría significativa MC
27		4 (Depresión facial, paramandibular y cervical)	4 (Limitación movilidad cervical + apertura oral)		2 Mejoría significativa DF y DPM	2 Mejoría significativa MC
28		3 (Depresión facial)	3 (Limitación movilidad cervical)		2 Mejoría DF	1 Mejoría significativa MC

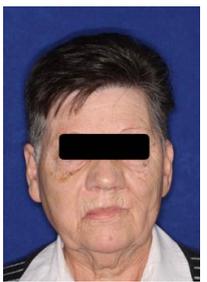
	Foto Inicial	Score Estético Inicial	Score Funcional Inicial	Foto post IQ	Score Estético Post IQ	Score Funcional Post IQ
29		3 (Depresión cervical)	4 (Depresión movilidad cervical)		2 Mejoría DC	3 Mejoría MC
30		3 (Depresión cervical)	4 (Limitación movilidad cervical y deglución)		3 No mejoría estética	4 No mejoría funcional
31		3 (Depresión facial)	0 (No limitación funcional)		2 Mejoría DF	0 Sin limitación funcional
32		4 (Depresión facial y deformidad cervical)	2 (Limitación movilidad cervical)		2 Mejoría significativa DF y DC	1 Mejoría movilidad cervical
33		4 (Depresión facial y cervical)	3 (Limitación movilidad cervical)		2 Mejoría significativa DF y DC	2 Mejoría MC

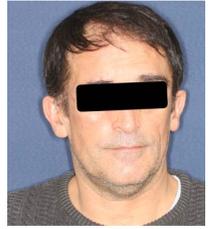
	Foto Inicial	Score Estético Inicial	Score Funcional Inicial	Foto post IQ	Score Estético Post IQ	Score Funcional Post IQ
34		2 (Depresión facial y cervical)	0 (No limitación funcional)		2 No mejoría estética	0
35		3 (Depresión facial y cervical)	3 (Limitación movilidad cervical + deglución)		3 Escasa mejoría	3 Escasa mejoría
36		4 (Depresión paramandibular y cervical)	4 (Limitación movilidad cervical)		3 Mejoría DPM y DC	2 Mejoría movilidad cervical
37		3 (Depresión temporal)	1 (Limitación apertura oral)		2 Mejoría DT	0 Resolución limitación apertura oral
38		4 (DPM y DC)	3 (Limitación movilidad cervical)		3 Mejoría DPD y DC	2 Mejor movilidad cervical

	Foto Inicial	Score Estético Inicial	Score Funcional Inicial	Foto post IQ	Score Estético Post IQ	Score Funcional Post IQ
39		4 DF y DC	3 (Limitación MC)		3 Mejoría DF	2 Mejoría MC
40		3 (DF, DT y DC)	3 (Limitación apertura oral y MC)		2 Mejoría DF, DT	1 Mejoría apertura oral y MC

**Tabla 7:** Resumen de los resultados del *Score* estético y funcional antes y después de la infiltración con grasa autóloga. DF: depresión facial; DC: depresión cervical; FCF: fibrosis cutánea facial; DPM: depresión paramandibular; DT: depresión temporal; EM: esqueletonización mandibular; FCC: fibrosis cutánea cervical; MC: movilidad cervical.

\* Los pacientes 15, 16, 30 y 34 no dieron autorización para publicar fotos y por tanto sus fotos han sido excluidas de la tabla de resultados.

## VII. Resultados de satisfacción:

### a) Encuesta sobre satisfacción estética:

El 95% de los pacientes de la muestra (38/40) mostraron preocupación respecto a su aspecto físico. De todos ellos, el 55,26% (21/38) respondió que su aspecto físico le preocupaba bastante o mucho mientras que el 44,74% restante (17/38) respondió que le preocupaba poco. Únicamente 2 pacientes mostraron ausencia preocupación al

respecto. La puntuación media de la muestra en cuanto a la preocupación sobre las secuelas estéticas del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello fue 2,75 sobre 4.

El 97,5% de los pacientes de la muestra (39/40) evidenciaron alteraciones o secuelas estéticas tras el tratamiento de cirugía y radioterapia recibido para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

Por el contrario, ningún paciente notó empeoramiento de su aspecto estético tras el procedimiento de injerto de grasa autóloga.

En cuanto a la evaluación de la satisfacción estética tras el injerto de grasa autóloga, la muestra mostró una satisfacción media de 7.03 sobre 10 (DE 1.83).

b) Encuesta de satisfacción global:

Respecto a la satisfacción global del tratamiento recibido mediante injerto de grasa autóloga, la puntuación media de la muestra fue de 3.05 sobre 4 (DE 0.68).

En el 77,5% de los pacientes, el tratamiento cumplió bastante o mucho con sus expectativas mientras que en el 22,5% restante, las expectativas sobre el tratamiento se cumplieron poco o nada.

Finalmente, el 92,5% de los pacientes recomendaría bastante o mucho someterse al tratamiento de injerto de grasa autóloga a pacientes en situación similar a la suya.

La **tabla 8** resume las puntuaciones de cada paciente a las preguntas de satisfacción estética y global.

Paciente	Satisfacción estética				Satisfacción global		
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
1	2	3	1	7	3	3	3
2	2	3	1	7	3	3	3
3	4	4	1	3	3	4	3
4	2	3	1	6	3	4	3

Paciente	Satisfacción estética				Satisfacción global		
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
5	3	3	1	7	3	3	3
6	3	4	1	9	2	4	4
7	2	3	1	7	3	3	3
8	3	3	1	7	3	4	4
9	3	4	1	7	3	4	3
10	1	3	1	5	2	3	2
11	2	4	1	7	3	3	3
12	2	3	1	7	3	4	3
13	2	3	1	7	3	4	3
14	4	4	1	7	3	4	3
15	3	1	1	8	4	4	4
16	3	4	1	8	3	3	3
17	2	3	1	8	3	4	4
18	3	3	1	8	3	3	3
19	3	2	1	10	4	4	4
20	3	4	1	8	3	4	3
21	3	3	1	3	2	3	2
22	3	4	1	9	4	4	4
23	4	4	1	7	3	4	3
24	3	4	1	5	3	2	3
25	4	4	1	7	3	4	3
26	3	3	1	8	3	3	3
27	2	3	1	7	4	4	3
28	2	3	1	9	4	3	4
29	2	3	1	6	3	3	3
30	2	3	1	6	3	3	3
31	2	3	1	10	4	4	4
32	2	3	1	7	3	4	3
33	3	4	1	8	4	4	4
34	1	3	1	9	3	4	3
35	2	3	1	6	2	4	3
36	2	4	1	8	3	3	3
37	3	3	1	8	4	4	3
38	2	4	1	5	2	3	3

Paciente	Satisfacción estética				Satisfacción global		
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
39	3	2	1	9	4	4	4
40	3	3	1	1	1	3	2

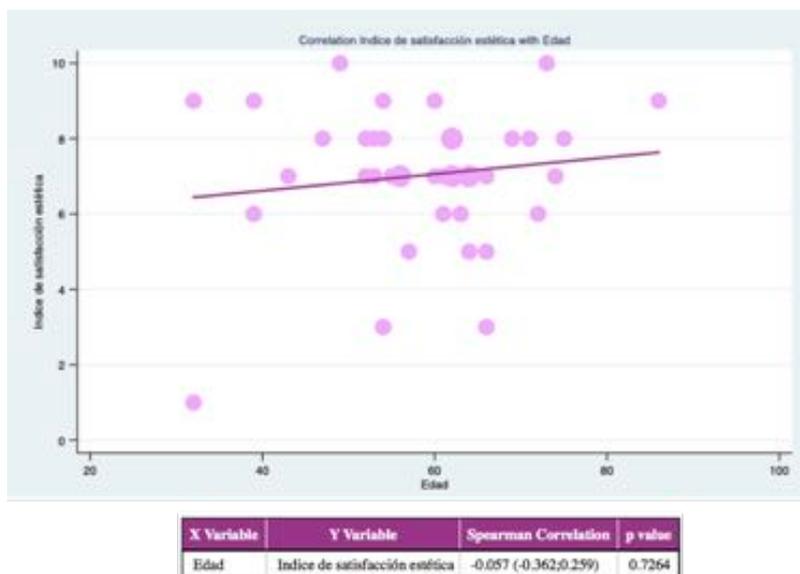
\* Las preguntas 1-3, 4-8 se puntúan en una escala del 1-4.

\*\* La pregunta 4 se puntúa en una escala del 1-10.

c) Relación entre la satisfacción estética y las diferentes variables clínicas y demográficas.

En cuanto a la localización del tumor, no se encontraron diferencias significativas en la satisfacción estética posterior al tratamiento con IGA y la localización del tumor primario.

Respecto a la edad, los pacientes de mayor edad fueron los que se mostraron más satisfechos con el resultado estético, aunque dicha asociación no fue estadísticamente significativa ( $p=0,7264$ ) (Figura 20).

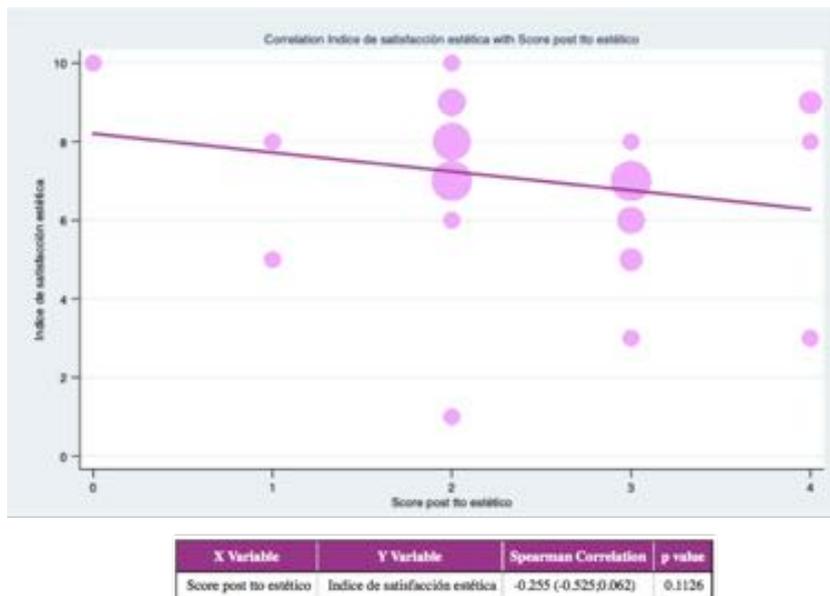


**Figura 20:** Gráfica de la relación entre el índice de satisfacción estética y la edad de la muestra.

En cuanto al sexo, aunque las mujeres mostraron una mediana de satisfacción estética mayor que los varones, esta diferencia no mostró significación estadística ( $p=0,2734$ ).

No se encontró asociación entre los pacientes que recibieron un *score* estético menor previo al injerto de grasa autóloga y la satisfacción en cuanto al resultado estético final.

Por el contrario, aquellos pacientes que recibieron un *score* estético menor tras el tratamiento con injerto de grasa autóloga por parte del investigador principal, si se mostraron más satisfechos en cuanto al resultado estético final. Dicha asociación no tuvo significación estadística ( $p=0,1126$ ) (Figura 21).



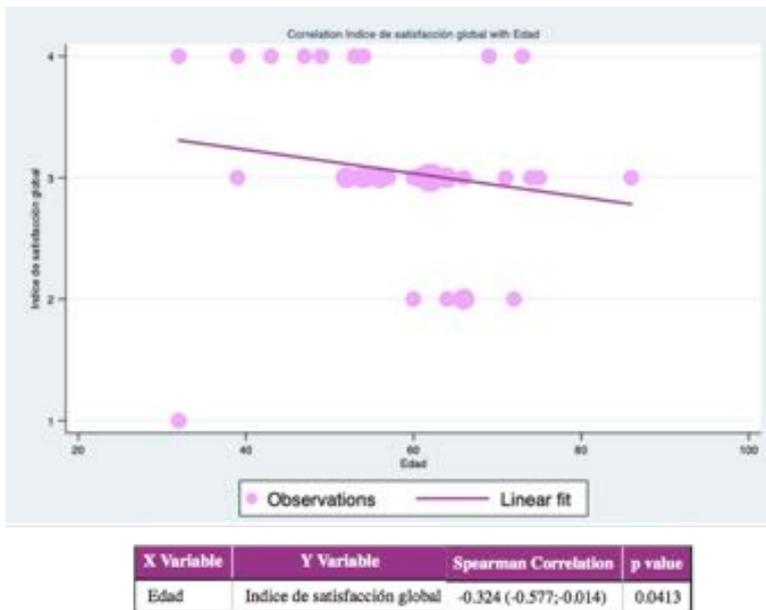
**Figura 21:** Gráfica de la relación entre el índice de satisfacción estética y el *score* estético post injerto de grasa autóloga.

Finalmente, no se encontró asociación significativa entre el tipo de reconstrucción tras la cirugía oncológica, el volumen de grasa infiltrada o la técnica de procesado de la grasa con el índice de satisfacción estética posterior al tratamiento.

d) Relación entre tasa de satisfacción global respecto y las diferentes variables clínicas y demográficas.

En cuanto al resultado de satisfacción global, tampoco se encontraron diferencias significativas en relación a la localización del tumor primario.

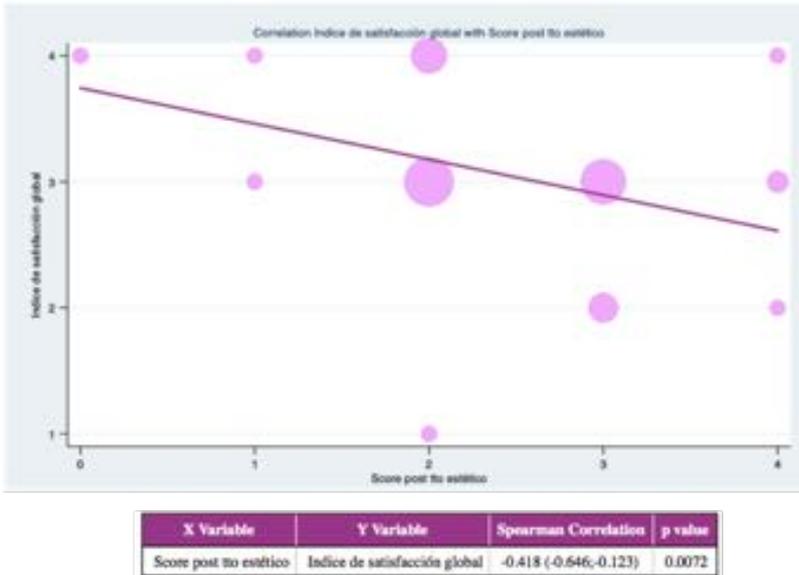
Respecto a la edad, los pacientes que se mostraron más satisfechos respecto al resultado global del procedimiento fueron los de menor edad, con una resultado que fue estadísticamente significativo ( $p=0,0413$ ) (Figura 22).



**Figura 22:** Gráfica de la relación entre el índice de satisfacción global y la edad de los pacientes de la muestra.

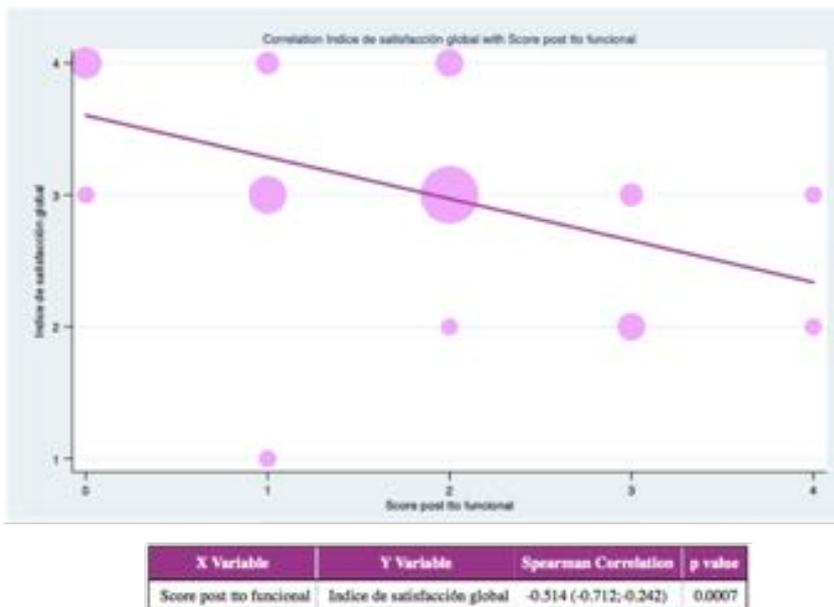
En cuanto al sexo, no se encontró una satisfacción global mayor entre varones o mujeres. Tampoco se encontró una asociación significativa entre los pacientes que tuvieron un *score* estético menor antes del injerto de grasa autóloga y la satisfacción en cuanto al resultado global del tratamiento.

Por el contrario, al igual que pasaba con la satisfacción estética, aquellos pacientes que recibieron un *score* estético menor tras el tratamiento con injerto de grasa autóloga por parte del investigador principal, también se mostraron más satisfechos en cuanto al resultado global del tratamiento. Dicha asociación tuvo resultados estadísticamente significativos ( $p=0,0072$ ) (Figura 23).



**Figura 25:** Gráfica de la relación entre el índice de satisfacción global y el *score* estético posterior al injerto de grasa autóloga.

Adicionalmente, se vió que aquellos pacientes que tuvieron un *score* menor en cuanto al defecto funcional, tanto previo como posterior al injerto de grasa autóloga, es decir, los que tenían menor limitación funcional, presentaron una mayor satisfacción global respecto al tratamiento, siendo estadísticamente significativa únicamente en el caso de los pacientes que tuvieron un *score* funcional menor posteriormal tratamiento. ( $p=0.0007$ ) (Figura 24).



**Figura 24:** Gráfica de la relación entre el índice de satisfacción global y el *score* funcional posterior al injerto de grasa autóloga.

No se encontró asociación entre el tipo de reconstrucción tras la cirugía oncológica, el volumen de grasa infiltrado o la técnica de procesamiento de la grasa con el índice de satisfacción global posterior al tratamiento.

#### VIII. Supervivencia y tasa de recurrencia:

Del total de la muestra, todos los pacientes completaron el año de seguimiento posoperatorio libres de enfermedad.

En controles sucesivos se constató el fallecimiento de 2 pacientes, uno de ellos por una nueva neoplasia maligna a nivel pulmonar y el segundo por patología cardíaca (pacientes 3 y 34). Adicionalmente, tres pacientes de la serie desarrollaron una recurrencia del tumor primario (pacientes 14, 18 y 26) estando en todos los casos alejada de la zona de infiltración con IGA.



## DISCUSIÓN

El cáncer de cabeza y cuello se encuentra entre los 10 cánceres más frecuentes a nivel global. Las opciones para su tratamiento incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia que con frecuencia se aplican combinados entre sí.

Los avances en su tratamiento han mejorado significativamente la supervivencia general, lo que ha generado un interés cada vez mayor en mejora de la calidad de vida después del tratamiento. Un componente importante de este manejo es la corrección de los defectos o secuelas causados por su tratamiento (139).

Estos defectos dependen del tipo de tumor y su localización, y generalmente se clasifican en dos categorías: estéticos y funcionales.

Los defectos estéticos, que suelen aparecer incluso en pacientes en los que se ha realizado una reconstrucción microquirúrgica, están representados por defectos e irregularidades del contorno, asimetrías y alteraciones en la piel. Los defectos funcionales se manifiestan en forma de alteración de la movilidad del cuello, disfagia, trismus, aspiración alterada y fonación disminuida después del tratamiento del cáncer de laringe. En consecuencia, a menudo se requiere una corrección quirúrgica secundaria de estos defectos (2, 140).

Las secuelas estéticas y funcionales se consideran uno de los aspectos de mayor preocupación entre los pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello (2, 20).

En nuestra serie, el 95% de los pacientes de la muestra (38/48) mostró preocupación al respecto. De todos ellos, el 55,26% (21/38) respondió que le preocupaba bastante o mucho su aspecto físico tras el tratamiento oncológico mientras el 44,74% restante (17/38) mostraron poca preocupación al respecto.

El injerto de grasa autóloga se ha utilizado históricamente de manera amplia para el aumento y remodelado de tejidos blandos craneofaciales tanto a nivel estético como reconstructivo así como en otras localizaciones anatómicas como la mama.

En referencia a su uso como tratamiento de las secuelas del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello tras cirugía y radioterapia, en la actualidad, sigue existiendo una experiencia muy limitada y los artículos publicados incluyen un reducido número de casos con un enfoque basado en gran medida en la experiencia personal (31, 41, 50, 112, 119, 137, 140).

Nuestro estudio, que incluye una serie de 40 pacientes tratados, constituye una de las series más grandes de pacientes oncológicos de cabeza y cuello tratados con injertos de grasa autólogos con el objetivo de mejorar las secuelas estéticas y funcionales asociadas con la cirugía y el tratamiento de radioterapia posoperatoria.

En nuestra serie, el 100% de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico y radioterapia. Adicionalmente, el 55% de ellos (22/40) recibieron tratamiento con quimioterapia. Secuelas estéticas y funcionales como las anteriormente mencionadas fueron halladas en la totalidad de los pacientes.

A todos los pacientes de nuestra serie se les realizó un injerto de grasa autóloga tras haberse mantenido al menos 3 años libres de enfermedad. Otras series similares han descrito la realización del tratamiento a partir del primer año libre de enfermedad (140, 142).

Pese a que a día de hoy sigue existiendo mucha controversia en la literatura con respecto a cuál es la mejor técnica quirúrgica para realizar el injerto de grasa autóloga, la mayoría de estudios publicados en referencia al tratamiento de las secuelas del cáncer de cabeza y cuello mediante el injerto de grasa autóloga, utilizaron la técnica de Coleman para la realización del mismo (46). En nuestra serie también se siguieron mayoritariamente los pasos recomendados en el protocolo de la técnica de Coleman, a excepción de la técnica de purificación de grasa utilizada en un grupo de pacientes como

se explica más adelante. La optimización de cada paso de la lipotransferencia es importante para obtener resultados satisfactorios y prevenir posibles complicaciones. Respecto a la zona donante de tejido adiposo, la zona abdominal fue la fuente de tejido adiposo en la totalidad de los pacientes de nuestro estudio. Es importante destacar que algunos autores como Padoin, Chasan o Fraser defienden la influencia del sitio donante en cuanto a las concentraciones celulares del lipoaspirado así como en su tasa de supervivencia (158-160). A pesar de ello, actualmente sigue sin existir consenso sobre cuál puede ser la región donante más óptima para la obtención de adipocitos para su inyección posterior (63, 106, 144). A la luz de la controversia, el deseo del paciente y la disponibilidad del lugar del donante siguen siendo los factores más destacados en la selección de lugares apropiados para la lipoaspiración de grasa donante.

En todos nuestros casos, la aspiración de la grasa se realizó mediante la técnica de aspiración manual a baja presión, utilizando una jeringa de 10 cc con conexión Luer-Lock unida a la cánula de liposucción (COL-KHU12, Mitmed, 20 cm de largo y 3 mm de diámetro) y ejerciendo una presión negativa de aproximadamente 3 cc durante todo el proceso con el objetivo de realizar una técnica lo más atraumática posible y garantizar la supervivencia de las células adiposas.

A pesar de la variabilidad en las publicaciones respecto al método de recolección utilizado, algunas de ellas algo contradictorias, coincidimos con los autores que defienden la aspiración de la grasa con jeringa a baja presión como el método más efectivo y seguro (50, 80, 125). A pesar de ello, se necesitan más estudios para confirmar objetivamente las ventajas de la aspiración con jeringa sobre otras técnicas.

Respecto a la técnica de procesado, en los primeros 16 casos de nuestra serie se realizó el procesado de la grasa mediante la técnica de centrifugación siguiendo las pautas descritas por Coleman (46). En los 24 casos restantes se realizó el procesado mediante el dispositivo con Puregraft® ya que, debido a la ausencia de evidencia científica que apoyara el beneficio de un sistema sobre el otro, se consideró que este último dispositivo preservaba mejor el circuito de esterilidad y eliminaba la exposición de la grasa al aire ambiente, evitando así una rápida desecación y preservando la tasa de supervivencia de los adipocitos (104).

La infiltración se realizó en todos los casos siguiendo el concepto de 'lipoescultura' propuesto en la técnica de Coleman mediante la inyección de pequeños depósitos grasos separados entre sí e infiltrados en diferentes planos en forma de abanico. Estas microinyecciones dejan espacios y maximizan el contacto de la superficie, lo que permite la vascularización, la nutrición y la integración del injerto, que parece producir una resorción del injerto significativamente menor y unos resultados más predecibles (46). Además, se realizó la liberación las adherencias del tejido fibrosos en los casos necesarios siguiendo la técnica descrita por Rigotti (56).

En cuanto a la corrección estética y funcional, la infiltración con grasa autóloga proporcionó una mejoría estética y funcional en el 80% (32/40) y 89,19% (33/37) de los pacientes, respectivamente. Además, la mejoría estética fue significativa en el 21,88% de los casos (7/32) y las mejoras funcionales, en el 33,33% de ellos (11/33).

Las mejoras fueron evaluadas de manera subjetiva por el investigador principal. Al igual que en nuestro estudio, Krastev et al. vieron en su revisión sistemática y metanálisis que, en la mayoría de los estudios publicados, las evaluaciones específicas del paciente y del cirujano sobre de la deformidad respectiva a tratar (cicatriz, quemadura o secuela de daño tisular por radioterapia) fue en forma de escala subjetiva (132).

En cuanto a las complicaciones observadas, únicamente se objetivaron complicaciones en 3 casos. Según la clasificación establecida por Clavien y Dindo (138), los tres casos se clasifican como complicación de grado I puesto que no requirieron ninguna actuación adicional para su manejo y todas ellas resolvieron de manera espontánea.

Comparando nuestros resultados con los estudios publicados con anterioridad, podemos concluir que tenemos unos resultados muy similares en todos los aspectos que compartimos.

Navach en 2001, describió su utilización en un paciente con antecedentes de un carcinoma nasofaríngeo tratado con radioterapia y cirugía que presentaba disfagia residual severa pasados 10 años libre de enfermedad después de su tratamiento

oncológico. Siguiendo la técnica de Coleman, se realizó una infiltración de la base de la lengua con 5 ml de injerto de grasa autóloga evidenciándose una mejora en la deglución tanto clínicamente como por videofluoroscopia. El paciente no presentó ninguna complicación y las mejoras se mantuvieron estables en los dos años de seguimiento posteriores (141).

En 2003, Ducic publicó la primera serie retrospectiva de 23 pacientes con antecedentes de tratamiento con injerto de grasa autóloga como procedimiento de reconstrucción craneofacial complementario a las técnicas clásicas. En su estudio, seis pacientes se sometieron a un total de ocho procedimientos de lipotransferencia (cuatro pacientes se sometieron a un procedimiento cada uno y dos pacientes se sometieron a dos procedimientos cada uno). El resultado estético final se consideró bueno en cinco pacientes y siguió siendo inadecuado en un paciente después de dos episodios de aumento. Adicionalmente, no se reportaron complicaciones intraoperatorias o posoperatorias en ninguno de los pacientes. (140).

Por su parte, Coleman describió el caso de un paciente varón de 23 años que había sido sometido a la extirpación radical de un rabdomiosarcoma del músculo masetero seguida de irradiación a la edad de 8 años, que presentaba un importante defecto de volumen a expensas de hueso y tejido blando. Este paciente fue tratado mediante la inyección de ciento quince centímetros cúbicos de grasa refinada extraída del abdomen y la parte anterior de los muslos sobre las regiones mandibular, bucal y mastoidea izquierdas. Su infiltración fue dificultosa por la falta de tejido blando flexible en el que se pudiera implantar grasa y las adherencias a lo largo de las regiones bucal anterior y mandibular. El paciente no tuvo problemas posoperatorios y no hubo evidencia de lesión nerviosa o daño a ninguna estructura subyacente. En el control de los 7 meses post tratamiento se evidenció una recuperación significativa del volumen de tejido blando así como una mejoría en la piel en cuanto a suavidad y flexibilidad, e incluso mostrando reaparición de la barba en algunas zonas de alopecia previa (50).

En 2009, Phulpin publicó su estudio retrospectivo en el que incluyó a 11 pacientes que habían sido tratados con injerto de grasa autóloga para tratar las secuelas del

tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, todos ellos con cirugía y radioterapia de al menos 50Gy. La técnica utilizada para el injerto de grasa autóloga siguió las pautas establecidas por Coleman (46). El volumen de infiltración varió entre 10 y 119 cc. Todos los pacientes toleraron tanto la cirugía como el posoperatorio inmediato y no se observaron complicaciones posoperatorias ni en la zona donante ni en la receptora. Tras un período de seguimiento que osciló entre 2 y 88 meses (media, 39,9 meses), se observaron mejoras tanto funcionales como estéticas en 10 de los 11 pacientes. Cabe destacar que en seis de los pacientes se realizó una evaluación histológica de la zona tratada mediante una pequeña biopsia, que reveló una mejoría de la densidad de la red vascular, reducción de la fibrosis y ausencia de áreas necróticas. Sin embargo, seis pacientes requirieron reinyección de grasa tres meses después del primer tratamiento, debido a la alta tasa de reabsorción de grasa, lo que llevó a una pérdida de volumen en una proporción del 20-40% evaluada clínicamente. Adicionalmente se evidenció una mejoría clínica en las zonas receptoras de grasa, en términos de una mayor flexibilidad y suavidad cutánea (31).

Por su parte, Vitagliano et al. publicaron en 2016 una serie de 10 pacientes que habían sido tratados de carcinoma basocelular a nivel labial mediante extirpación quirúrgica y reconstrucción con colgajo de rotación nasogeniano. En 5 de los pacientes persistieron deformidades y depresiones posoperatorias. Los autores realizaron un injerto de grasa autóloga para maximizar los resultados al menos tras 6 meses libres de enfermedad desde la cirugía primaria. La técnica quirúrgica realizada siguió las recomendaciones establecidas por Coleman (46). La evaluación estética y funcional se realizó respectivamente mediante una escala de evaluación de cicatrices y mediante un cuestionario para la medición de la incontinencia salival por parte del paciente y del observador. Todos los pacientes tratados mostraron un resultado estético y funcional favorable en términos de mejoría en su aspecto clínico, competencia oral, sensibilidad y los movimientos labiales.

Nuestro grupo publicó en 2017 los resultados de una serie preliminar de doce pacientes en la que diez de ellos se habían sometido a cirugía y habían recibido  $\geq 60$  Gy de radioterapia externa y en los que se les realizó un injerto de grasa autóloga después de

al menos tres años libres de enfermedad. Los injertos de grasa condujeron a una mejoría estética y funcional en la mayoría de los pacientes, con una mejora de la irrigación y suavidad de la piel así como una mejor movilidad del cuello y apertura de la boca en aquellos pacientes que recibieron las inyecciones en la zona cervical, zona paramandibular y los labios, respectivamente. Se observó una reabsorción de la grasa de aproximadamente del 25 al 50%, en todos los pacientes. Después de la cirugía, no se observaron complicaciones ni en la zona donante ni en la receptora (119).

Más recientemente, Karmali et al. publicaron una serie de 119 pacientes con antecedentes de tumores de cabeza y cuello en la que el 89% de los pacientes (103/119) presentaban antecedentes de cáncer de cabeza y cuello mientras que el 11% restante (13/119) habían presentado tumores benignos. Del total de pacientes del estudio, el 69% habían recibido adicionalmente tratamiento de radioterapia (69%). El período de tiempo medio entre el final del tratamiento y el primer injerto de grasa fue de aproximadamente 3 años, con un seguimiento adicional de otros 3 años después del injerto. La técnica quirúrgica que utilizaron fue la propuesta por Coleman.

Del total de la muestra, se estudió la mejoría estética en 17 pacientes mediante la evaluación de fotografías por parte de 10 cirujanos plásticos los cuales encontraron mejorías significativas posteriores al tratamiento con un período de seguimiento post tratamiento de al menos 2 años.

Además, este estudio demostró la seguridad del injerto de grasa, reportando una tasa de complicaciones muy baja relacionada con el procedimiento (aproximadamente del 5%) así como una aparente ausencia de relación carcinogénica del injerto de grasa autóloga al producirse la recurrencia en todos los casos a distancia de la zona de infiltración (137).

En el año 2019, Griffin et al. publicó su serie de 38 pacientes con antecedentes de cáncer de cabeza y cuello tratados todos ellos mediante radioterapia, cirugía mas radioterapia o cirugía mas quimioterapia. En su estudio se evaluó la mejoría física en términos de restauración de volumen o mejoría de la fibrosis inducida por radiación. Además se evaluó el impacto psicológico del injerto de grasa autóloga mediante el envío de diferentes cuestionarios en el último control posoperatorio, incluido entre ellos el

cuestionario corto de salud SF-36 o el cuestionario de calidad de vida de la Universidad de Washington UW-QOL V4, todos ellos cuestionarios validados aunque ninguno específico para evaluar el injerto de grasa autóloga.

Con respecto a sus resultados, de los 38 pacientes tratados, 37 reportaron mejorías en su aspecto físico, detallando mejoras significativas en 24 pacientes. Respecto a la evaluación psicológica, 36 pacientes completaron los cuestionarios demostrando mejoras en la salud física y mental en la cohorte de pacientes. Además, los parámetros de calidad de vida del UW-QOL V4 mejoraron postratamiento. (20)

Además, Griffin et al. reportaron una tasa de recurrencia del tumor primario del 5,26% (2/38 pacientes) tras un promedio de seguimiento de 10 años asemejándose a los resultados de series anteriormente comentadas.

La **tabla 9** resume los resultados de las diferentes series publicadas hasta la fecha en relación a la utilización del injerto de grasa autóloga para el tratamiento de las secuelas del cáncer de cabeza y cuello.

Estudio (referencia)	Nº pacientes oncológicos	Tiempo libres de enfermedad	Técnica recolección grasa	Volumen infiltrado	Indicación de infiltración	Complicaciones	Seguimiento
Navach V et al. 2001	1	>10 años	Coleman	5cc	Alt funcional Disfagia	No	2 años
Ducic Y et al. 2003	23	>1 año	Coleman	nd	Disfagia	No	Hasta 5 años
Coleman, 2006	1	15 años	Coleman	115cc	Alt estética	No	7 meses
Phulpin B et al. 2009	11	nd	Coleman	20 a 45ml	Alt estética y funcional	No	2-88 meses
Vitagliano T et al. 2016	10	12 meses	Coleman	10ml	Alt estética	No	nd

Estudio (referencia)	Nº pacientes oncológicos	Tiempo libres de enfermedad	Técnica recolección grasa	Volumen infiltrado	Indicación de infiltración	Complicaciones	Seguimiento
Gutiérrez Santamaria J et al. 2017	12	>3 años	Coleman	5 a 70ml	Alt estética y funcional	No	nd
Karmali RJ et al. 2018	116	40,5+/-24.3 meses	Coleman; manual; cytori; revolve	Media de 24,8 ± 20.2ml	Alt estética	5,1% pacs Infección, quiste oleoso, necrosis	35.8±23,1 meses
Griffin et al. 2018	38	> 2 años	Coleman	Media de 12.52 ± 4.63	Alt estética y funcional	No	31.53 ± 15.52 meses
Masià et al. 2021	49	> 3 años	Coleman	Media de 12.52 ± 4.63	Alt estética y funcional	7,5% Leves	Hasta 5 años

Nd: no detallado; Alt: alteración; cc: centímetro cúbico;

Adicionalmente al resto de publicaciones disponibles en la literatura en relación al tratamiento de las secuelas estéticas y funcionales de pacientes con antecedentes de cáncer de cabeza y cuello tratados al menos con cirugía y radioterapia, nuestro estudio también evaluó la satisfacción estética y global después de la lipotransferencia mediante el uso de una encuesta propia.

Los resultados obtenidos tras la encuesta a los pacientes reflejaron una alta satisfacción en relación al procedimiento recibido, otorgando una puntuación media de 7,03 sobre 10 (DE 1.83) en cuanto a la mejoría estética tras el procedimiento y una puntuación media de 3,05 sobre 4 (DE 0.68) respecto a la satisfacción global del tratamiento. Incluso la mayoría de ellos se mostraron dispuestos a ser tratados con nuevas infiltraciones para seguir mejorando los resultados cuando se considerara necesario.

Dicha satisfacción se relacionó con variables clínicas y demográficas de la muestra. En cuanto al resultado estético final, se encontró una mayor satisfacción tanto en mujeres

como en pacientes de mayor edad así como en aquellos pacientes que recibieron un *score* estético mejor en el control posoperatorio final aunque ninguno de ellos resultó estadísticamente significativo.

En cuanto al resultado global del tratamiento, a diferencia de lo que se vio con la satisfacción estética, se evidenció una mayor satisfacción en pacientes de menor edad que si resultó estadísticamente significativa. Adicionalmente, también se vio relación entre el resultado de satisfacción global y los pacientes que habían recibido un *score* funcional mejor, siendo únicamente significativa en los que recibieron un menor *score* funcional en el control anual posoperatorio.

En la revisión bibliográfica realizada no se han encontrado otros estudios de las mismas características al nuestro en los que se evaluara la satisfacción posoperatoria de los pacientes.

Krastev et al. publicaron en 2018 una revisión sistemática y metanálisis en el que evaluaban la satisfacción del paciente o del cirujano tras el injerto de grasa autóloga como técnica reconstructiva facial. Sus resultados pusieron de manifiesto que el 89,3% de los pacientes y el 90,5% de los cirujanos plásticos estaban satisfechos con el resultado después de un seguimiento medio de aproximadamente 2 años. Sin embargo, los estudios analizados no son del todo comparables ya que en su mayoría correspondían a estudios sobre pacientes afectados de deformidades congénitas o adquiridas no secundarias a tratamientos oncológicos y únicamente incluyeron 2 estudios sobre pacientes con antecedentes de tratamiento de cáncer de cabeza y cuello tratados mediante cirugía y radioterapia (132).

El problema clásico en referencia al injerto de grasa autóloga ha sido y sigue siendo la variabilidad de los resultados, particularmente en términos de la tasa de absorción de grasa, (25-90% después de seis meses) (41, 46 , 50, 98, 106), problema que persiste hoy en día a pesar del refinamiento de la técnica. Aunque la restauración del contorno alterado se puede lograr de forma reproducible a nivel intraoperatorio y en el posoperatorio temprano, los resultados a medio y largo plazo siguen siendo cuestionados.

Por otro lado, tampoco se ha estandarizado un método para la cuantificación de la estabilidad de la grasa injertada. Horl et al. describieron una reabsorción mayor al 50 % evidenciada por resonancia magnética en 53 pacientes sanos tratados con injerto de grasa autóloga (144). Otros autores como Rieck y Schlaak utilizaron una técnica de etiquetado celular para cuantificar la proporción de grasa injertada que sobrevivió después de ser transferida a diferentes sitios receptores. Después de 6 meses, encontraron una supervivencia del 30% en el tejido subcutáneo versus una supervivencia del 6% en el músculo (145). Meier et al. proporcionaron mediciones volumétricas tridimensionales que demostraban un promedio de supervivencia del injerto del 32% a los 16 meses tras el injerto de grasa autóloga en la región media facial (146).

Coleman defiende que el volumen del injerto se estabiliza a los 3-4 meses, pudiendo producirse una disminución volumétrica sutil hasta pasado 1 año de la infiltración; más allá de eso afirma que el volumen permanece constante durante 8-12 años (50).

En general, la mayoría de los estudios publicados en la literatura científica durante las últimas décadas describen buenos resultados clínicos, pero no ofrecen evidencia cuantificable de supervivencia del injerto.

En nuestra serie, el análisis de la estabilidad del injerto se realizó de manera clínica mediante la evaluación del paciente y el análisis de la documentación fotográfica, evidenciándose una disminución volumétrica progresiva próxima al 50% del volumen inyectado en todos los pacientes.

Otro aspecto importante respecto al uso del injerto de grasa autóloga en un lecho con antecedentes de afectación por cáncer es la posibilidad de recurrencia. En nuestra serie, hemos observado la aparición de recurrencias en tres de los cuarenta pacientes (7,5%), todas ellas en zonas alejadas de donde se realizó el tratamiento con un seguimiento promedio de 2,5 años.

Griffin et al. reportaron resultados parecidos con un promedio de seguimiento de 10 años encontrando una tasa de recurrencia del 5,26% (2/38 pacientes) (20). En la misma línea, Karmali et al. reportaron seis recurrencias oncológicas, todas ellas alejadas de la zona de tratamiento (137). Sin embargo, son necesarios más estudios prospectivos

multicéntricos con largos períodos de seguimiento para reforzar los resultados, en lo que respecta a la reconstrucción del cáncer de cabeza y cuello.

Por todo lo mencionado anteriormente, defendemos que el IGA es una alternativa viable a los procedimientos quirúrgicos más invasivos en la región de la cabeza y el cuello, con el fin de obtener una mejoría tanto funcional como estética. Las ventajas de este enfoque incluyen el hecho de que i) es un procedimiento mínimamente invasivo para el que se puede obtener fácilmente un volumen suficiente de grasa en la mayoría de los pacientes; ii) existe una amplia experiencia con la técnica, ya que se ha utilizado para corregir defectos estéticos durante más de un siglo (20, 31, 46, 125, 137) como estrategia reconstructiva de corrección volumétrica; iii) tiene muchas de las cualidades de un relleno perfecto: es biocompatible y se integra sin complicaciones en la zona receptora, como se informó anteriormente; iv) tiene una baja tasa de complicaciones; v) no se ha demostrado su actividad carcinogénica.

#### Limitaciones del estudio.

Las limitaciones principales del estudio han sido la falta de herramientas objetivas para la evaluación de los resultados tanto estéticos como funcionales tales en los cuales puede existir un sesgo por parte del investigador. Adicionalmente, tampoco se ha dispuesto de cuestionarios validados específicos para poder evaluar de manera reglada la satisfacción en cuanto a los resultados obtenidos por parte del paciente.

Además, el estudio objetivo de la tasa de reabsorción de la grasa una vez se ha infiltrado en la zona donante tampoco se ha realizado y también se considera una limitación.

Finalmente, no se ha contado con un grupo control lo que ha impedido comparar los resultados en base a otras técnicas terapéuticas u otros tratamientos.

#### Futuras líneas de investigación:

Este estudio y otros similares abren la puerta a la evaluación del IGA en cuanto a sus importantes propiedades biológicas que subyacen a su potencial para la medicina regenerativa (50, 56, 61, 147). Estos estudios apoyan la idea de que el tejido adiposo mejora la angiogénesis al secretar varios factores de crecimiento de células madre

multipotenciales. Esto podría ser crítico para áreas previamente irradiadas, que sufren daño tisular irreversible, disminución de la vascularización y alteración de la morfología de los vasos sanguíneos, lo que lleva a isquemia tisular. El injerto de grasa podría promover una mayor vascularización y revitalización del tejido intersticial. Estas propiedades regenerativas ya se han utilizado para corregir las secuelas secundarias al tratamiento del cáncer de mama, lo que resulta en una mejora de la forma de la reconstrucción así como de la elasticidad y calidad del tejido (56, 148-149).

Por otro lado, los beneficios de realizar varias infiltraciones en un mismo paciente para mejorar progresivamente las secuelas ha quedado pendiente y será objeto de estudio en trabajos futuros.



## CONCLUSIONES

1. El injerto de grasa autóloga es una técnica quirúrgica poco compleja, reproducible, segura y útil para el tratamiento de pacientes que presentan secuelas del cáncer de cabeza y cuello que se encuentren libres de enfermedad durante al menos 3 años después del tratamiento oncológico.
2. El uso de la infiltración grasa autóloga en pacientes con secuelas del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello contribuye a mejorar sus alteraciones estéticas y funcionales en un 77,5% y 89,19% respectivamente.
3. La satisfacción de los pacientes de la muestra con respecto al resultado estético al año del procedimiento se puntúa de media con un 7,03 sobre 10.
4. La satisfacción de los pacientes de la muestra con respecto al resultado global al año del procedimiento se puntúa de media con un 3,05 sobre 4.
5. La tasa de complicaciones en relación con el procedimiento es baja (7,5% de los pacientes de la muestra), siendo el 100% de ellas de características leves (Grado I) según de la clasificación de Clavien-Dindo (138).



## **AYUDAS**

No se ha contado con ayudas económicas ni de ningún tipo para la realización del estudio.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Shah J, Patel S, Singh B, Wong R. Head and neck surgery and oncology. 5th Edition. New York: Elsevier; 2019.
2. Bernier J. Head and Neck Cancer. Multimodality Management. 2nd Edition. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
3. Chow LQM. Head and Neck cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):60-72. doi: 10.1056/NEJMra1715715.
4. 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; 68:394-424
5. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359:1143-1154
6. Wyss A, Hashibe M, Chuang S-C, Amy Lee Y-C, Zhang Z-F, Yu G-P, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol*. 2013;178(5):679–90. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt029>
7. Goldenberg D, Lee J, Koch WM, Kim MM, Trink B, Sidransky D. Habitual risk factors for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(6):986–93. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.02.035>
8. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294–301.
9. Mazul A, Taylor J, Divaris K, Weissler MC, Brennan P, Anantharaman D, et al. Oral health and HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2017;123(1):71–80. <https://doi.org/10.1002/cncr.30312>.

10. Gatta G, Guzzo M, Locati LD, McGurk M, Prott FJ. Major and minor salivary gland tumours. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Aug; 152:102959. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102959.
11. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;74(2):134–48. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.10.004>.
12. Cancer Statistics Review, 1975–2014 – SEER Statistics. SEER. [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/).
13. Hammond SE, Samuels S, Thaller S. Filling in the Details: A Review of Lipofilling of Radiated Tissues in the Head and Neck. *J Craniofac Surg* 2019;30: 667–671.
14. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:4029–4036
15. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancer (Version 1.2021). Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf). Accessed November 9, 2020
16. Pignon JP, le Maitre A, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2 suppl): S112–S114.
17. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Cooper J, Vuong T, Forastiere AA, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310–1317
18. 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; 355:949-55
19. Urken ML, Buchbinder D, Weinberg H, Vickery C, Sheiner A, Parker R, et al. Functional evaluation following microvascular oromandibular reconstruction of the oral cancer patient: a comparative study of reconstructed and nonreconstructed patients. 1991; 125:935–50. <https://doi.org/10.1288/00005537-199109000-00004>.
20. Griffin NL, Grago J, Almadori A, Kalavrezos N, Butler PE. Evaluation of the efficacy

- of lipotransfer to manage radiation-induced fibrosis and volume defects in head and neck oncology. *Head Neck*. 2019 Oct;41(10):3647-3655. doi: 10.1002/hed.25888.
21. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1141–1164.
  22. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, Bensadoun RJ, Dummer R, Giralt J, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008; 19: 142–149
  23. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer— surgery. *Oral Oncol*. 2009;45: 394-401.
  24. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104: 1129-1137.
  25. Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician*. 2010; 82:381-388.
  26. Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol* 2017; 56:909–914
  27. Hymes, S. R., Strom, E. A., Fife, C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:28-46.
  28. Garza RM, Paik KJ, Chung MT, Dusher D, Gurtner AC, Longaker MT, et al. Studies in fat grafting: Part III. Fat grafting irradiated tissue-improved skin quality and decreased fat graft retention. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(2):249-257
  29. Flacco J, Chung N, Blackshear CP, Irizarry D, Momeni A, Lee GK, et al. Deferoxamine preconditioning of irradiated tissue improves perfusion and fat graft retention. *Plast Reconstr Surg* 2018; 141:655–665
  30. Bentzen, S. M. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer* 2006;6: 702-713
  31. Phulpin B, Gangloff P, Tran N, Bravetti P, Merlin J-L, Dolivet G. Rehabilitation of irradiated head and neck tissues by autologous fat transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123:1187–1197

32. Fajaro LF. Basic mechanisms and general morphology of radiation injury. *Semin Roentgenol.* 1993; 4:297-302.
33. Vujaskovic Z, Anscher MS, Feng QF, Rabbani ZN, Samulski TS, Dewhirst MW, et al. Radiation-induced hypoxia may perpetuate late normal tissue injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50:851-855.
34. Conde-Green A, Baptista LS, Gontijo de Amorin NF, Duarte de Oliveira E, Ribeiro Da Silva K, Gouveia C, et al. Effects of Centrifugation on Cell Composition and Viability of Aspirated Adipose Tissue Processed for Transplantation. *Aesthetic Surgery Journal.* Mar 2010;30(2):249-255.
35. Streit L. A comprehensive In Vitro Comparison of Preparation Techniques for Fat Grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Mar;139(3):670e-682e. doi: 10.1097/PRS.0000000000003124.
36. Zeltzer AA, Tonnard PL, Verpaele AM. Sharp-needle intradermal fat grafting (SNIF). *Aesthet Surg J.* Jul 2012;32(5):554-561.
37. Mestak O, Sukop A, Hsueh YS, Molitor M, Mestak J, Matejovska J, et al. Centrifugation versus PureGraft for fatgrafting to the breast after breast-conserving therapy. *World Journal of Surgical Oncology.* 2014;12(1
38. Mazzola RF, Mazzola IC. History of fat grafting: from ram fat to stem cells. *Clin Plast Surg.* 2015 Apr;42(2):147-53. doi: 10.1016/j.cps.2014.12.002.
39. Neuber F. Fettransplantation. *Chir Kongr Verhandl Dsch Gesellch Chir.* 1893; 22:66.
40. Bellini E, Grieco MP, Raposio E. The science behind autologous fat grafting. *Ann Med Surg (Lond).* 2017 Nov 10;24:65-73. doi: 10.1016/j.amsu.2017.11.001.
41. Mojallal A, Foyatier JL. Historical review of the use of adipose tissue transfer in plastic and reconstructive surgery. *Ann Chir Plast Esthet.* 2004; 49:419–425.
42. Bartlett W. An anatomic substitute for the female breast. *Am Surg.* 1917; 66:208Y211.
43. Guijarro-Martínez R, Miragall Alba L, Marqués Mateo M, Puche Torres M, Pascual Gil JV. Autologous fat transfer to the cranio-maxillofacial region: updates and controversies. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011 Jul;39(5):359-63. doi: 10.1016/j.jcms.2010.07.004.

44. Illouz YG, de Villiers YT. *Body Sculpturing by Lipoplasty*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1989:120-126.
45. Fournier PF, Otteni FM. Lipodissection in body sculpturing: the dry procedure. *Plast Reconstr Surg*. 1983; 72:598-609
46. Coleman SR. Facial recontouring with lipostructure. *Clin Plast Surg* 1997; 24:347–367.
47. Coleman SR. Structural fat grafting. *Aesthet Surg J*. 1998; 18:386, 388
48. Coleman SR. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg*. 2001; 28:111-119.
49. Coleman SR. Hand rejuvenation with structural fat grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 110:1731-1744. discussion 45-7
50. Coleman SR. Structural fat grafting: More than a permanent filler. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Sep 1 2006;118(3):108S-120S.
51. Ross RJ, Shayan R, Mutimer KL, Ashton MW. Autologous fat grafting. Current state of the art and critical review. *Ann Plast Surg*. 2014 Sep;73(3):352-7. doi: 10.1097/SAP.0b013e31827aeb51.
52. Del Papa N, Caviggioli F, Sambataro D, Zaccara E, Vinci V, Di Luca G, et al. Autologous fat grafting in the treatment of fibrotic perioral changes in patients with systemic sclerosis. *Cell Transplant*. 2015; 24:63-72.
53. Stern EP, Denton CP. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41:367-382.
54. Klinger M, Caviggioli F, Klinger FM, Giannasi S, Bandi V, Banzatti B, et al. Autologous fat graft in scar treatment. *J Craniofac Surg*. 2013; 24:1610-1615.
55. Gentile P, De Angelis B, Pasin M, Cervelli G, Curcio CB, Floris M, et al. Adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical evaluation for cell-based therapies in patients with scars on the face. *J Craniofac Surg*. 2014; 25:267-272.
56. Rigotti G, Marchi A, Galiè M, Baroni G, Benati D, Krampera M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: A healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast. Reconstr. Surg*. 2007;119(5):1409-1422.

57. Khouri RK, Smit JM, Cardoso E, Pallua N, Lantieri L, Mathijssen IMJ, et al. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling: a regenerative alternative to flap reconstruction? *Plast Reconstr Surg* 2013; 132:1280–90.
58. Kakagia D, Pallua N. Autologous fat grafting: In Search of the Optimal Technique. *Surg Innov*. 2014 Jun;21(3):327-36. doi: 10.1177/1553350613518846.
59. Tholpady S, Llull R, Ogle R, Rubin JP, Futrell JW, Katz AJ. Adipose tissue: stem cells and beyond. *Clin Plast Surg* 2006; 33:55e62
60. Hsu VM, Stransky CA, Bucky LP, Percec I. Fat grafting's past, present, and future: why adipose tissue is emerging as a critical link to the advancement of regenerative medicine. *Aesthet Surg J* 2012;32: 892–899
61. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, et al. Multilineage cells from adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7:211–228
62. Fruhbeck G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods Mol Biol* 2008; 456:1e22.
63. von Heimburg D, Hemmrich K, Haydarlioglu S, Staiger H, Pallua N. Comparison of viable cell yield from excised versus aspirated adipose tissue. *Cells Tissues Organs (Print)*. 2004; 178:87Y92.
64. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37: 753Y768.
65. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2007; 100:1249-1260.
66. Kumar R, Griffin M, Adigbli G, Kalavrezos N, Butler PE. Lipotransfer for radiation-induced skin fibrosis. *Br J Surg*. 2016; 103:950-961.
67. Gilsanz C, Aller MA, Fuentes-Julian S, Prieto I, Blázquez-Martinez A, Argudo S, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells slow disease progression of acute-on-chronic liver failure. *Biomed Pharmacother*. 2017; 91:776-787.
68. Dellis A, Papatsoris A. Stem cell therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17:407-413.

69. Reddy M, Fonseca L, Gowda S, Chougule B, Hari A, Totey S. Human adipose-derived Mesenchymal stem cells attenuate early stage of Bleomycin induced pulmonary fibrosis: comparison with Pirfenidone. *Int J Stem Cells*. 2016; 9:192-206.
70. Gupta MK, Ajay AK. Fat on sale: role of adipose-derived stem cells as anti-fibrosis agent in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*. 2015; 6:233.
71. Gimble JM, Guilak F, Bunnell BA. Clinical and preclinical translation of cell-based therapies using adipose tissue-derived cells. *Stem Cell Res Ther* (2010) 1(2):19. doi:10.1186/scrt19.
72. Nishimura T, Hashimoto H, Nakanishi I, Furukawa M. Microvascular angiogenesis and apoptosis in the survival of free fat grafts. *Laryngoscope* (2000) 110(8):1333–8. doi:10.1097/00005537-200008000-00021
73. Eto H, Kato H, Suga H, Aoi N, Doi K, Kuno S, et al. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129:1081–1092.
74. Kato H, Mineda K, Eto H, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, et al. Degeneration, regeneration, and cicatrization after fat grafting: dynamic total tissue remodeling during the first 3 months. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(3):303e-313e.
75. Bosset S, Barré P, Chalon A, Kirfurst R, Bonte F, Andre P, et al. Skin aging: Clinical and histopathologic study of permanent and reducible wrinkles. *Eur J Dermatol*. 2007; 12:247–252.
76. Kim JH, Jung M, Kim YM, Choi EH. Adipose-derived stem cells as a new therapeutic modality for ageing skin. *Exp Dermatol*. 2011; 20:383–387.
77. Meruane MA, Rojas M, Marcelain K. The use of adipose tissue-derived stem cells within a dermal substitute improves skin regeneration by increasing neoangiogenesis and collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 130:53–63.
78. Lu F, Li J, Gao J, Ogawa R, Ou C, Yang B, et al. Improvement of the survival of human autologous fat transplantation by using VEGF-transfected adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124:1437Y1446

79. Allen RJ Jr, Canizares O, Scharf CL, Paek GK, Nguyen PD, Thanik V, et al. Spinning into control: centrifugation creates an optimal density for fat grafting. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124:35Y36
80. Pu LL, Coleman SR, Cui X, Ferguson REH, Vasconez HC. Autologous fat grafts harvested and refined by the Coleman technique: a comparative study. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 122:932Y937
81. Klein JA. Tumescent technique for local anesthesia improves safety in large-volume liposuction. *Plast Reconstr Surg*. 1993; 92:1085-1100.
82. Keck M, Zeyda M, Gollinger K, Burjak S, Kamolz L-P, Frey M, et al. Local anesthetics have a major impact on viability of preadipocytes and their differentiation into adipocytes. *Plast Reconstr Surg*. Nov 2010;126(5):1500-1505.
83. Agostini T, Lazzeri D, Pini A, Marino G, Quattrini AL, Bani D, et al. Wet and dry techniques for structural fat graft harvesting: histomorphometric and cell viability assessments of lipoaspirated samples. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130:331eY339e.
84. Moore JH, Kolaczynski JW, Morales LM, Conside RV, Pietrzkowski Z, Noto PF, et al. Viability of fat obtained by syringe suction lipectomy: effects of local anesthesia with lidocaine. *Aesthetic Plast Surg*. 1995;19:335Y339.
85. Smith P, Adams WP Jr, Lipschitz AH, Chau B, Sorokin E, Rohrich RJ, Brown SA. Autologous human fat grafting: effect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117:1836–1844
86. Keck M, Kober J, Riedl O, Kitzinger HB, Wolf S, Stulnig T, et al. Power assisted liposuction to obtain adipose-derived stem cells: impact on viability and differentiation to adipocytes in comparison to manual aspiration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. Jan 2014;67(1): e1-8.
87. Lee JH, Kirkham JC, McCormack MC, Nicholls AM, Randolph MA, Austen WG, Jr. The Effect of Pressure and Shear on Autologous Fat Grafting. *Plastic and Reconstructive Surgery*. May 2013;131(5):1125-1136.

88. Ferguson REH, Cui X, Fink BF, Vasconez HC, Pu LLQ. The viability of autologous fat grafts harvested with the LipiVage system: a comparative study. *Ann Plast Surg.* 2008; 60:594Y597
89. Bucky LP, Mottura AA, Codner MA. *Aesthetic Breast Surgery. Techniques in Aesthetic Plastic Surgery Series.* Philadelphia, PA: Saunders Ltd, 2009:9
90. Fagrell D, Enestrom S, Berggren A, Kniola B. Fat cylinder transplantation: an experimental comparative study of three different kinds of fat transplants. *Plast Reconstr Surg.* 1996; 98:90.
91. Qin W, Xu Y, Liu X, Xu S. Experimental and primary clinical research of core fat graft. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2012; 26:576-582.
92. Wetterau M, Szpalski C, Hazen A, Warren SM. Autologous fat grafting and facial reconstruction. *J Craniofac Surg.* 2012 Jan;23(1):315-8. doi: 10.1097/SCS.0b013e318241e1de.
93. Kirkham JC, Lee JH, Medina MA III, McCormack MC, Randolph MA, Austen WG Jr. The impact of liposuction cannula size on adipocyte viability. *Ann Plast Surg.* 2012;69(4):479-481.
94. Tambasco D, Arena V, Finocchi V, Grussu F, Cervelli D. The impact of liposuction cannula size on adipocyte viability. *Ann Plast Surg.* 2014;73(2):249-251.
95. Kirkham JC, Lee JH, Austen WG. Fat graft survival: physics matters: invited commentary to "The impact of liposuction cannula size on adipocyte viability". *Ann Plast Surg.* 2014;73(3):359.
96. Erdim M, Tezel E, Numanoglu A, Sav A. The effects of the size of liposuction cannula on adipocyte survival and the optimum temperature for fat graft storage: an experimental study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62:1210-1214.
97. Rubin A, Hoefflin SM. Fat purification: survival of the fit-test. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 109:1463-1464.
98. Kaufman MR, Bradley JP, Dickinson B, Heller JB, Wasson K, O'Hara C, et al. Autologous fat transfer consensus survey: trends in techniques for harvest, preparation, and application, and perception of short- and long-term results. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 119:323-331.

99. Rennekampff HO, Reimers K, Gabka CJ, German G, Knoblock K, Machens HG, et al. Current perspective and limitations of autologous fat transplantation. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2010;42:137-142.
100. Kurita M, Matsumoto D, Shigeura T, Sato K, Gonda KG, Harii K, et al. Influences of centrifugation on cells and tissues in liposuction aspirates: Optimized centrifugation for lipotransfer and cell isolation. 2008;121(3):1033-1041.
101. Conde-Green A, Gontijo de Amorim NF, Pitanguy I. Influence of decantation, washing and centrifugation on adipocyte and mesenchymal stem cell content of aspirated adipose tissue: A comparative study. *Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery.* Aug 2010;63(8):1375-1381.
102. Fisher C, Grahovac TL, Schafer ME, Shippert RD, Marra KGRubin JP. Comparison of harvest and processing techniques for fat grafting and adipose stem cell isolation. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(2):351-361
103. Salinas HM, Broelsch GF, Fernandes JR, McCormack MC, Meppelink AM, Randolph MA, et al. Comparative analysis of processing methods in fat grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(4):675-683.
104. Zhu M, Cohen SR, Hicok KC, Shanahan RK, Strem BM, Yu JC, et al. Comparison of three different fat graft preparation methods: gravity separation, centrifugation, and simultaneous washing with filtration in a closed system. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(4):873-880.
105. Rose JG Jr, Lucarelli MJ, Lemke BN, Dortzback RK, Boxrud CA, Obagi S, et al. Histologic comparison of autologous fat processing methods. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006; 22:195-200.
106. Rohrich RJ, Sorokin ES, Brown SA. In search of improved fat transfer viability: a quantitative analysis of the role of centrifugation and harvest site. *Plast Reconstr Surg* 2004. 113:391-395.
107. Gupta R, Brace M, Taylor SM, Bezuhly M, Hong P. In search of the optimal processing technique for fat grafting. *J Craniofac Surg.* 2015;26(1):94-99.

108. Nguyen PS, Desouches C, Gay AM, Hautier A, Magalon G. Development of micro-injection as an innovative autologous fat graft technique: the use of adipose tissue as dermal filler. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65:1692-1699.
109. Simonacci F, Bertozzi N, Grieco M.P, Grignafini E, Raposi E. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Ann. Med. Surg*. 2017, 20, 49–60.
110. Strem BM, Hedrick MH. The growing importance of fat in regenerative medicine. *Trends Biotechnol* 2005; 23:64
111. Kolle S-FT, Fischer-Nielsen A, Mathiasen AB, Elberg JJ, Oliveri RSO, GLOvinski PV, et al. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 382:1113-1120.
112. Griffin M, Kalaskar DM, Butler PE, Seifalian AM. The use of adipose stem cells in cranial facial surgery. *Stem Cell Rev*. 2014;10: 671-685.
113. Romanov YA, Darevskaya AN, Merzlikina NV, Buravkova LB. Mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue: isolation, characterization, and differentiation potentialities. *Bull Exp Biol Med* 2005; 140:138–143
114. Paik KJ, Zielins ER, Atashroo DA, Maan, ZN, Duscher D, Luan A, et al. Studies in Fat Grafting: Part V. Cell-Assisted Lipotransfer to Enhance Fat Graft Retention Is Dose Dependent. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(1):67-75.
115. Zielins ER, Brett EA, Longaker MT, Wan DC. Autologous Fat Grafting: The Science Behind the Surgery. *Aesthet Surg J*. 2016 Apr;36(4):488-96. doi: 10.1093/asj/sjw004.
116. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clasuss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 2004; 109:1292.

117. Philips BJ, Grahovac TL, Valentin JE, Chung CW, Bliley JM, Pfeifer ME, et al. Prevalence of endogenous CD34+ adipose stem cells predicts human fat graft retention in a xenograft model. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(4):845-858.
118. Matsumoto D, Sato K, Gonda K, Takaki Y, Shigeura T, Sato T, Aiba-Kojima E, Iizuka F, Inoue K, Suga H, Yoshimura K. Cell-assisted lipotransfer: supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Eng*. 2006 Dec;12(12):3375-82. doi: 10.1089/ten.2006.12.3375.
119. Gutiérrez Santamaria J, Masià Gridilla J, Pamiás Romero-J, Giralt López-de-Sagredo J, Bescos Atin S. Fat grafting is a feasible technique for the sequelae of head and neck cancer treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2017 Jan;45(1):93-98. doi: 10.1016/j.jcms.2016.10.019.
120. Luan A, Duscher D, Whittam AJ, Paik KJ, Zielins E, Brett EA, Arashroo DA, et al. Cell-assisted lipotransfer improves volume retention in irradiated recipient sites and rescues radiation-induced skin changes. *Stem Cells* 2016; 34:668–673.
121. Bashir A, Bashir MM, Sohail M, Choudhery MS. Adipose Tissue Grafting Improves Contour Deformities Related Hyperpigmentation of Face. *J Craniofac Surg*. Jul-Aug 2020;31(5): 1228-1231. doi: 10.1097/SCS.00000000000006377.
122. Caviggioli F, Maione L, Forcellini D, Klinger F, Klinger M. Autologous fat graft in postmastectomy pain syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128:349–352.
123. Maione L, Vinci V, Caviggioli F, Klinger F, Benzatti B, Catania B, et al. Autologous fat graft in postmastectomy pain syndrome following breast conservative surgery and radiotherapy. *Aesthetic Plast Surg*. 2014; 38:528–532.
124. Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Strutz J, Gassner, HG. Wound healing after radiation therapy: review of the literature. *Radiat Oncol* 2012; 7:162
125. Mazzola RF, Cantarella G, Torretta S, Sbarbati A, Lazzari L, Pignataro L. Autologous fat injection to face and neck/ from soft tissue augmentation to regenerative medicine. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011 Apr;31(2):59-69.
126. Diepenbrock RM, Green JM 3rd. Autologous Fat Transfer for Maxillofacial Reconstruction. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018 Mar;26(1):59-68. doi: 10.1016/j.cxom.2017.11.002.

127. Klinger M, Marazzi M, Vigo D, Torre M. Fat injection for cases of severe burn outcomes: a new perspective of scar remodeling and reduction. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32:465Y469.
128. Cooper JS, Lee BT. Treatment of facial scarring: lasers, filler, and nonoperative techniques. *Facial Plast Surg* 2009; 25:311Y315
129. Crawford JL, Hubbard BA, Colbert SH, Puckett CL. Fine tuning lipoaspirate viability for fat grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126:1342-1348
130. Yoon SS, Chang D, Chung KC. Acute fatal stroke immediately following autologous fat injection into the face. *Neurology* 2003; 61(8):1151e2.
131. Obagi S, Willis C. Autologous Fat Augmentation of the Face. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018 Mar;26(1):41-50. doi: 10.1016/j.cxom.2017.10.004.
132. Krastev TK, Beugels J, Hommes J, Piatkowski A, Mathijssen I, van der Hulst R. Efficacy and safety of autologous fat transfer in facial reconstructive surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Facial Plast Surg* 2018;20:351–360
133. Zhang Y, Daquinag AC, Amaya-Manzanares F, Sirin O, Tseng C, Kolonin MG. Stromal progenitor cells from endogenous adipose tissue contribute to pericytes and adipocytes that populate the tumour microenvironment. *Cancer Res* (2012) 72(20):5198–208. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-0294
134. Manabe Y, Toda S, Miyazaki K and Sugihara h: Mature adipocytes, but not preadipocytes, promote the growth of breast carcinoma cells in collagen gel matrix culture through cancer- stromal cell interactions. *J pathol* 201: 221-228, 2003.
135. Petit JY, Lohsiriwat V, Clough KB, Sarfati I, Ihrai T, Rietjens M, Veronesi P, Rossetto F, Scevola A and Delay E: The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: A multicenter study - Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *plast Reconstr Surg* 128: 341-346, 2011

136. Chiu YJ, Yang JS, Hsu HS, Tsai CH, Ma H. Adipose-derived stem cell conditioned medium attenuates cisplatin-triggered apoptosis in tongue squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2018 Feb;39(2):651-658. doi: 10.3892/or.2017.6126.
137. Karmali RJ, Hanson SE, Nguyen AT, Skoracki RJ, Hanasono MM. Outcomes following Autologous Fat Grafting for Oncologic Head and Neck Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2018 Sep;142(3):771-780. doi: 10.1097/PRS.0000000000004686.
138. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: ve-year experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-196.
139. Drochioi CI, Sulea D, Timofte D, Mocanu V, Popescu E, Costan VV. Autologous Fat Grafting for Craniofacial Reconstruction in Oncologic Patients. *Medicina (Kaunas).* 2019 Sep 29;55(10):655. doi: 10.3390/medicina55100655.
140. Ducic, Y.; Pontius, A.T.; Smith, J.E. Lipotransfer as an Adjunct in Head and Neck Reconstruction. *Laryngoscope* 2003, 113, 1600–1604.
141. Navach V, Calabrese LS, Zurlo V, Alterio D, Funicelli L, Giugliano G: Functional base of tongue fat injection in a patient with severe postradiation dysphagia. *Dysphagia* 26: 196e199, 2001
142. Vitagliano T, Curto LS, Greto Ciriaco A, Gareri P, Ribuffo D, Greco M. Two-Thirds Lip Defects: A New Combined Reconstructive Technique for Patients with Epithelial Cancer. *J. Craniofac. Surg.* 2016, 27, 1995–2000
143. Wan D, Lim AT, Longaker MT. Craniofacial Autologous Fat Transfer. *J Craniofac Surg.* 2009 Mar;20(2):273-4. doi: 10.1097/SCS.0b013e31819921d3.
144. Horl HW, Feller AM, Biemer E. Technique for liposuction fat reimplantation and long-term volume evaluation by magnetic resonance imaging. *Ann Plast Surg* 1991; 26:248-258.
145. Rieck B, Schlaak S: Measurement in vivo of the survival rate in autologous adipocyte transplantation. *Plast Reconstr Surg* 111: 2315e2323, 2003.
146. Meier JD, Glasgold RA, Glasgold MJ: Autologous fat grafting: long-term evidence of its efficacy in midfacial rejuvenation. *Arch Facial Plast Surg* 11: 24e28, 2009

147. Kang L, Kou Z, Zhang Y, Gao S: Induced pluripotent stem cells (iPSCs)-a new era of reprogramming. *J Genet Genomics* 37: 415e421, 2010
148. Fontdevila J, Guisantes V, Martínez E, Prades E, Berenguer J: Double-blind clinical trial to compare autologous fat grafts versus autologous fat grafts with PDGF: no effect of PDGF. *Plast Reconstr Surg* 134(2): 219e229, 2014
149. Agha RA, Fowler AJ, Herlin C, Goodacre TE, Orgill DP: Use of autologous fat grafting for breast reconstruction: a systematic review with meta-analysis of oncological outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 68(2): 143e161, 2015

## ANEXOS

### Anexo I: Consentimiento informado para documentación gráfica.



**Vall  
d'Hebron**  
Barcelona Hospital Campus

Servici de Cirurgia Oral i Maxil·lar  
Hospital General Universitari Vall d'Hebron  
Pg. Vall d'Hebron 119, 120 | 08033 Barcelona  
T. 902 881 000 - Ext. 000  
circoo@vuhbrn.cat

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DOCUMENTACIÓN GRÁFICA Y PUBLICACIONES

Para satisfacción de los DERECHOS DEL PACIENTE, como instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad en relación con la Ley Orgánica 1/1982. Yo, D/Dña. \_\_\_\_\_  
como paciente o (D/Dña como su representante), \_\_\_\_\_  
en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente, DECLARO que he sido debidamente INFORMADO/A, por el Dr. \_\_\_\_\_ que, debido al interés científico que puede tener cierta patología, suelen publicarse en determinados medios imágenes o datos de algunos pacientes, individualmente o en el contexto de un estudio de un grupo, guardando siempre el adecuado anonimato (emplazo de iniciales para el nombre, difuminación de los ojos en las imágenes faciales u otros procedimientos que impidan la identificación). Estas publicaciones siempre tendrán un objetivo exclusivamente científico y destinada a círculos profesionales sanitarios. Nunca se utilizarán con fines de publicidad comercial.

Estoy satisfecho/a con la información que se me ha proporcionado y, por ello, DOY MI CONSENTIMIENTO para que se obtengan imágenes u otra documentación gráfica relativa a la patología de interés.

Este consentimiento puede ser revocado por mí sin necesidad de justificación alguna, en cualquier momento antes de realizar el procedimiento.

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Y, para que así conste, firmo el presente original después de leído, por duplicado, cuya copia se me proporciona. En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firma del paciente (o su representante legal en caso de incapacidad)	Firma del médico.
D.N.I. _____	5º de colegiado _____



**Vall  
d'Hebron**  
Barcelona Hospital Campus



## ANEXO II. CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN EN RELACIÓN AL PROCEDIMIENTO Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO MEDIANTE INFILTRACIÓN CON GRASA AUTÓLOGA.

El cuestionario sirve para evaluar si el procedimiento le ha sido de utilidad. Se comparará el momento antes de realizarse la infiltración de grasa respecto un año después del mismo.

Puntúe del 1 al 4, siendo 1= Nada; 2= Poco; 3= Bastante; 4= Mucho

### ESTÉTICA:

1. ¿ Le preocupa su aspecto físico? (P1)
2. ¿Ha notado alteraciones en su aspecto físico? (P2)
3. ¿Ha empeorado su aspecto físico tras el tratamiento recibido? (P3)
4. Puntúe del 1 al 10 (siendo 1 el mínimo y 10 el máximo) la mejoría en su aspecto físico tras el tratamiento recibido: (P4)

### SATISFACCIÓN GLOBAL:

1. ¿Cuál es el grado de satisfacción con el tratamiento recibido? (P5)
2. ¿ Ha cumplido el tratamiento con las expectativas que tenía? (P6)
3. En caso de que le pidieran consejo, ¿recomendaría a otro paciente en su misma situación realizarse este tratamiento? (P7)

### Anexo III. Hoja de recogida de datos

ANEXO III. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL PACIENTE SOMETIDO A INFILTRACIÓN GRASA (ENRIQUECIDA O NO) PARA LAS SECUÉLAS DE DEFECTOS FACIALES SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

--

#### A. PRIMERA VISITA EN CONSULTAS EXTERNAS.

PESO	
TALLA	
IMC	
ANTECEDENTES	
PATOLÓGICOS	
MEDICACIÓN HABITUAL	
HISTOLOGÍA TUMORAL	
LOCALIZACIÓN	
TRATAMIENTO RECIBIDO	
RECONSTRUCCIÓN	
FECHA FIN TRATAMIENTO	
DOSES DE RADIODERAPIA	
FALTA DE QUIMOTERAPIA	
SECUÉLA PREDOMINANTE	
REGIÓN DONANTE DE GRASA	

#### B. CIRUGÍA

FECHA DE INTERVENCIÓN	
DURACIÓN DE LA CIRUGÍA	
REGIÓN/ES INFILTRADA/S	
VOLUMEN DE GRASA ASPIRADA	
VOLUMEN DE GRASA PURIFICADA	
VOLUMEN DE GRASA INFILTRADA	
COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS	



Pg. Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona  
Tel. 93 489 38 91  
Fax 93 489 41 80  
ceic@vhtr.org

IC-177182

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON**

Doña Mireia Navarro, Secretaria del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

**CERTIFICA**

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 241 el pasado 26 de febrero de 2016 y evaluó el proyecto de investigación PR(ATR)57/2016 presentado con fecha 01/02/2016, titulado "Aplicación del injerto graso autólogo herramienta terapéutica en pacientes con secuelas del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello" que tiene como investigador principal al Dr. Jordi Maslá Gridilla del Servicio de Cirugía Maxilofacial de nuestro Centro.

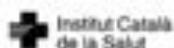
Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

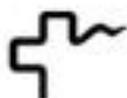
**DICTAMEN FAVORABLE**

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico  
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado  
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química



Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Universitat Autònoma de Barcelona



Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico  
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico  
Balasso, Valentina. Médico  
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga  
Latorre Arteche, Francisco. Médico  
De Torres Ramírez, Inés M. Médico  
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria  
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga  
Guardia Massó, Jaume. Médico  
Joshi Jubert, Nayana. Médico  
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho  
Iavecchia, María Luján. Médico Farmacólogo  
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo  
Sánchez Raya, Judith. Médico  
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería  
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital  
Vargas Blasco, Víctor. Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 21 de julio de 2016

**MIREIA NAVARRO  
SEBASTIAN**

Compte signat amb el servei de certificació digital de la  
Núcleu de Serveis d'Informàtica i Sistemes de Dades  
Núcleu de Serveis d'Informàtica i Sistemes de Dades

Sra. Mireia Navarro  
Secretaria CEIm

## Anexo V: Publicación estudio piloto año 2017

Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 45 (2017) 99–108

Contents lists available at ScienceDirect

**Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery**

journal homepage: [www.jcmfs.com](http://www.jcmfs.com)

**Fat grafting is a feasible technique for the sequelae of head and neck cancer treatment**

J. Gutiérrez Santamaría<sup>b</sup>, J. Masá Gridilla<sup>b,\*</sup>, J. Pamiás Romero<sup>b</sup>,  
J. Giral López-de-Sagredo<sup>c</sup>, M.S. Bescós Atín<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Head of Oral and Maxillofacial Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain  
<sup>b</sup> Oral and Maxillofacial Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain  
<sup>c</sup> Head of Radiation Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

**ARTICLE INFO**

**Article history:**  
Paper received 21 June 2016  
Accepted 26 October 2016  
Available online 1 November 2016

**Keywords:**  
Allogeneic tissue  
Sequelae  
Scar  
Head and neck cancer  
Oral cancer  
Quality of life

**ABSTRACT**

**Objective:** The fatty tissue regenerative properties have already been used to correct secondary scars (mastectomy, HIV lipodystrophy), resulting in improved elasticity and tissue quality. However there has been limited experience in treating the sequelae of head and neck cancer treatment using fat tissue grafting. The objective of this study was to perform a preliminary evaluation of the injection of autologous fat (IAF) technique, for the sequelae treatment in head and neck cancer patients.

**Patients and methods:** We performed a prospective preliminary study to confirm the viability of the IAF in 12 patients previously treated with surgery and radiotherapy in our hospital.

**Results:** Clinically, the fat grafts provided aesthetic and functional improvement in 83% and 92% of patients, respectively, according to the scoring system. No complications were found during surgery and all the patients were discharged the same day.

**Conclusion:** We suggest that the IAF could be a viable alternative to more invasive surgical procedures in the head and neck region, in order to obtain both functional and aesthetic improvement.

© 2016 European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

**1. Introduction**

In recent years, the treatment of head and neck cancer, primarily squamous cell carcinoma of the oral cavity, has benefited from significant advances in our understanding of the natural course of the disease, as well as of prognostic factors, diagnostic techniques, therapy combinations (including chemotherapy, radiotherapy and surgery) and advances in reconstructive microsurgery techniques.

Despite these advances, however, it is still a challenge to preserve and/or restore defects of form and function resulting from the treatment of advanced tumours. The need for a safety margin in tumour resection and radical radiotherapy can result in altered form and function that severely compromises patients' quality of life.

Quality of life after cancer treatment is of increasing interest now that overall survival has improved. Consequently, prevention and treatment of side effects are important objectives. Areas where the irradiated ischaemic vascular network is reduced are particularly delicate, creating a need for innovative surgical procedures.

Defects differ depending on the type of tumour and its location, and there are generally three types: contour defects and irregularities, asymmetries, and atrophic skin. These defects are generally caused by surgery and radiotherapy, and appear to be unavoidable, even in patients in whom microsurgical reconstruction has been performed. This type of lesion was previously described in a series of 11 patients by Phulpin et al. (2009) who showed that therapeutic irradiation doses (>50 Gy) could cause irreversible (subcutaneous) tissue damage. These authors performed tissue biopsies, revealing various characteristics of radiation-induced injury, such as (i) absence of fat and striated muscle directly under the skin; (ii) presence of fibrotic areas at the level of hypodermis lobules, which appeared dystrophic, with some sectors of adiponecrosis; and (iii) decreased density of the microvascular network, associated with altered blood vessel morphology. This reduction in the microvasculature may ultimately result in ischaemia. Consequently, secondary surgical correction of these ischaemic areas becomes

\* Corresponding author. Servicio de Cirugía Maxilofacial, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Pasadís de la Vall d'Hebron 119-125, 08035, Barcelona, Spain.  
E-mail address: [j.masagridilla@gmail.com](mailto:j.masagridilla@gmail.com) (J. Masá Gridilla).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmfs.2016.10.019>  
0990-5182/© 2016 European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

challenging, and difficult to achieve with conventional techniques such as flaps, grafts or microsurgical techniques. These techniques are expensive and may have unpredictable results due to tissue fibrosis. In addition, complications are common because these invasive procedures are carried out in patients who have already undergone several therapies.

Interest in the use of fat grafting has increased significantly worldwide in recent years, as a result of new techniques that are safer and more predictable. Fat grafting is now being used successfully in both reconstructive and cosmetic procedures. There are currently four new techniques that could make fat grafting safer and more effective.

First, concentration of mesenchymal stem cells, which not only offers an abundant and easily accessible source of adipose-derived adult mesenchymal stem cells (ADSCs), but can also be harvested using a minimally invasive procedure and processed for clinical applications. However, the equipment required for this technique is expensive and the surgery is longer (fat processing takes 2–3 h). Thus, while results so far are encouraging, more scientific evidence is required.

Second, PDGF (Platelet Derived Growth Factors) are suggested to benefit wound healing, prompting several studies to assess the effect of PDGF on facial autologous fat grafting. While there are many reports on the clinical application of platelet-rich plasma, most are anecdotal and few include controls, and there is little consensus on how the platelet-rich plasma should be prepared. *Fundevitis et al.* (2004) designed a randomized clinical trial to assess the real effect of PDGF and concluded that the adipocyte-derived stem cells present in adipose tissue are probably essential for the success of the technique. Moreover, they state that the addition of PDGF is not required. Not enriching facilitates the technique, shortens the surgical procedure, and reduces costs.

Third, platelet-rich fibrin allows addition of platelet growth factors to the syringe containing the fibrin, permitting simultaneous application of fibrin and growth factors during surgery. The scientific basis is similar to that for PDGF, i.e. to take advantage of growth factors released by platelets, the difference being that fibrin is used as a skeleton that allows the fat to be distributed in the desired surgical field. Further studies should be carried out, with longer follow-up periods and larger samples of patients, as well as performing several infiltrations in the same patient (re-infiltration).

Fourth, Nanofat Grafting (*Tonnard et al.*, 2013) involves fat injection using very thin needles that result in nanofat, in which no viable adipocytes are preserved, but adipose derived stem cells are still present, with equal proliferation and differentiation capacity. In fibrotic scars nanografting could be a good option for improving skin quality by taking advantage of the multipotency of stem cells.

The objective of this prospective study was to perform a preliminary evaluation of the duration of surgery, anaesthesia technique, duration of hospital admission, complications, and the functional and aesthetic results of the treatment.

## 2. Material and methods

### 2.1. Patients

Eligibility criteria to enter the study were: a history of oral cancer treated with surgery and radiotherapy with 3 years or more in complete remission; grade 3–4 aesthetic and/or functional score (Table 1); good health, as confirmed by a preoperative study and anaesthesiology assessment (ASA) and signed informed consent. Patients who had previously received fat infiltration therapy, or with insufficient fat tissue deposits were excluded.

**Table 1**  
Aesthetic and functional evaluation system.

Aesthetic evaluation score	
Score	Aesthetic defect
0	No aesthetic defect.
1	Slight aesthetic defect and/or loss of skin flexibility.
2	Moderate aesthetic defect and/or loss of skin flexibility.
3	Severe aesthetic defect and/or loss of skin flexibility.
4	Very severe aesthetic defect and/or loss of skin flexibility.
Functional evaluation score	
Score	Functional alteration
0	No functional problems.
1	Slight dysphonia, dysphagia, alteration in neck/head mobility, alteration in swallowing or chewing.
2	Moderate dysphonia, dysphagia, alteration in neck/head mobility, alteration in swallowing or chewing.
3	Severe dysphonia, dysphagia, alteration in neck/head mobility, alteration in swallowing or chewing.
4	Very severe dysphonia, dysphagia, alteration in neck/head mobility, alteration in swallowing or chewing.

From January 2014 to January 2015 twelve patients were included. Ten patients had been treated for squamous cell carcinoma of the oral cavity, one patient for oral dermatofibrosarcoma extended to zygomatic region and one patient for carcinoma of a minor salivary gland. 10 patients had undergone surgery and had received  $\geq 60$  Gy of external radiotherapy (70% with concurrent chemotherapy) and two patients only had undergone surgery with no complementary treatment. Primary tumour surgery consisted of segmentary mandibulectomy, neck dissection and fibula free-flap reconstruction. In one case, mandibulectomy and neck dissection were performed without reconstruction. In another case, we performed resection of the hard palate, and a forearm free-flap (Chinese flap) was used for reconstruction. By last a hemimandibulectomy and temporalis muscle pedicled flap reconstruction was performed for another patient.

### 2.2. Surgical procedures

Abdominal fat deposits were evaluated before surgery, and fat harvesting was performed under general anaesthesia. An infiltration of modified Klein solution (500 cc Ringer + 0.5 cc Adrenaline + 1% Lidocaine, 23 cm long x14G, BN-1423) was performed twenty minutes before liposuction. A liposuction cannula (ASP15, Byron, 15 cm long and 3 mm in diameter; or COL-KHU12, Mitmed, 20 cm long and 3 mm in diameter) connected to a 50 ml Luer-Loc syringe was inserted through the periumbilical area. Harvesting was performed by rapid back-and-forth movement under low negative digital pressure. Less than 100 ml of fat was aspirated from each patient, and was purified by centrifugation (3000 rpm for three minutes) to separate it into its components.

Injection at the host site was performed in a similar way to the liposuction technique described by Coleman (1995). Fat was injected (atraumatic cannula, 7–9 mm long, 16G, types I–III COL-10, Byron Medical, COL SP98) in several areas to create cross and superimposed plans. A blunt needle was inserted through a small incision (2 mm, made using a no. 11 blade). Fatty tissues were injected slowly, without overcorrection, using the liposowing concept. The fatty tissue was first injected into the deep subcutaneous tissue and then into the superficial subcutaneous tissue. The stab incision was closed using one 5-0 Ethilon suture. An abdominal bandage was applied for 48 h and substituted by an abdominal belt for the following week. Two grams of amoxicillin-clavulanic acid were administered intravenously on the day of surgery.

### 2.3. Evaluation

Functional and aesthetic alterations were evaluated post-operatively according to a scoring system [Phulpin et al., 2009]. The criteria for skin improvement were as follows: the appreciation of cutaneous suppleness and skin fold thickness, and the amplification of capillary pulse; the method of scoring displayed in Table 1 was carried out by the physicians. The functional assessment was carried out by a speech therapist (Table 1). Surgery results were considered very significant if the post-operative score was 2 or more points lower than the pre-operative score; significant if it was one point lower; and non-significant if the score did not change. All except one of the patients included in this study (patient number 4) had both functional and aesthetic defects.

### 3. Results

A summary of the patients' pre-operative clinical assessment is presented in Table 2. Patients were aged 50–63 years (mean 60 years) at the time of surgery, and were followed up for 12 months. All patients completed the follow-up period.

Surgery results are summarised in Table 3. The main regions where fat was infiltrated were: neck (surgical scar and radiotherapy fibrosis), mentalis region, perimandibular region (two patients with cutaneous fistulas), and tracheostomy scar. The injected volume ranged from 5 to 70 ml (average 24 ml). Surgery time ranged from 1 to 3 h (average 1.8 h). All patients were operated on under general anaesthesia.

Following surgery, we observed no complications at either the donor or host sites (one patient had transient abdominal pain). All patients were discharged on the day of surgery or the following day (range, 10 h–24 h; mean, 21 h).

The fat grafts provided aesthetic and functional improvement in 83% and 92% of patients, respectively (Fig. 1), 25% and 30% with very significant aesthetic and functional improvement (post-operative score 2 or more points lower than the pre-operative score). In one patient the score remained the same after surgery, and none of the patients had a higher score. We also observed 25–50% resorption of the engrafted fat in all patients, but we did not study objectively with an image test.

We observed changes in the quality of the irradiated skin at the neck, with an apparent improvement in blood supply, softness, and function. For example, injections were given in the cervical area in patients 1, 2, 5, 6, 8, 9, 11 and 12 resulting in a clear improvement in the mobility of the neck, despite the persistence of small fibrotic areas. Similarly, greater cutaneous suppleness resulted in improved mouth opening in patients 2, 6, 9 and 10.

In patient 3, we injected 45 ml of fat into the mandibular ramus area, filling the defect and improving the aesthetic appearance.

Patient 4 presented with an oronasal fistula that previous surgery had been unable to close. We were able to close it using a new surgical flap two months after performing the fat infiltration surgery.

In patient 10 (dermatofibrosarcoma) we injected the right yugalis mucosa, malar region, paranasal area and the mandible.

With the exception of patient 4, rehabilitation was aesthetic and functional in all cases, resulting in improved quality of life for all patients.

### 4. Discussion

The main objective of fat injection in these patients was to improve skin quality (elasticity, vascularisation). As in other studies, we achieved an improvement in the quality of irradiated skin following lipostructure, as well as other important functional improvements in phonation, and swallowing.

We and other authors [Phulpin et al., 2009; Mazzola, 2011] suggest that IAF could be a viable alternative to more invasive surgical procedures in the head and neck region, in order to obtain both functional and aesthetic improvement. The advantages of this approach include the fact that (i) it is a minimally invasive procedure for which a sufficient volume of fat can be readily obtained in most patients; (ii) there is extensive experience with the technique, as it has been used to correct aesthetic defects for more than a century [Coleman, 1995; Phulpin et al., 2009; Mazzola, 2011] as a volumetric correction reconstructive strategy; and (iii) it has many of the qualities of a perfect filler: it is biocompatible, and integrates without complications into the receiving area, as previously reported.

The Coleman fat injection technique overcomes resorption problems by using an atraumatic technique to obtain, purify and position the fat, which preserves the fragile structure of the fat cells and provides more predictable results [Mazzola, 2011]. Coleman developed the concept of "lipostructure", which consists of micro-injections of centrifuged fat from the lipoaspirate. These micro-injections leave spaces and maximise surface contact, allowing vascularization, nutrition and integration of the graft, resulting in significantly decreased graft resorption and more predictable results [Coleman, 1997].

In addition to its utility in treating aesthetic defects, IAF has recently attracted attention because of important biological properties that underlie its potential for regenerative medicine [Zuk et al., 2002; Rigetti et al., 2007; Coleman and Mazzola, 2009; Kang et al., 2010]. These studies support the idea that adipose

**Table 2**  
Summary of pre-operative clinical assessment.

Patient	Tumour/Location	Surgery	RT (Gy)	Aesthetic score (defect)	Functional score (defect)
1	SCC, Mandible	M + NO + FF	60	2 (CCF, SO, plate sclerotomisation)	2 (Neck mobility)
2	SCC, Mandible	M + NO + FF	60	4 (CCF, SO, cutaneous fistula)	4 (Neck mobility)
3	SCC, Mandible	M + NO	60	3 (CCF, SO)	2 (Chewing)
4	mG, Hard Palate	HPR + RP	60	0	3 (Deglutition + oro-nasal fistula)
5	SCC, Mandible	M + NO + FF	60	3 (CCF, SO)	3 (Neck mobility, chewing)
6	SCC, Mandible	M + NO + FF	60	2 (CCF)	2 (Neck mobility, chewing)
7	SCC, Mandible	M + NO + FF	60	2 (CCF)	2 (Neck mobility, chewing)
8	SCC, Mandible	M + NO + FF	60	3 (CCF, SO)	3 (Neck mobility, chewing)
9	SCC, Mandible	M + NO + FF	70	3 (CCF, SO)	3 (Neck mobility, chewing)
10	DFSP, Malar	Tumor	60	2 (NO)	3 (Chewing)
11	SCC, Mandible	M + NO + FF	70	3 (CCF, SO)	2 (Neck mobility, chewing)
12	SCC, Maxillary	SB + NO + TF	60	4 (CCF, SO)	4 (Neck mobility)

RT, radiotherapy; SCC, squamous cell carcinoma; mG, minor salivary gland; DFSP, dermatofibrosarcoma protuberans; M, mandibulectomy; SB, maxillectomy; NO, neck dissection; TF, Tibula flap; TM, Temporalis muscle flap; HPR, hard palate resection; RP, radial flap; CCF, cutaneous cervical fibrosis; SO, subcutaneous defect.

**Table 3**  
Post-operative results.

Patient	Injection	Volume	Length surgery (hours)	Anaesthesia	Hospitalization (Hours)	Complications	Aesthetic score	Functional score
1	Left mandible, mentalis, neck	10 ml	3 h	General	24 h	None	0	0 (Mobility)
2	Neck, mentalis, lip, mandible, tracheostomy	70 ml	2.5 h	General	24 h	None	1	2 (Mobility, swallowing)
3	Left hemifacial	30 ml	2 h	General	48 h	Donor site pain	1	1 (Mastication)
4	Palate	5 ml	1.5 h	General	12 h	None	0	0 (Swallowing, phonation)
5	Neck, mentalis, right mandible	25 ml	2 h	General	24 h	None	2	2 (Mobility)
6	Neck, mentalis, lip, left mandible	25 ml	2 h	General	10 h	None	0	0 (Mobility, swallowing, phonation)
7	Cheek, left mandible, tracheostomy	15 ml	2 h	General	12 h	None	1	1 (Mobility)
8	Neck, mentalis, lip, left mandible, tracheostomy	20 ml	3 h	General	12 h	None	3	3 (No improvement)
9	Neck, mentalis, right mandible	25 ml	1 h	General	12 h	None	2	2 (Mobility, chewing)
10	Malar, paranasal, right mandible	25 ml	1 h	General	12 h	None	1	2 (Esthesis, chewing)
11	Neck, mentalis, mandible	12 ml	1.5 h	General	12 h	None	2	1 (Mobility, swallowing)
12	Neck, Temporal fossa	25 ml	1 h	General	8 h	None	2	1 (Mobility)

Injection, Anatomical area of fat injection; Volume, total ml of fat injection; Anaesthesia, Type of anaesthesia used for the procedure; Hospitalization, total hours of hospitalization.

tissue enhances angiogenesis by secreting various multipotential stem cell growth factors. This could be critical for previously irradiated areas, which suffer irreversible tissue damage, decreased vascularisation, and altered blood vessel morphology, leading to tissue ischaemia. Fat grafting could promote increased vascularization and revitalization of the interstitial tissue. These regenerative properties have already been used to correct secondary scars and mastectomies, resulting in improved elasticity and tissue quality (Fontdevila et al., 2014; Agha et al., 2015).

There has been limited experience in treating the sequela of head and neck cancer treatment using fat tissue grafting (Navach et al., 2001; Mojallal and Foyatier, 2004; Coleman, 2006; Phulpin et al., 2009; Karmali et al., 2015). Nonetheless, these publications have indicated that this procedure is associated with a low rate of procedure-related complications and a high rate of mid-term postoperative benefit on aesthetic and functional parameters.

Surgeons have been attempting to successfully graft fat for over a century, and early attempts were very unpredictable. The classical

problem in fat grafting was the variability of results, particularly in terms of fat absorption rate (25–90% after six months) (Coleman, 1995; Mojallal and Foyatier, 2004; Rohrich et al., 2004; Coleman, 2006; Kaufman et al., 2007) and the subjectivity of the quantification methods. These efforts were characterised by the use of large amounts of injected fat to correct volume defects. However, this approach may result in accumulation of large volumes of fat, inducing necrosis in cells that are remote from sources of nutrition, compromising the final result.

There is limited evidence regarding the use of IAF in cases of head and neck cancer, including few published reports, a small number of patients, and a focus largely based on personal experience. These studies have used fat grafting at various sites: i) Mojallal and Foyatier (2004) described three cases of adipose cell grafting on host irradiated tissues and obtained good results, most notably an improvement in tissue trophicity; ii) Coleman (1997) described a 23-year-old man who underwent radical excision of a rhabdomyosarcoma of the masseter muscle followed by irradiation,

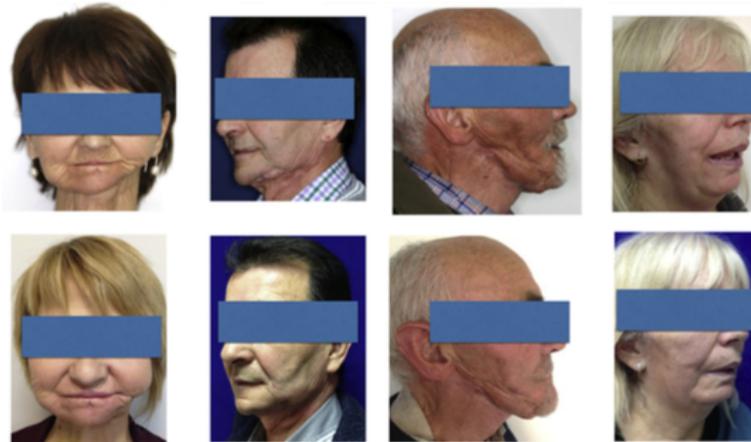


Fig. 1. The before (top) and after (bottom) photographs of four patients treated with autologous fat injection.

**Table 4**  
Comparison between series.

Author	N	Follow-Up (months)	Location	Volume (mL)	Patients inspected	Complication	Aesthetics	Function
Phulpin (2009)	11	2–48 (39.9 mean)	Neck Larynx Tongue & base Mentals Lips Temporals Soft palate	10–110 (62.2 mean)	6	None (some bruising)	8/8 to >9/8 5 Very significant 4 Significant 1 No improvement 1 Not evaluated	2/6 3 Very significant 4 Significant 3 No improvement 1 Not evaluated
Our series (2014)	12	12	Neck Mentals Lips Soft palate Trachea Mandible Cheek Hemifacial	5–70 (21.25 mean)	9	None (transient abdominal pain)	8/8 3 Very significant 7 Significant 1 No improvement 1 Not evaluated	5/9 4 Very significant 2 Significant 1 No improvement 0 Not evaluated

resulting in a significant increase in volume at seven months after treatment; iii) two groups (Navach et al., 2001; Rigotti et al., 2007) reported severe dysphagia after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma, treated with 5 ml infiltrations of fatty tissue at the base of the tongue; iv) Mazziola (2011) used IAF for vocal fold augmentation in the treatment of glottic incompetence, post-parotidectomy Frey syndrome, and velopharyngeal insufficiency.

The most similar published patient series to ours is that reported by Phulpin et al. (2009) in which the authors also observed functional and aesthetic improvement following fat graft surgery. The main difference with respect to our series is the follow-up period: these authors performed 2 years of follow-up compared to 12 months in our study. The authors concluded that engrafted fat tissue has a long-lasting effect, even in a post-irradiation environment (Table 4).

Using pluripotential stem cells in cancer patients remains controversial. We should be cautious and follow up these patients closely. However we support the use of IAF in these patients for two main reasons: i) as known, 90% of head and neck cancer recurrences appear in the two first years after diagnosis (Hassler et al., 2001; www.nccn.org (consulted on May 2016)); in our series every patient was in three year complete remission or more. ii) Cell differentiation lines are different. Squamous cell carcinoma, as deriving from epithelium, comes from ectodermic tissue. The adipose derived stem cells derive from mesenchymal tissue, and that dedifferentiation is not possible.

Several lines of evidence (Kaufman et al., 2007; Ito et al., 2012; Mishiko and Yoshimura, 2015) support the notion that adipose tissue enhances angiogenesis through secretion of growth factors and extracellular matrices. Human adipose tissue is an important source of multipotent stem cells, such as mesenchymal stem cells, probably the highest percentage of adult stem cells of any tissue in the body. The beneficial effects of these cells could be related to their pluripotency and their intrinsic ability to secrete growth factors, particularly angiogenic and antiapoptotic factors.

Several reports suggest that re-infiltration 6–9 months after the first injection improves results (Coleman, 1995; Coleman, 1997, 2006; Zuk et al., 2002; Ito et al., 2012; Mishiko and Yoshimura, 2015). We can define the fat as a “place-keeper” that helps to maintain the skin’s elasticity and vascularization. During the first procedure it is very uncommon to find different layers within these irradiated tissues. This is the reason we think it is not necessary to inject more than a thin line of fatty tissue in a liposowing fashion per layer. Since these defects are substantial, we have begun to perform reinjections at 9 months after the initial injection in all patients, in which we will attempt to inject larger volumes.

## 5. Conclusion

Our results support the idea that fat infiltration therapy is suitable and can improve the quality of life of these patients. We observed benefits in mobility, aesthetic outcome, and skin quality. Since this is a preliminary study, longer follow-up periods are required to evaluate stability. The re-infiltration technique should be evaluated as a gold standard in patients with poorly vascularized host sites.

## Conflicts of interest statement

We wish to confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication and there has been no significant financial support for this work that could have influenced its outcome.

We confirm that the manuscript has been read and approved by all named authors and that there are no other persons who satisfied the criteria for authorship but are not listed. We further confirm that the order of authors listed in the manuscript has been approved by all of us.

We confirm that we have given due consideration to the protection of intellectual property associated with this work and that there are no impediments to publication, including the timing of publication, with respect to intellectual property. In so doing we confirm that we have followed the regulations of our institutions concerning intellectual property.

We further confirm that any aspect of the work covered in this manuscript that has involved either experimental animals or human patients has been conducted with the ethical approval of all relevant bodies and that such approvals are acknowledged within the manuscript.

## Acknowledgements

We want to thank Dr Gavin Lucas, who provided language help during the writing of this manuscript.

## References

- Agha RA, Fowler AJ, Herli C, Goodacre TL, Orgill DP: Use of autologous fat grafting for breast reconstruction: a systematic review with meta-analysis of oncological outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 66(2): 143–161, 2013
- Coleman S: Long-term survival of fat transplants: corrected demonstration. *Aesthetic Plast Surg* 19: 421–425, 1995
- Coleman S: Facial recontouring with lipotransfer. *Clin Plast Surg* 24: 347–362, 1997
- Coleman SR: Structural fat grafting: more than a permanent. *Ellin Plast Reconstr Surg* 113(3): 1395–1320, 2006

- Coleman SB, Mazzella RF, Jr. Fat injection: from filling to regeneration. St. Louis: Quality Medical Publishing; 2009.
- Ito H, Kato H, Suga H, Aoi N, Doi K, Kuno S, et al. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plast Reconstr Surg* 129: 1091–1095, 2012.
- Peredevila J, Gonzalez V, Martinez L, Prades L, Berenguer J. Double-blind clinical trial to compare autologous fat grafts versus autologous fat grafts with PDGF: no effect of PDGF. *Plast Reconstr Surg* 134(2): 219–229, 2014.
- Ferrantini AA, Koch W, From A, Sifvanly D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 345: 1000–1000, 2001.
- Kang I, You Z, Zhang Y, Cao D. Induced pluripotent stem cells (iPSCs)—a new era of regenerative medicine. *J Genet Genotomics* 5(7): 405–421, 2010.
- Karnati RJ, Toppooyi-KT, Marwadi RJ, Hanasawa MM. Outcomes following autologous fat grafting in head and neck oncologic reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 130(4): 49–56, 2015.
- Kashman MR, Miller TA, Huang C, Benatarian J, Waxson RL, Ashley RK, et al. Autologous fat transfer for facial recontouring: is there science behind the art? *Plast Reconstr Surg* 130: 2287–2296, 2013.
- Medhian T, Yoshimura K. How does fat survive and remodel after grafting? *Clin Plast Surg* 42(2): 381–390, 2015.
- Mazzella P. Autologous fat injection to face and neck: from soft tissue augmentation to regenerative medicine. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 31: 50–63, 2011.
- Mojallal A, Ripstein J. The effect of different factors on the survival of transplanted adipocytes. *Ann Chir Plast Esthet* 49: 426–436, 2004.
- Naroch V, Calabrese LS, Zurlo V, Altieri D, Ponzetti L, Giugliano G. Functional base of tongue fat injection in a patient with severe post-radiation dysphagia. *Dysphagia* 26: 196–199, 2010.
- Phulpin B, Gungloff F, Tran N, Swartz F, Merlo J, Dulon C. Rehabilitation of irradiated head and neck tissues by autologous fat transplantation. *Plast Reconstr Surg* 123(4): 1187–1191, 2009.
- Ripstein G, Marchi A, Gold M, Sacconi G, Benati D, Esposito M, et al. Treatment of radiotherapy tissue damage by liposuction transplant: A healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg* 119: 1400–1423, 2007.
- Soler/S-RJ, Swartz VL, Brown SA. In search of improved fat transfer viability: a quantitative analysis of the role of centrifugation and harvest site. *Plast Reconstr Surg* 113: 391–395, 2004.
- Toussard P, Verpeule A, Ferron C, Hamdi M, Corvellec M, Declercq H. Nasolabial grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 132(4): 1017–1026, 2013.
- Zak ZA, Zhu M, Adipian F, De Ugarte CA, Huang J, Mizuno K, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 13: 4279–4291, 2002.