

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO

**Eficacia y tolerabilidad de la mitomicina en el manejo de la sinequia nasal  
en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Lic. Adolfo  
López Mateos.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
DRA. IVETTE OSUNA LOZANO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA  
ESPECIALIDAD DE OTORRINOLARINGOLOGIA

ASESOR DE LA TESIS:  
Dr. Martín R. Castañeda De León  
Dr. Luis Miguel Gutiérrez Marcos

No. DE REGISTRO 972007

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Le agradezco a mis padres por siempre estar conmigo en todo momento y haberme apoyado incondicionalmente hasta el final de mis estudios.

Al Dr. Martín Castañeda de León por aceptarme en su equipo de trabajo y por todas sus enseñanzas, así como a todos los Médicos Adscritos del servicio de ORL por su paciencia y dedicación a la enseñanza.

A mis compañeros de residencia por su amistad y compartir conmigo estos años de formación dentro de la especialidad.

Un agradecimiento especial a la Familia Güitron Roig por su compañía y apoyo en estos años de  
residencia.

ÍNDICE	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	3
Anatomía nasal.	3
Histología de la mucosa nasal	5
Vascularidad nasal	7
Ciclo Nasal	8
Obstrucción nasal	9
Proceso de cicatrización	10
Sinequias nasales	11
Manejo de sinequias nasales	11
La mitomicina, mecanismo de acción y usos	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
HIPÓTESIS	15
OBJETIVO GENERAL	15
JUSTIFICACIÓN:	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
DISEÑO:	16
GRUPO DE ESTUDIO	16
GRUPO PROBLEMA	16
GRUPO TESTIGO	16
TAMAÑO DE LA MUESTRA	16
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	16
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	17
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	17
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	17
ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION:	18
MÉTODO ESTADÍSTICO:	18
RECURSOS	18
HUMANOS:	18
FÍSICOS:	19
FINANCIAMIENTO	19
ASPECTOS ÉTICOS:	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXO	29

## RESUMEN

Los problemas inherentes al proceso de cicatrización son anomalías en la migración de las células, proliferación e inflamación y en la síntesis y secreción de proteínas de la matriz extracelular, citoquinas y el proceso de remodelación.

Las adherencias nasales tienden a formarse posterior a la denudación de mucosa de grandes superficies o alrededor del área vestibular. La corrección quirúrgica de la estenosis consiste en la separación o división de la adherencia seguido de un soporte en la herida que oponga resistencia a la consiguiente contractura, ya que la estenosis es una sobre reacción al proceso de cicatrización.

La contractura de la cicatriz o la formación de adherencias puede ser evitada colocando una férula intranasal postquirúrgica para mantener permeable la cavidad, el cual permanece 1 semana después de la cirugía. También se han tenido buenos resultados posterior casos de traumatismo o por quemadura por inhalación.

La mitomicina induce apoptosis en fibroblastos, dando como resultado una disminución en los niveles de proteína de la matriz extracelular. En situaciones normales, las proteínas de la matriz extracelular juegan un papel importante en la reparación de la herida y la formación de la cicatriz. La ausencia de excesivas proteínas crea un ambiente en el cual la incisión puede curar más lentamente y sin dañar la cicatrización.

Se realizó un estudio de investigación comparativo, para determinar la eficacia de la mitomicina tópica en la resección de la sinequia nasal, para determinar la eficacia, se evaluó la incidencia de recidiva y la tolerabilidad; en comparación con el método tradicional utilizado en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos en el servicio de Otorrinolaringología, el cual es colocando cera dental en la fosa nasal por 7 días.

Se formaron dos grupos de 20 pacientes cada uno. La edad promedio de presentación fue 31 años en ambos grupos, predominio sexo femenino en un 55%, así como fosa nasal derecha como mayor sitio de presentación. La etiología principal fue traumatismo nasal, seguido de rinoseptumplastia y septumplastia. El grupo de estudio obtuvo una recidiva de 10% a comparación del grupo control 30%, una tolerabilidad totalmente adecuada en el grupo de estudio, a diferencia de mínima tolerabilidad en grupo control.

## ABSTRACT

*Excessive or problematic scar contracture can be caused by problems inherent in the wound healing process: abnormalities in cell migration, proliferation, and inflammation and in synthesis and secretion of extracellular matrix proteins, cytokines, and the remodeling process.*

*The nasal adhesions tend to form later to the stripping of mucosa of great surfaces or around the area to vestibular. The surgical correction of the stenosis consists of the separation or division of the followed adhesion of a support in the wound that offers resistance to the consequent contracture, since the stenosis is one on reaction to the healing process.*

*The use of nasal stents to prevent nasal scar contracture has been used for seven days, also have been used in nasal scarring secondary to inhalation injury with good results.*

*The mechanism of action for mitomycin is inhibition of fibroblast proliferation, induces apoptosis in fibroblasts, it results in decreased levels of extracellular matrix proteins. In a normal setting, these extracellular matrix proteins play a significant role in wound repair and scar formation. The lack of excess proteins creates an environment in which the incision can heal more slowly and without the damage scar.*

*We made a comparative study of investigation, to determine the effectiveness of the topical mitomycin in the resection of nasal synechia, to determine the effectiveness, one evaluated the incidence of recurrence and the tolerance; in comparison with the used traditional method in the Regional Hospital Licenciado Adolfo Lopez Mateos in the service of Otolaryngology, which is placing dental wax in the nasal grave by 7 days.*

*Two groups of 20 patients formed each one. The age average of presentation was 31 years in both groups, predominance feminine sex in a 55%, as it right nasal like greater site of presentation. Etiology main was nasal trauma, followed of rinoseptumplasty and septumplasty. The training group obtained a recurrence of 10% to comparison of the control group 30%, a tolerance totally adapted in the training group, unlike minima in control group.*

## INTRODUCCIÓN

Dentro de las cirugías de Otorrinolaringología, especialmente las cirugías de las cavidades, comunmente se presentan casos de estenosis o sinequia; éstas pueden ser de origen congénito o adquirido, pero en su mayoría son iatrogénicas. A pesar de una adecuada técnica quirúrgica, la presentación de estos casos es frecuente.

Se han intentado mejorar varias técnicas quirúrgicas para tratar de mitigar la formación del tejido de adherencia, así como implementar el uso de medicamentos los cuales, hasta la fecha, no han tenido buenos resultados.

Una solución prometedora a este suceso, según estudios recientes, es el uso de mitomicina tópica.

Este medicamento es un antibiótico aislado de *Streptomyces caespitosus*, por Wakaki en 1958. Esta molécula conocida como carciñoestática; es comunmente utilizada como agente quimioterapéutico en aplicación intravenosa para tratar corioepitelioma, sarcoma de células reticulares, seminoma, tumores de piel, así como también en tumores de boca, pulmón, intestino, pancreas y estómago.

Se han descrito varios efectos secundarios con su aplicación intravenosa en más de 50mg y necrosis localizada en tejidos cuando su aplicación es en tejido subcutáneo. Sin embargo varios estudios han demostrado su efectividad como una droga que inhibe el crecimiento tumoral actuando directamente en el DNA.

Para demostrar la efectividad tópica en la mitomicina se han realizado múltiples estudios experimentales donde se ha verificado que aplicada en periodos cortos a dosis adecuada, ésta es segura, simple y efectiva en su uso, reduciendo la incidencia de adherencias postquirúrgicas.

Estudios in vitro muestran la habilidad de inhibir a los fibroblastos, esta característica, después de realizar investigación en animales, permitió su aplicación oftalmológica, como en la recaída del pterigión y glaucoma.

Posteriormente se realizaron estudios en otorrinolaringología para tratar el trauma de laringe, retrasando el consiguiente proceso de cicatrización, y con esto la formación de membranas; en estos estudios se utilizó como una alternativa de tratamiento en lugar de colocar prótesis para la ventilación.

Desde 1997 la especialidad de Otorrinolaringología se ha interesado en el uso de mitomicina en situaciones que requieren tratamiento para evitar el proceso de cicatrización como lo son en estenosis laríngea, traqueal y nasal.

Varios estudios han mostrado una fuerte evidencia en que la mitomicina es útil en el tratamiento de estas patologías.

## MARCO TEÓRICO

La respiración a través de la nariz es vital. La nariz tiene un complejo mayor que sólo una simple vía aérea tubular; la anatomía de la nariz es particular y con funciones altamente específicas. Está relacionada anatómicamente y funcionalmente en forma estrecha con las vías respiratorias bajas, desarrolla un sistema completo de defensa.

Filogenéticamente y embriológicamente la nariz es un órgano respiratorio esencial, el cual controla el volumen, filtración y condiciones de aire inspirado. Estas funciones se pueden ver alteradas en diferentes patologías como en una rinitis atrófica, posterior a cirugía nasal, como septoplastia o una turbinectomía radical, transformando a la válvula nasal como una cavidad tubular sin los mismos efectos.

### ***Anatomía nasal.***

En las estructuras faciales la rigidez de los cartílagos y huesos, y la fuerte conexión con la mucosa evita el colapso de las mucosas durante la respiración. La particular organización en las cavidades nasales asegura un contacto cercano y una importante superficie aérea en el aire inspirado. Estas estructuras también ejercen un rol importante en la resonancia de la voz, y una obstrucción nasal es capaz de causar cambios anatómicos maxilares, en base de cráneo y mandibulares, con un crecimiento anormal de estructuras faciales.

El techo óseo nasal en la parte anterior de la cavidad nasal está formado por los huesos nasales y la rama ascendente del hueso maxilar, inferiormente por los cartílagos laterales superiores e inferiores, el complejo óseo cartilaginoso está cubierto por músculos. Existen variantes individuales y raciales en las dimensiones del vestíbulo nasal, el ancho de la nariz en caucásicos 34.0mm, en orientales 38.7mm y afroamericanos 42.5mm. (1)

El techo nasal es esencial para proteger la mucosa nasal, aunque también tiene una función estética. Los cartílagos laterales superiores, alares y tejido fibroso que cubren la parte anterior nasal ayudan a controlar la entrada del aire al tracto respiratorio. El examen físico de estas estructuras es indispensable para realizar una valoración en obstrucción nasal. Su habilidad para deformarse puede crear suficiente resistencia contra la presión transmural de la inspiración, modificar el área vestibular y regular el flujo de aire antes de entrar a la cavidad nasal. También los músculos dilatador nasal, nasalis y apical nasal tienen una fuerte relación en la respiración, contribuyen a la prevención del colapso valvular; el músculo dilatador nasal aumenta el área valvular nasal y disminuye la resistencia de la vía aérea. (1)

La cavidad nasal se encuentra dividida en tres partes: vestíbulo nasal, región olfatoria y región respiratoria; la unión del vestíbulo con la cavidad nasal es llamada válvula nasal interna, situada entre el borde caudal del cartílago lateral superior y el septum medialmente, su ángulo apical debe

ser de 15° , es la parte más angosta de la cavidad nasal con sólo 0.3cm<sup>2</sup> de cada lado. Excluyendo la región olfatoria, la cual consiste en la parte superior de la cavidad nasal y cornete superior, es la región respiratoria. El area total de la superficie de ambas cavidades es aproximadamente 150cm<sup>2</sup> y un volumen total aproximado de 15ml.

El septum nasal divide a las cavidades nasales en dos mitades, la parte osea consiste en lámina perpendicular del etmoides y vomer, la parte cartilaginosa está formada por el cartílago cuadrangular, el cual alcanza su dimensión de adulto a la edad de 2 años. La parte anterior define la columela y el ángulo pósterio superior se encuentra en contacto con el hueso esfenoidal. El septum nasal descansa en la cresta nasal del palatino.

La pared lateral nasal soporta los cornetes (inferior, medio y superior), los cuales dividen la pared lateral en tres meatos. Antes de las 9 semanas de gestación, tres elevaciones de tejido blando (preturbinas) pueden ser identificados, con contenido cartilaginoso, hasta la semana 17 a 19 inicia el proceso de osificación del cornete medio. La cabeza del cornete inferior interfiere directamente con la entrada del flujo de aire, y la cola del cornete en caso de hipertrofia puede reducir significativamente el tamaño de la coana.

Los senos paranasales son cavidades contenedoras de aire en los huesos faciales y conectados a la cavidad nasal. El seno maxilar es el más importante en tamaño, su volumen global puede alcanzar los 15ml. La asimetría entre los dos lados y variantes individuales puede estar presentes. El ostium se encuentra en la parte superior de la cavidad, y abre en el meato medio. La parte superior del seno maxilar forma el piso de la órbita y la parte posterior es parte de la pared anterior de la fosa pterigopalatina la cual contiene la arteria maxilar, ganglio esfenopalatino y ramas del nervio trigémino y ramas del sistema autónomo. Las variaciones de forma y tamaño del seno frontal son numerosas pero el promedio es de 7ml en su volumen. De 3 a 5% de los pacientes se puede encontrar ausencia total del seno frontal; su pared posterior forma la pared anterior de la fosa craneal anterior y su piso cubre la órbita. El seno etmoidal contiene de seis a diez celdillas subdivididas en celdillas anteriores y posteriores, su ostium drena respectivamente en meato medio y superior. Se encuentran localizadas en la parte media de las órbitas y en la parte inferior de la base de cráneo. El seno esfenoidal esta localizado en la unión de la fosa cerebral media y anterior, también en algunas ocasiones se encuentra ausente, su ostium drena al meato superior, está rodeado por la glándula pituitaria, nervios ópticos, arteria carótida interna y seno cavernoso.

La función de los senos paranasales es controversial, dan armonía al crecimiento facial, hacen más ligero el cráneo, protegen el cerebro, aún está en duda su contribución a la eficiencia del aire inspirado aumentando el contacto con la mucosa.

### ***Histología de la mucosa nasal:***

El epitelio de la cavidad nasal es una barrera física para la inhalación de cuerpos extraños, atrapa y limpia materiales extraños a través de eventos coordinados de secreción de mucosa y actividad ciliar. Participa en respuesta inmune al inhalar antígenos y mantiene óptimas condiciones fisiológicas en el aire inhalado.

La maduración del epitelio sobre el septum y la pared lateral precede a los senos paranasales adyacentes. A la semana 9 de gestación, la lámina propia de la mucosa nasal aumenta, las glándulas acinares y células secretoras de moco inician su desarrollo a partir de la semana 11 de gestación, el proceso de esta diferenciación es completado a la semana 24 de gestación.

El epitelio nasal descansa sobre la membrana basal y la lámina propia. Existen diferentes tipos de epitelio en la cavidad nasal, epitelio columnar pseudoestratificado (epitelio respiratorio) el cual está compuesto por la mayoría de los tipos celulares: células columnares ciliadas y no ciliadas, células secretoras de moco y células basales. Este epitelio se encuentra en los dos tercios posteriores de la cavidad nasal. El epitelio escamoso y transicional (epitelio estratificado que contiene células cuboidales con microvellosidades) el cual se encuentra en el tercio anterior de la cavidad nasal. El epitelio de los senos paranasales es simple columnar ciliado con escasas células secretoras de moco y glándulas.

Las células epiteliales protegen la vía aérea respiratoria superior e inferior por medio del aclaramiento mucociliar. El 80% de las células son ciliadas, y la proporción de células columnares a células secretoras de moco es aproximadamente 5:1.

La parte apical de las células ciliadas está cubierta por una organización de cilios originados por los cuerpos basales. El citoplasma contiene abundantes mitocondrias, necesarias para la energía consumida por el movimiento ciliar. Los cilios en la nariz humana son de 0.3 micras de diámetro, y 7 a 10 micras de longitud, y son aproximadamente 100 por célula. Un cilio está compuesto por un anillo de nueve dobles microtúbulos que rodean dos microtúbulos sencillos centrales. Cada par de microtúbulos contiene dos subfibras, A y B, los brazos de dineína se proyectan de la subfibra A a través de la siguiente subfibra B. Los cilios realizan 100 movimientos por minuto. Los movimientos ciliares están compuestos por un movimiento rápido (efectivo), y un movimiento lento (o de recuperación).

Las células secretoras de moco producen mucina ácida, la producción de la correcta cantidad y la viscoelasticidad de mucosa son importantes en mantener el aclaramiento mucociliar.

Las células basales son las progenitoras de las células especializadas las cuales se encuentran en el borde. Clásicamente se encuentran sobre la membrana basal.

El promedio de la velocidad del flujo de moco y transporte de partícula en una nariz normal es de 55mm/min con un rango de 0 a 20 mm/min. Diferentes factores pueden afectar la función ciliar de las células epiteliales, como son anomalías congénitas en la constitución estructural o función ciliar; la sequedad nasal, a un 50% de humedad relativa en el aire inspirado la actividad ciliar se detiene después de 8 a 10 minutos y a un 30% de humedad se detiene después de 3 a 5 minutos. La

temperatura ambiental también influye en el movimiento ciliar, a una temperatura entre 7 y 12° C la actividad se detiene. Otros factores como el aplicar medicamentos locales, inhalar gases, contaminación ambiental, exposición a polvo de madera, vapores de cromo, tabaco o infecciones pueden afectar severamente la función ciliar.

La superficie epitelial de las células está en contacto con otra célula por medio de tres tipos de unión: uniones adherentes, uniones firmes, y uniones gap. Las uniones adherentes incluyen la zónula adherente, mácula adherente y hemidesmosomas los cuales unen a la célula a su lámina basal. Las uniones firmes forman un cinturón alrededor de los bordes apicolaterales de las células epiteliales y actúan como una barrera selectivamente permeable a los movimientos de iones, macromoléculas y agua. Las uniones gap o de nexos permiten a las células comunicarse entre ellas, por ejemplo en la coordinación del movimiento ciliar.

La membrana basal es permeable no sólo a los fluidos también a las partículas que penetran la manta mucociliar. La membrana basal está penetrada por vasos capilares, los fluidos pueden pasar a través de estos directamente a la superficie de la mucosa sin atravesar la membrana. La diferencia de la membrana basal en la nariz y en otros sitios es la permeabilidad de ésta.

La lámina propia no sólo contiene todas las glándulas, también nervios, estructuras vasculares y organiza los cambios entre el epitelio y el organismo.

Las glándulas son abundantes en el septum y piso de las cavidades nasales. La lámina propia contiene dos capas de glándulas: la capa superficial está situada justo debajo del epitelio, y la lámina profunda debajo de la capa vascular. Los componentes glandulares de la lámina propia consisten en serosas, mucosas y mixtas, todas conectadas con el epitelio por un canal excretor. Las glándulas acinares están rodeadas por células mioepiteliales, favoreciendo la excreción de moco. El moco contiene 95% agua, 3% elementos orgánicos y 2% elementos minerales. La cantidad diaria secretada es de 0.3ml/kg/día. Los principales elementos orgánicos son mucina, glucopéptidos secretados por células de secreción mucosa. La composición de electrolitos es hiperosmótica comparada al plasma. Albumina es la proteína más abundante en el moco nasal. Además la secreción de IgA, lactoferrina, lisozimas, y calicreína son sintetizadas en las células del tracto respiratorio y pueden ser encontradas en su secreción. Existen modificaciones circadianas en la producción de IgA, con altos valores durante la noche en comparación al día. Otras proteínas con propiedades enzimáticas también se han detectado como la deshidrogenasa láctica, enzimas proteolíticas, e inhibidores de proteasa.

Las secreciones nasales son una mezcla de exudado de plasma, moco formado por células secretoras y material seromucoso.

Las células estructurales de la superficie, son células que migran dentro del epitelio. Estas células normalmente incluyen mastocitos y linfocitos intra-epiteliales. La función de estos linfocitos es reconocer lo no propio y extraerlo, retirando las partículas del antígeno del cuerpo. Los mastocitos forman el 2% de las células de la superficie epitelial, liberan una variedad de mediadores

preformados de la inflamación, los cuales algunos pueden afectar la unión firme epitelial y su permeabilidad.

La profundidad de la capa linfóide varía según la región, es particularmente importante el cornete medio. Linfocitos y células plasmáticas son las más representativas. Histiocitos y macrófagos también pueden estar presentes. Neutrófilos no se encuentran normalmente.

La importancia de las secreciones y moco es que forma una lámina mucinosa continua o fragmentada, la cual actúa como una barrera no específica para atrapar antígenos y partículas no tóxicas antes de que éstas pasen a la vía aérea inferior. Además, la peroxidasa e interferón actúan en forma no específica manteniendo esterilidad en el tracto respiratorio inferior. Una deficiencia local en la producción de IgA puede influir indirectamente en la eficiencia de la protección inmunitaria del moco. Finalmente la viscosidad del moco también tiene importancia en el aclaramiento mucociliar. Si el moco es muy fluido el transporte antigраведad es casi imposible y si es muy viscoso su evacuación también se dificulta.

#### ***Vascularidad nasal:***

La vascularidad de la nariz consiste en cuatro grupos de vasos: vasos de resistencia precapilar, capilares, venas y tejido venoso erectil, y anastomosis arteriovenosas.

El subepitelio y capilares periglandulares son alimentados por arteriolas. El drenaje de las venas es un largo complejo sinusóide venoso el cual forma el tejido erectil venoso de la mucosa. Está bien desarrollado en la parte anterior del cornete inferior y en el septum nasal, esto determina el estado de congestión nasal y con esto la resistencia nasal al flujo de aire.

El flujo de sangre a través de los vasos nasales está controlado por inervación autonómica de la mucosa nasal. Los vasos nasales reciben inervación simpática causando reducción en el flujo nasal y descongestión de tejido venoso erectil nasal. Hay un tono continuo simpático a los vasos nasales y la interrupción de esta actividad se puede realizar con la sección nerviosa, o anestesia local del ganglio estelar causando aumento del tejido erectil venoso nasal y congestión nasal. Este tono simpático de los vasos nasales es normalmente asimétrico y demuestra actividad recíproca cíclica, la cual causa un ciclo nasal regular de cambios en la resistencia del flujo de aire, el cual se lleva a cabo en un periodo de cuatro horas.

Las fibras parasimpáticas de la nariz pasan por el ganglio esfenopalatino antes de su distribución en las glándulas y vasos nasales. La acetilcolina y el polipeptido intestinal vasoactivo están involucrados como neurotransmisores, la acetilcolina como iniciador de la secreción y el polipeptido intestinal vasoactivo como vasodilatador.

La inervación del trigémino en la nariz está involucrada en el inicio de la vasodilatación por medio de axones reflejos. La estimulación antidrómica se ha demostrado que puede causar vasodilatación.

### ***Ciclo Nasal***

El ciclo nasal se conoce como el ciclo de congestión y descongestión en las dos cavidades nasales. La fase activa del ciclo se caracteriza por descongestión de los tejidos cavernosos de la mucosa nasal, durante la fase de reposo se encuentra la congestión.

Los cambios en el flujo y resistencia durante el ciclo nasal se han investigado con la rinomanometría, y las diferentes áreas de congestión y descongestión de la mucosa han sido medidas usando la rinometría acústica. Se sabe que el flujo del aire interfiere en el ciclo nasal con respecto al grado de turbulencia, un cierto grado de turbulencia garantiza suficiente contacto de las moléculas que fluyen con la mucosa, siendo un requisito importante para la función respiratoria de la nariz.

La transición del flujo laminar al turbulento sucede principalmente en la parte anterior de la cavidad nasal, localizada entre el istmo nasal y cabeza del cornete medio, el cual actúa como difusor. La turbulencia depende en el aumento del área a cruzar en esta región y la velocidad del flujo. Estudios realizados han observado los cambios cíclicos de la mucosa nasal con endoscopio así como rinoresistometría y rinometría acústica encontraron cambios en las fases con un promedio de 1 hora a 10 horas, y un 2% ausencia del ciclo en todas las medidas.(4)

La resistencia de la vía aérea nasal puede ser físicamente medida por diferentes métodos: rinomanometría, rinometría acústica, pico de flujo nasal, sin embargo estas medidas no necesariamente están en congruencia con la sintomatología de obstrucción del paciente. Esta discrepancia se explica parcialmente por la inestabilidad de la resistencia de la vía aérea nasal, la cual puede cambiar en pocas horas y ser diferente entre las dos cavidades nasales aun en individuos sanos. La resistencia nasal también depende de la posición del paciente, ésta aumenta bilateralmente en la posición supina y unilateral en la posición decúbito lateral; por este motivo un cuidadoso interrogatorio y una adecuada exploración en la patología obstructiva nasal es una mejor medida para evaluar la severidad subjetiva de la obstrucción nasal. (3)

La pared lateral nasal, formada por los cornetes y meatos, tiene un importante papel en la fisiología nasal, realiza control de la temperatura, humidifica y filtra las partículas presentes en el aire inspirado. Las enfermedades que causan una obstrucción nasal crónica provocan cambios en la mucosa y submucosa de los cornetes.(9)

### ***Obstrucción nasal:***

La obstrucción nasal es un síntoma común de las vías respiratorias superiores causados por una variedad de enfermedades sinusales o nasales, como son rinosinusitis aguda, rinosinusitis alérgica

y no alérgica, desviación septal, poliposis nasal, colapso valvular nasal, sinequia nasal, hipertrofia de cornetes, o neoplasias de la cavidad nasal. (3)

Otras causas iatrogénicas de estenosis vestibular incluye: taponamiento nasal prolongado y tenso, intubación nasal prolongada, reparación de atresia coanal o reparación de deformidades de paladar hendido. Estenosis postraumática, postquirúrgica a resección de tumores, por cauterización química. Causas infecciosas e inflamatorias que causan estenosis vestibular incluyen: sífilis, lupus, rinoscleroma. Los casos congénitos de estenosis vestibular son más raros. El diagnóstico de la estenosis vestibular es clínico, los pacientes se quejan de obstrucción nasal uni o bilateral, la exploración física confirma la estenosis. (6)

La obstrucción nasal crónica, comunmente presenta síntomas extranasales, incluyendo cefalea, fatiga, alteraciones del sueño, somnolencia diurna, falta de atención, todo lo cual repercute en la calidad de vida del paciente. A pesar de la importancia que presenta la patología nasal en la vida social diaria, el impacto de la obstrucción nasal en los síntomas extranasales aun no está completamente entendido, por lo que se realizó un estudio en Japon a trabajadores de diferentes horarios, por medio de un cuestionario se determinó una relación entre la obstrucción nasal, somnolencia diurna y calidad de vida. Encontrando que la falta de calidad de vida en individuos con obstrucción nasal crónica, es atribuible al excesivo sueño diurno causado por desórdenes respiratorios durante el sueño, además la sensación de obstrucción nasal afecta directamente la concentración, ocasionando errores, accidentes y disminución en la productividad, reflejándose en una mala calidad de vida. Concluyendo el recibir un apropiado tratamiento rinológico mejora la calidad de vida y las actividades de la vida social. (3)

La corrección de la obstrucción nasal requiere maniobras quirúrgicas para mantener la permeabilidad y fuerza en áreas anatómicas angostas. Una región común de estrechez dinámica y estática es el area de la válvula nasal interna. Esta area consiste en el septum nasal, borde caudal de cartílagos laterales superiores, cornetes inferiores y la apertura piriforme/piso nasal. La disfunción de ésta, puede ser por patología primaria o por consecuencia de colapso o cicatriz causado por una previa cirugía. La estenosis estática de esta región es causada por alteración en la posición de las estructuras, como en desviación septal, hipertrofia de cornetes, menor ángulo valvular. El colapso inspiratorio dinámico es atribuible a la debilidad de cartílagos alares laterales, la cual se puede corregir en la rinoplastía funcional colocando un injerto para dar sosten al area y evitar el colapso. (7)

La obstrucción nasal del septum es de las causas más comunes de consulta dentro de otorrinolaringología, esta asociada con desviación y deformidades de la pared lateral nasal, éstas generalmente se encuentran asociadas a inflamación crónica nasosinusal. Las alteraciones estructurales, incluyendo las variaciones morfológicas del cornete inferior o la presencia de concha bulbosa inducen a una obstrucción nasal crónica. El tratamiento quirúrgico nasosinusal tiene el objetivo de optimizar la permeabilidad nasal. El desarrollo de instrumentos quirúrgicos ha permitido el acceso a estructuras nasales y a realizar nuevas técnicas más precisas, sin embargo no están

exentas de presentar complicaciones, citando las más frecuentes: hemorragia nasal y la formación de sinequias.(5)

Las adherencias postquirúrgicas tienden a formarse posterior a la denudación de mucosa de grandes superficies o alrededor del area vestibular. La corrección quirúrgica de la estenosis consiste en la separación o división de la adherencia seguido de un soporte en la herida que oponga resistencia a la consiguiente contractura, ya que la estenosis es una sobre reacción al proceso de cicatrización. (7)

### ***Proceso de cicatrización:***

La fase inicial de la inflamación contiene dos componentes: inflamación y hemostasis. La exposición de colágeno actúa como una señal de inicio del evento interactuando con quinonógeno y precalicreina, o factor XII. Después de estas señales se activa la vía intrínseca. El factor XII activa al factor XI, los cuales activan factor IX, solo con el factor VIII y calcio, el factor IX activa el factor X. Al mismo tiempo, se libera tromboplastina por la lesión en el tejido. Estos componentes, formados por fosfolípidos y glicoproteínas, activan el factor VII como parte de la cadena extrínseca. Las dos vías: extrínseca e intrínseca, llegan al factor VII y también activan el factor X. la combinación de estas dos vías inicia con el factor X, V y calcio interactuando en la forma de la trombina para protrombina. La trombina actua en convertir el fibrinógeno en monómeros de fibrina al mismo tiempo activa el factor XIII. El factor XIII puede polimerizar los monómeros de fibrina. Esta matriz estructural permite a los monocitos, queratinocitos y fibroblastos adherirse al area de la herida en el tejido. (10)

El reclutamiento de estas células es elaborado por las plaquetas. Éstas liberan factor de crecimiento epitelial, fibronectina, fibrinogeno, histamina, factor de crecimiento plaquetario, serotonina, y factor Von Willwbrand. La formación del coágulo puede comenzar y estabilizar la herida. Entonces es activada la hemostasis, con la ayuda del tromboxano y la serotonina liberada por plaquetas, la vasoconstricción es activada, la cual ayuda en la hemostasis y previene la disipación local de los factores en el tejido de la herida. Otras células y factores entran al area de la herida debido al aumento de la permeabilidad capilar por la histamina. La fase de la inflamación continua con la migración de los polimorfonucleares, leucocitos, los cuales tienen la función de destruir bacterias via superoxidassa y con la formación de peróxido de hidrógeno, este proceso permite a la herida seguir el proceso de curación y eliminar la infección.

Hay atracción de macrófagos por la secreción de enzimas y citoquinas. La colagenasa que también es inducida, van a debridar la herida. El factor de necrosis tumoral y las interleuquinas secretadas estimulan a los fibroblastos a producir colágeno y promover la angiogénesis. El factor de crecimiento estimula a los queratinocitos y aumenta significativamente el depósito de la matriz extracelular.

La fase de proliferación sigue al segundo estadio de la cicatrización de la herida. Con la ayuda de la angiogenesis y el depósito de fibroblastos de la nueva matriz extracélular, se desarrolla un nuevo crecimiento, consistente de mucopolisacaridos, elastina, y colágeno. La angiogénesis sucede con la migración endotelial bajo la guía del factor de necrosis tumoral, esto forma nuevos capilares vitales para la nutrición del tejido de granulación. Los fibroblastos van a continuar el depósito de colágeno y utiliza la asistencia del factor de crecimiento, para ayudar a formar la epitelización migrando células epiteliales de la periferia.

La fase final es la de remodelación y maduración. La maduración de la cicatrización forma un balance entre la lisis de colageno y su formación, con la realineación de fibras de colageno para optimizar la fuerza del tejido. (10)

Posterior a una herida nasal el tejido de granulación es visible a partir de la 2 a 4 semana.(10).

### ***Sinequias nasales:***

Los problemas inherentes al proceso de cicatrización son anomalías en la migración de las células, proliferación e inflamación y en la síntesis y secreción de proteínas de la matriz extracélular, citoquinas y el proceso de remodelación.

El desarrollo de sinequia nasal se ha reconocido como una complicación de la cirugía nasal, con un reporte de incidencia entre el 11 y 36%.

Los procedimientos bilaterales de pared, y en particular, operaciones que incluyen la excisión de cornetes son las que constituyen mayor riesgo de presentar sinequia postquirúrgica, aumentando su incidencia un 10% más. (11)

### ***Manejo de sinequias nasales:***

La contractura de la cicatriz o la formación de adherencias puede ser evitada colocando una férula intranasal postquirúrgica para mantener permeable la cavidad, el cual permanece 1 semana después de la cirugía. También se han tenido buenos resultados posterior casos de traumatismo o por quemadura por inhalación. (7) Sin embargo se tiene dudas en la eficacia de los mismas, y se ha identificado un aparente incremento en la morbilidad asociado a su uso, así como consecuencias más serias como el síndrome de choque tóxico. En un estudio se observó que no hay diferencia en la incidencia de sinequias con el uso de férulas que cuando éstas no se colocan, además de presentar mayor dolor, sensación de obstrucción nasal y ansiedad. (11)

Otro método utilizado durante la cirugía endoscópica para la prevención de sinequias es la aplicación de espaciadores del meato medio, uno de sus problemas es que si no se fija puede dislocarse y aspirarse requiriendo la extracción del cuerpo extraño o aún peor ocasionar broncoaspiración, para evitar estos sucesos se ha colocado una sutura con prolene al merocel. Esta técnica se realiza más en etmoidectomias totales uni o bilaterales. (8)

En los casos de cauterización submucosa del cornete inferior se ha demostrado una menor incidencia en la formación de sinequias al realizar la efracción del cornete inferior, de un 20 a 30% se reduce a un 10% con esta técnica. (9)

Para evitar la formación de sinequias posterior a una cirugía endoscópica, turbinectomía con microdebridador, se coloca una férula nasal por 10 días, evitando así la necesidad de operaciones repetitivas y manteniendo la permeabilidad nasal, aún así la presencia de sinequia nasal se presenta en un 5%, formándose en áreas no cubiertas por la férula. Éstas son resecaadas entre el tercer y sexto mes postquirúrgico, realizándose como un procedimiento ambulatorio de consultorio. El retraso en la resección de la sinequia se ha realizado como ventaja en la reducción significativa de su vascularización después del tercer mes de postoperado y disminuir así la incidencia de su recidiva.(5)

### ***La mitomicina, mecanismo de acción y usos:***

La mitomicina es un antibiótico aislado de *Streptomyces caespitosus*, por Wakaki en 1958, en la forma de cristales azul-violeta, con un peso molecular de 334 y soluble en agua y solventes orgánicos. Esta molécula tiene tres grupos conocidos como carcinoestáticos: un anillo de aziridina, un grupo de quinona y un grupo octano. (2)

Se considera un agente con varios usos, el cual tiene actividad antitumoral inhibiendo la síntesis de DNA. El mecanismo de acción es a través de las uniones del DNA.

Desde 1990 se ha incrementado la investigación de la mitomicina como agente reductor en el proceso de la cicatrización. (13)

El uso como agente antiproliferante en la aplicación de está en varias cirugías, se explica por sus efectos a nivel celular, bloqueando el DNA en el sitio de inducción de la matriz extracelular, y previniendo la expresión de genética de proteínas. La mitomicina induce apoptosis en fibroblastos, dando como resultado una disminución en los niveles de proteína de la matriz extracelular. En situaciones normales, las proteínas de la matriz extracelular juegan un papel importante en la reparación de la herida y la formación de la cicatriz. La ausencia de excesivas proteínas crea un ambiente en el cual la incisión puede curar mas lentamente y sin dañar la cicatrización. (12)(13)

Actualmente la mitomicina se utiliza previniendo la formación de cicatrices en muchos procedimientos quirúrgicos, su uso exitoso en prevenir la cicatriz en la cirugía de glaucoma, ha incitado a muchos autores a revisar su utilidad en otros procedimientos(12).

Desde 1997 los otorrinolaringólogos se han interesado en el uso de mitomicina en situaciones que requieren tratamiento de adherencias sin utilizar prótesis tubarias para su prevención, como en el uso de condiciones traqueales y esofágicas, estenosis subglótica y glótica, atresia coanal, miringotomías, dacriocistorinostomia y en prevenir la reestenosis postquirúrgica en la recanalización del conducto auditivo externo. (13)

Hay un amplio rango en las dosis de tratamiento, frecuencia de aplicación, y métodos de aplicación. Investigaciones previas han demostrado que la mitomicina inicia sus efectos de 3 a 4 semanas in vitro. Reportes de la dosis respuesta varía desde 0.4 – 5 mg/ml. Se realizó un estudio en ratas donde no hubo una diferencia significativa en la dosis que determine el porcentaje de apoptosis por fibroblastos. (12). Otros estudios han demostrado la apoptosis de queratocitos posterior a tratamiento con mitomicina a incrementado en 24 horas posterior al tratamiento, incluso se cuenta con reportes de la disminución en la proliferación de fibroblastos continúa después de 3 semanas de la aplicación de un solo tratamiento. (12).

La fibronectina y el colágeno proveen estructura a la matriz extracelular y tienen un papel importante en la cascada del proceso de cicatrización. En el tejido cicatrizal es característico los altos niveles de colágeno y fibronectina. Con la aplicación de mitomicina los niveles de proteína y colágeno disminuyeron. La aplicación de mitomicina en la región subglótica de perros disminuye la formación de colágeno en un periodo de 6 meses.(12)

Hay una disminución de los niveles del procolágeno RNAm cuando la mitomicina es aplicada en forma tópica o inyectada en tejido subcutáneo en ratas. Los genes relacionados con la reparación de una herida están más afectados por la exposición a mitomicina que los genes menos relacionados. Comparando el tejido normal con el tejido en cicatrización, la mitomicina no afectó al tejido sano.(13)

Después de 48 días la disminución de colágeno y fibronectina aún es medible posterior a una sola exposición de mitomicina por 5 minutos en los fibroblastos oculares. En general el tiempo de duración del efecto de la mitomicina es prolongado, aproximadamente de 3 a 4 semanas, y se debe considerar dosis repetitivas prematuras que puedan ocasionar muerte celular y ulceración, sobretodo en la aplicación a tejido subcutáneo, ya que se habla de una probable migración al tejido. Ya que la mitomicina es citotóxica, el utilizar dosis menores, ya que no se ha demostrado una diferencia significativa de su eficacia en relación al tratamiento con concentraciones elevadas, se puede considerar no citotóxica. (12)(13).

Demostrando la efectividad tópica de la mitomicina se han realizado estudios en ratas en los cuales se demuestra su aplicación tópica en heridas quirúrgicas a una dosis de 0.5mg/ml, por un periodo de 5 minutos y posteriormente realizando un lavado con solución salina, no es tóxica y no causa afección local al tejido. Utilizándola con esta dosis en forma tópica retrasa el proceso de cicatrización de heridas quirúrgicas en el dorso de las ratas, estudios histológicos reportan la inhibición del proceso fibroso de cicatrización dentro de las primeras 4 semanas en su aplicación tópica, y no causa necrosis de tejido se es inyecta a 0.01mg/ml en la piel del dorso de la rata. (2)

La aplicación de la mitomicina en el sitio de la antróstomía durante un cirugía endoscópica de senos paranasales es una terapia adjuvante efectiva en mantener la permeabilidad del sitio de la antróstomía, y mejorando la sintomatología. Utilizando una dosis de 0.4mg/ml por 5 minutos, comparada con grupo control, mostró mayor diámetro de permeabilidad durante el primer mes

postquirúrgico. El aclaramiento mucociliar medido por medio de la prueba de sacarina no mostró ninguna diferencia significativa. Otros estudios han mostrado una disminución en la formación de adherencias a nivel de meato medio con el uso de mitomicina (15%) comparándolo con grupos de control (25%). Todas las adherencias han ocurrido dentro de los dos primeros meses postquirúrgicos. (14)

La mitomicina disminuye significativamente la incidencia del aumento de grosor en el tejido lesionado de la glotis. La baja incidencia en la cicatrización y formación de tejido de cicatrización en la glotis posterior al tratamiento con mitomicina, está acompañado de la disminución en el depósito de colágeno y el número de fibroblastos. Sin embargo, el número de leucocitos y la angiogénesis no es afectada por el uso de la mitomicina. Esto demuestra que la mitomicina previene la estenosis glótica vía antifibrinolítica. La concentración de la mitomicina utilizada para prevenir la estenosis glótica es de 0.4mg/ml.

La aplicación de mitomicina en la fase aguda de inflamación en pacientes con antecedente de intubación endotraqueal por más de 10 días, que muestran a la exploración ulceración de la mucosa de la comisura posterior, puede prevenir la progresión a la fase crónica de la inflamación y la consiguiente estenosis glótica.

En conclusión la mitomicina tópica tiene efectos preventivos en la cicatrización, con formación de tejido de granulación, sinequias posterior a lesiones glóticas y la progresión a una estenosis. (15). La estenosis laringotraqueal se debe en su mayoría al proceso natural de cicatrización en respuesta a una lesión en la mucosa o tejido cartilaginoso del complejo laringotraqueal. Esto permite la ulceración, formación de cicatriz, y por último la estenosis. A pesar de las nuevas técnicas quirúrgicas para la resección de estenosis, el éxito en ellas es de solo un 40 a 70%, ya que existe una respuesta inflamatoria postquirúrgica inevitable, permitiendo la proliferación de fibroblastos y la recidiva de la estenosis.(16) Estudios recientes han demostrado un beneficio estadísticamente significativo en prevenir la estenosis laringotraqueal con el uso de mitomicina, comparando con laser CO2 y esteroides. El aplicar la mitomicina tópica agregada al manejo endoscópico de la estenosis laringotraqueal, a una dosis 0.04mg/ml o 1% por 5 minutos, demostró incrementar significativamente el intervalo libre de síntomas, en comparación a los casos control, evitando en esta forma nuevas reintervenciones quirúrgicas.(16)

Concluyendo la mitomicina es una terapia adyuvante efectiva en el tratamiento de la estenosis laringotraqueal. (16).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la eficacia y tolerabilidad de la mitomicina en el manejo de la sinequia nasal en el servicio de Otorrinolaringología en el Hospital Lic. Adolfo López Mateos ?

## **HIPÓTESIS**

Si la mitomicina es eficaz en prevenir la formación de adherencias entonces será eficaz en el manejo de la sinequia nasal.

## **OBJETIVO GENERAL**

Demostrar la eficacia de la mitomicina en el manejo de la sinequia nasal.  
Valorar la tolerabilidad de la mitomicina en el manejo de la sinequia nasal.

## **JUSTIFICACIÓN:**

Demostrar la utilidad de la mitomicina en el manejo de la sinequia nasal para prevenir su recurrencia, y evitar un tratamiento quirúrgico.

Ofrecer nuevas alternativas de tratamiento a los pacientes de nuestro hospital cuando presentan complicaciones postquirúrgicas.

Evitar el uso de tratamiento con férula nasal (cera) en el manejo de la sinequia el cual aumenta las molestias de los pacientes.

Obtener un registro de los resultados obtenidos en el manejo de la sinequia nasal con mitomicina.

Demostrar que el uso de la mitomicina tópica en dosis reportadas por la literatura no produce efectos adversos locales en el manejo de la sinequia nasal.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar la recidiva de sinequia nasal posterior al manejo con mitomicina.

Determinar efectos adversos locales durante el manejo de la sinequia nasal con mitomicina.

## **DISEÑO:**

Un estudio prospectivo, comparativo, iniciado en el mes de Septiembre del 2006 a Mayo del 2007, del Hospital Lic. Adolfo López Mateos, en el servicio de Otorrinolaringología, incluyendo a los pacientes con el diagnóstico de sinequia nasal, formando el grupo de estudio con 20 pacientes a los cuales se les aplicó la mitomicina en forma tópica posterior a la resección de la sinequia y comparando los resultados con un grupo control de 20 pacientes, a los cuales se les realizó el manejo convencional, colocando cera dental rosada como férula dentro de la fosa nasal por 7 días. En todos los pacientes se realizó la resección de la sinequia nasal como un procedimiento de consultorio, bajo anestesia local, y posterior a la misma se evaluó la presencia de recidiva de la sinequia, así como los efectos adversos en el caso del grupo de estudio, con un seguimiento a los 3 días, 1,4 y 8 semanas, realizando un análisis estadístico por medio de la "t" de student comparando la recidiva de la sinequia entre los grupos control/estudio.

## **GRUPO DE ESTUDIO**

Pacientes con sinequia nasal detectada a la exploración física por medio de una rinoscopia anterior, que cumplan con los criterios de inclusión.

## **GRUPO PROBLEMA**

Pacientes con antecedentes de enfermedades granulomatosas, discrasias sanguíneas.

## **GRUPO TESTIGO**

Pacientes con sinequia nasal a los cuales posterior a su resección se colocó una férula nasal (cera dental rosa) por 7 días.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

40 pacientes

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los pacientes que presenten sinequia nasal demostrada por rinoscopia anterior.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con dx de sinequia nasal demostrada por rinoscopia anterior que presenten antecedentes de enfermedades granulomatosas, o discrasias sanguíneas.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Pacientes que no acudan a las citas establecidas para determinar los resultados.

Pacientes que presenten un sangrado activo que requiera de taponamiento nasal anterior.

### **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Siendo un procedimiento de consultorio en todos los pacientes se realizaron los siguientes pasos.

Bajo visión directa con lámpara frontal y rinoscopio:

Al grupo de estudio:

- Se coloca en la fosa nasal donde se encuentra la sinequia un algodón impregnado con xilocaina al 10% y fenilefrina nasal por 5 minutos
- Se infiltra en ambos extremos de la sinequia xilocaina con epinefrina 0.5ml en cada extremo de la sinequia con una jeringa de insulina.
- Se realiza la resección de la sinequia con un cuchillo de hoz.
- Se coloca un algodón impregnado con vasoconstrictor por 3 minutos en el sitio de resección.
- Se coloca un algodón impregnado con mitomicina 0.5mg/ml por dos minutos en el sitio de la resección de la sinequia, se retira.
- Se coloca un algodón impregnado con agua inyectable y vasoconstrictor por 3 minutos
- Se repite la aplicación de mitomicina con mismas características
- Se coloca un algodón impregnado con agua inyectable y vasoconstrictor y se retira
- Se coloca gelfoam en el sitio de resección de la sinequia.
- Se cita al paciente al 3er día para retiro de gelfoam y evaluar respuesta
- Se cita al paciente 1 semana después, se aplica 1 sola dosis de mitomicina al 0.5mg/ml por dos minutos, se anotan datos de probables efectos adversos en encuesta.
- Se cita al paciente 4 y 8 semanas posterior a la resección para exploración y evaluar respuesta, así como para anotar datos de posibles efectos adversos en la misma encuesta realizada previamente.

Al grupo control:

- Se coloca en la fosa nasal donde se encuentra la sinequia un algodón impregnado con xilocaina al 10% y fenilefrina nasal por 5 minutos
- Se infiltra en ambos extremos de la sinequia xilocaina con epinefrina 0.5ml en cada extremo de la sinequia con una jeringa de insulina.
- Se realiza la resección de la sinequia con un cuchillo de hoz.



**FÍSICOS:**

Mitomicina solución inyectable de 5mg

Xilocaina 10% spray

Fenilefrina spray nasal

Xilocaína con epinefrina

Jeringa de insulina

Algodón

Gelfoam

Cuchillo de Hoz

Pinzas Balloneta

Rinoscopio

Cera dental rosa

Sutura de seda

Micropore

**FINANCIAMIENTO**

El costo de la mitomicina a nivel institucional es de \$284.49 pesos por frasco de solución inyectable de 10 ml, el cual es aplicable para 2 pacientes. No se requiere de patrocinador de este medicamento ya que se encuentra en el cuadro básico de medicamentos del Hospital Lic. Adolfo López Mateos. El costo de la consulta de otorrinolaringología es de \$484.00 pesos, y la cera a utilizar en el grupo control tiene un costo de \$30.00 pesos, y el resto del material que se utiliza se encuentra disponible dentro del Servicio de Otorrinolaringología.

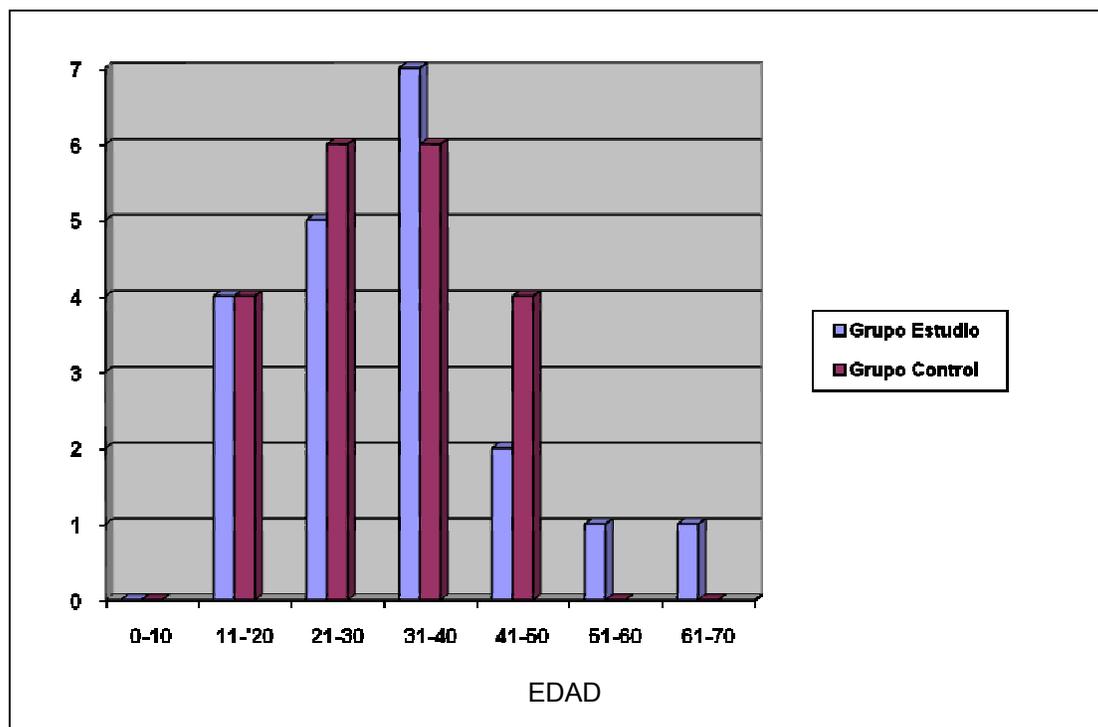
**ASPECTOS ÉTICOS:**

El estudio no tiene implicaciones éticas ya que se ha demostrado en estudios previos la dosis utilizada en su aplicación tópica no presenta efectos tóxicos. Sin embargo se ha observado ulceración y necrosis del tejido cuando es inyectada en tejido subcutáneo. Teniendo el antecedente se informó a los pacientes por medio de una carta de consentimiento informado de los posibles riesgos o efectos adversos, como son recidiva de la sinequia, que también es riesgo probable en el uso de férula nasal (cera); formación de costras nasales, úlceras o necrosis del tejido en donde se aplica la mitomicina, sequedad, prurito, sangrado, dolor en sitio de resección, o continuar con síntomas de obstrucción nasal.

## RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes en total, 20 pacientes en el grupo de estudio y 20 pacientes en el grupo control. Con un rango de edad en el grupo de estudio con mitomicina de 61 años a 16 años (media de 31.7 años), y en el grupo control con un rango de edad 50 a 18 años (media de 31.25 años). (Grafica 1)(Tabla 1)

FRECUENCIA DE PRESENTACION DE SINEQUIA POR EDAD



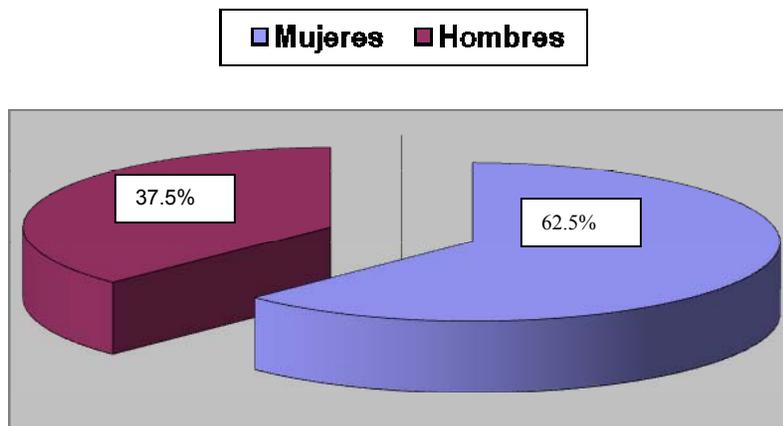
GRAFICA 1.

TABLA 1..

EDAD	VALOR GRUPO ESTUDIO	VALOR GRUPO CONTROL
MEDIA	31.7	31.25
MEDIANA	31	30
VARIANZA	144.74	91.355
DESVIACION ESTANDAR	12.031	9.557
MINIMA	16	18
MAXIMA	61	50
RANGO	45	32

De los cuales en total se estudiaron a 25 pacientes pertenecientes al sexo femenino (62.5%), y 15 pacientes del sexo masculino (37.5%).(Grafica 2). En el grupo de estudio se incluyeron 13 mujeres (65%) y 7 hombres (35%), en el grupo control se incluyeron 12 mujeres (60%) y 8 hombres(40%). (Tabla 2)

FRECUENCIA POR GENERO



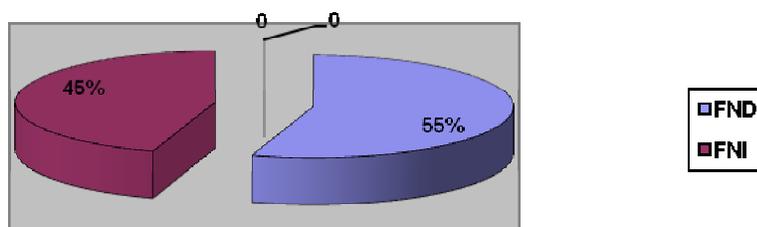
GRAFICA 2.

TABLA 2

Género	Frecuencia Grupo Estudio	%	Frecuencia Grupo Control	%
Mujer	13	65	12	60
Hombre	7	35	8	40
Total	20	100	20	100

De los 40 pacientes se observo que el sitio principal de presentacion de sinequia nasal fue la fosa nasal derecha, esto en 22 pacientes (55%), comparado con fosa nasal izquierda, que se presento en 18 pacientes (45%). (Grafica 3)

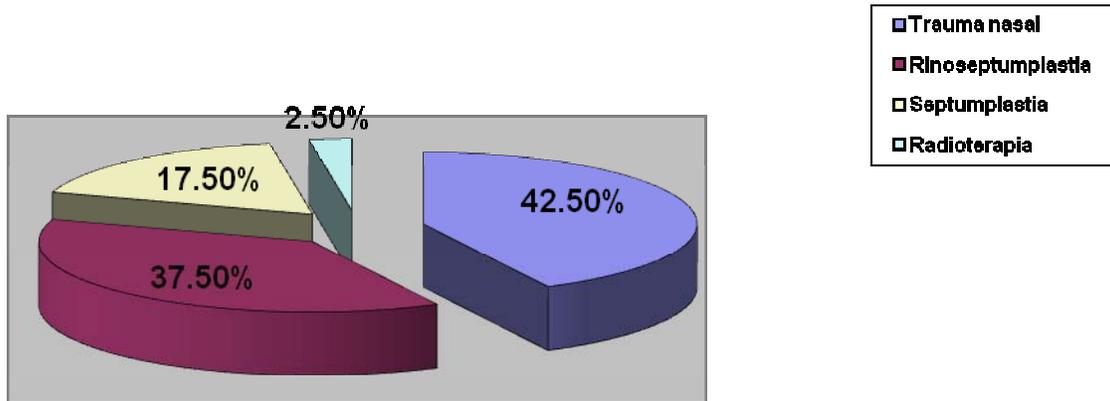
FRECUENCIA FOSA NASAL AFECTADA



GRAFICA 3.

La etiología más frecuente en la formación de sinequia nasal fue traumatismo nasal en 17 pacientes (42.5%), la segunda antecedente de rinoseptumplastia en 15 pacientes (37.5%), la tercera 7 pacientes con antecedente de septoplastia (17.5%) y solo 1 paciente (2.5%) con antecedente de radioterapia por LNH angiocentrico formando sinequia nasal posterior a este.(Grafica 4)(Tabla 3)

## FRECUENCIA DE ETIOLOGIA EN SINEQUIA NASAL



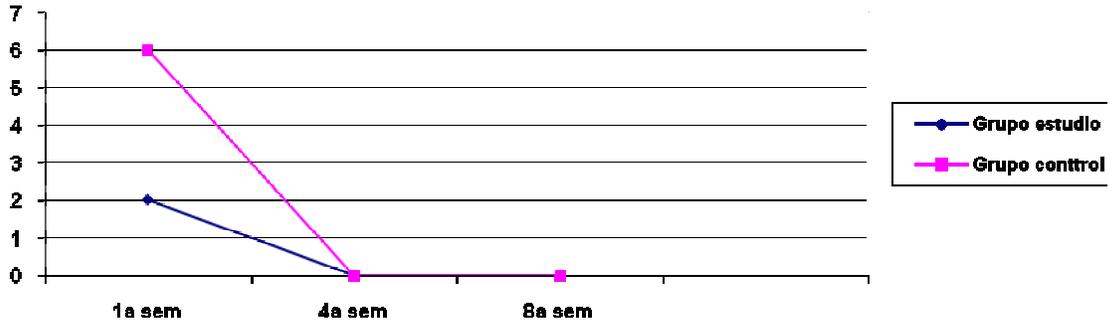
GRAFICA 4

TABLA 3

ETIOLOGIA	FRECUENCIA	%
TRAUMA NASAL	17	42.50
RINOSEPTUMPLASTIA	15	37.50
SEPTUMPLASTIA	7	17.50
RADIOTERAPIA	1	2.50
TOTAL	40	100

La presencia de recidiva a la primera semana dentro del grupo de estudio se reporto en solo 2 pacientes (10%)(Grafica 5), 1 postoperado de septumplastia de más de un mes de evolución, y el otro postoperado de rinoseptumplastia funcional con un mes de operado, en ambos se realizo nuevamente la resección de la sinequia y aplicación de mitomicina, presentando adecuada evolución sin recidiva al mes y a los dos meses de control de la segunda aplicación. El resto del grupo no presento recidiva a la primera, cuarta y octava semana.

### FRECUENCIA DE RECIDIVA



GRAFICA 5.

Dentro del grupo control la recidiva posterior a la colocación de cera se presentó en la primera semana en 6 pacientes (30%)(Grafica 5); 5 pacientes con sinequia posterior a traumatismo nasal de más de 1 año de evolución, 1 paciente posterior a fractura nasal de menos de 1 año de evolución. El resto del grupo no presentó recidiva a la primera, cuarta y octava semana.

Se analizaron por medio de t de student las recidivas de grupo control y grupo de estudio obteniendo un resultado t 1.000, lo cual estadísticamente no es significativo la recidiva entre el grupo de estudio y el grupo control.

Durante el estudio se aplicó un cuestionario a los pacientes del grupo de estudio, evaluando la tolerabilidad de la mitomicina sobre la mucosa nasal, reportando resultados a la primera, cuarta y octava semana. Se reportó solo en 2 pacientes sequedad nasal (10%), 1 paciente con dx de rinitis atrofica, más antecedente de traumatismo nasal motivo de la sinequia; el otro paciente con antecedente de radioterapia por LNH angiocentrico, el cual presentaba alteraciones en la mucosa nasal como secuelas de radioterapia.(Tabla 4). En ambos pacientes no se atribuyó el síntoma de sequedad nasal a la mitomicina, sino a la patología nasal de fondo.

## TOLERABILIDAD PACIENTES GRUPO ESTUDIO

EFFECTOS SECUNDARIOS	1ª SEMANA	4ª SEMANA	8ª SEMANA	TOTAL
PRURITO NASAL	0	0	0	0
SEQUEDAD NASAL	2	2	2	2
DOLOR EN SITIO APLICACIÓN	0	0	0	0
SANGRADO EN SITIO DE APLICACIÓN	0	0	0	0
COSTRAS NASALES	0	0	0	0
ULCERA EN MUCOSA NASAL	0	0	0	0

TABLA 4.

En ningún caso se presentó reacciones a la mitomicina tópica tales como ulceración o costra en la mucosa nasal, tampoco se refirió prurito nasal, dolor, epistaxis u obstrucción nasal.(tabla 4). En todos los pacientes se refirió mejoría en cuanto a síntomas de obstrucción nasal.

En el grupo control los 20 pacientes refirieron presentar molestias nasales durante la presencia de la cera como dolor, prurito nasal y rinorrea.

## DISCUSIÓN

La formación de sinequias es un problema inherente al proceso de cicatrización, desde 1990 se ha incrementado la investigación de la mitomicina como agente reductor en el proceso de cicatrización. (13).

La presencia de una sinequia nasal se ha reconocido como una complicación de la cirugía nasal entre un 11 y 36% (11). La etiología reportada como primer lugar es en este estudio fue traumatismo nasal (42.5%), ya que los procedimientos quirúrgicos se estudiaron en forma individual: rinoseptumplastia y septumplastia. Esto es debido a que los procedimientos bilaterales de pared lateral nasal aumentan la incidencia en un 10% en la presencia de sinequia nasal postquirúrgica(11), obteniendo en forma individual durante este estudio un resultado en rinoseptumplastia de 37.5% y en septumplastia un 17.5%.

Es importante considerar que la sede en que se realizó el estudio, es un Hospital - Escuela, en donde se realiza la formación de médicos en Otorrinolaringología, y en el cual se encuentra la cirugía nasal como parte de la enseñanza en sus residentes. Esto puede explicar el aumento en la incidencia de sinequia nasal postquirúrgica en comparación con la literatura.

No hay una referencia en cuanto edad y sexo para la presentación de sinequia nasal, únicamente el antecedente de lesión en tejidos nasales (11). En este estudio se reportó una incidencia mayor en mujeres y en una edad promedio de 31 años. Así como un sitio de presentación mayor en fosa nasal derecha.

En el grupo de estudio se aplicó mitomicina tópica posterior a la resección de la sinequia, la recidiva de este grupo se reportó únicamente en 10% en comparación al 30% del grupo control. A pesar de no ser estadísticamente significativa, esta diferencia en la presencia de recidiva a la primera semana posterior al tratamiento, se reportó una adecuada tolerabilidad, siendo lo contrario en el grupo control donde su totalidad reportaron síntomas de dolor, prurito nasal y rinorrea. Probablemente sea necesario en un futuro incrementar la muestra en ambos grupos para obtener una diferencia estadística más exacta.

Actualmente la mitomicina se utiliza previniendo la formación de cicatrices en muchos procedimientos quirúrgicos (12), la utilización previniendo la recidiva de sinequia nasal en este estudio no mostró ser más eficaz que el método tradicional, pero sí en cuanto a su tolerabilidad en la mucosa nasal, así como en la mejoría de obstrucción nasal.

Por lo que se debe considerar la aplicación de la mitomicina para la resección de sinequias, ya que es un tratamiento igual de eficaz, pero que ofrece mejor tolerabilidad, y por lo tanto una mejor calidad de atención al paciente.

## CONCLUSIONES

Durante el estudio se obtuvieron los siguientes resultados, la edad promedio en ambos grupos fue de 31 años, en total se incluyeron a 25 pacientes del sexo femenino y a 15 pacientes del sexo masculino. El sitio de principal presentación de sinequia nasal fue en fosa nasal derecha con un 55%.

La etiología principal durante este estudio se atribuye a traumatismo nasal, y en forma secundaria a rinoseptoplastia y septoplastia, como procedimientos quirúrgicos individualizados, ya que se ha reportado en literatura el tipo de procedimiento quirúrgico puede influir en la formación de sinequia nasal.

La presencia de recidiva en el grupo de estudio fue del 10%, y en el grupo control de 30%, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos ( $t=1.000$ ).

La tolerabilidad de la mitomicina en la mucosa nasal fue adecuada, sin reportar evidencia de efectos adversos, a excepción de 2 pacientes que refirieron sequedad nasal, como se explica en los resultados esto es atribuible a su patología nasal de fondo, ya que presentaban como diagnóstico adicional a sinequia nasal una rinitis atrófica. En el grupo control se refirieron en su totalidad dolor, prurito nasal y rinorrea, esto como efecto secundario a la presencia de cuerpo extraño en la fosa nasal.

Con los resultados obtenidos se debe considerar la resección de sinequia nasal con aplicación de mitomicina tópica, como un método alternativo en tratamiento, a pesar de no ser estadísticamente significativo en esta muestra, si hay mejoría en cuanto a obstrucción nasal en el total de los pacientes, además de referir menores síntomas secundarios a la comparación con los pacientes en los que se coloca una férula de cera en fosa nasal; y siendo un método mejor tolerado por los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Watelet, Applied anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. Allergy, vol. 54, 1999, pp14-25
2. De Andrade Quintanilla, The clinical and histological behavior of rat skin submitted to topical and injected Mitomycin C, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, vol. 69, 2003, pp 151-158
3. Udaka et al, Relationships among nasal obstruction, daytime sleepiness, and quality of life, The Laryngoscope, Diciembre, 2005, vol. 116(2), pp 2129-2132
4. Lang, Investigating the nasal cycle using endoscopy, rinoresistometry, and acoustic rhinometry, The Laryngoscope, Febrero 2003, vol 113(2), pp 284-289
5. Ney, Turbinectomy with videoendoscopy and microdebridador, Journal of Otorhinolaryngology, Diciembre 2000, vol 66, pp 633- 636
6. Adamson, Analysis of nasal air flow following repair of vestibular stenosis, The Journal of Otolaryngology, Agosto 1998, Vol 27, pp 200-206
7. Egan, A novel intranasal stent for functional rhinoplasty and nostril stenosis, The Laryngoscope, Mayo 2005, vol 115(5), pp 903-909
8. Hockstein, Transseptal suture to secure middle meatal spacers, Ear, Nose and Throat Journal, Enero 2006, vol. 85, pp 47-52
9. Celso, Comparative study of the effects of submucosal cauterization of the inferior turbinate with or without outfracture, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 2006, vol. 72, pp 89-95
10. Pomerantz, Platelet Gel for endoscopic sinus surgery, The Annals Of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology, Septiembre 2005, vol. 114, pp 699-706.
11. Malki, Nasal splints, revisited, The Journal of Laryngology and Otolaryngology, Agosto 1999, vol. 113, pp 725-733.
12. Ferguson, Time and Dose effects of Mitomycin C on extracellular fibroblasts and proteins, Enero 2005, vol. 115(1), pp 110-115
13. Gray, The Effect of mitomycin on extracellular matrix proteins in a rat wound model, The Laryngoscope, Febrero 2003, vol.113(2), pp 237-242
14. Seon Tae Kim, Effect of Mitomycin C on the size of antrostomy after endoscopic sinus surgery, The Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology, Septiembre 2006, vol.115, pp 673-676
15. Jong-Lyel Roh, Prevention of Posterior Glottic Stenosis by Mitomycin C, The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology, Julio 2005, vol. 114, pp 558-565  
Simpson, The Efficacy of Mitomycin-C treatment of laryngotracheal stenosis,

**ANEXO**

ENCUESTA A LOS PACIENTES EN PROTOCOLO  
USO DE MITOMICINA TÓPICA EN EL MANEJO DE SINEQUIA NASAL

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: M      F

Etiología de la Sinequia Nasal: \_\_\_\_\_

El paciente refiere:

		1ª sem	4ª sem		1ª sem	4ª sem
Prurito nasal	SI			NO		
Sequedad nasal	SI			NO		
Dolor	SI			NO		
Sangrado	SI			NO		
Obstrucción nasal	SI			NO		

A la exploración se encuentra:

		1ª sem	4ª sem		1ª sem	4ª sem
Costras nasales	SI			NO		
Úlcera en la mucosa nasal	SI			NO		
Recidiva de la sinequia	SI			NO		

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### PROTOCOLO: EFICACIA DE LA MITOMICINA EN EL MANEJO DE SINEQUIA NASAL Y SU TOLERABILIDAD EN EL SERVICIO DE ORL DEL HLALM

FECHA:

La mitomicina es un antibiótico con propiedades antitumorales y de agente antiproliferante. El mecanismo de acción es a través de las uniones del DNA, evitando la presencia excesiva de proteínas en el proceso de cicatrización de la herida, sin dañar la cicatrización, únicamente como agente reductor.

Actualmente la mitomicina se utiliza previniendo la formación de cicatrices en muchos procedimientos quirúrgicos, dentro de su uso nasal previniendo la estenosis en atresia coanal y prolongando la permeabilidad de las antróstomias.

Se ha demostrado en estudios previos la dosis utilizada en su aplicación tópica no presenta efectos tóxicos

Objetivo: Demostrar la eficacia de la mitomicina en la resección de la sinequia nasal para prevenir la recidiva de la sinequia, utilizando un manejo con menos molestias al paciente, ya que evita la colocación de férula nasal (cera) por 7 días dentro de la fosa nasal.

Se utiliza el medicamento en forma tópica por cuatro minutos dividido en dos tiempos de dos minutos y colocando posteriormente gelfoam por 3 días, continuando con un seguimiento en la consulta de ORL para corroborar su eficacia.

Riesgos probables:

Recidiva de la sinequia, también es riesgo probable en el uso de férula nasal (cera)

Formación de costras nasales

Úlceras o necrosis del tejido en donde se aplica la mitomicina (reportado en casos donde se inyecta la mitomicina en tejido subcutáneo)

Efectos adversos a determinar con su uso tópico:

Prurito nasal, Sequedad nasal, Dolor local en sitio de resección, Sangrado nasal, Obstrucción nasal

Estoy consiente del objetivo del estudio, sus probables riesgos y efectos adversos locales a determinar, aceptando ser parte del protocolo en estudio.

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_