

112416
3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

MANEJO DE LESIONES CICATRICIALES
LARINGOTRAQUEALES CON APLICACION
TOPICA DE MITOMICINA C

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
OTORRINOLARINGOLOGIA PEDIATRICA
PRESENTA

DRA. ADA ALICIA VILLATORO PAZ

TUTOR: DR. HIRAM ALVAREZ NERI
COTUTOR: PSIC. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA



MEXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"



MANEJO DE LESIONES CICATRICIALES EN ESTUDIOS DE POSGRADO
LARINGOTRAQUEALES CON APLICACIÓN DE MITOMICINA C

DIVISION DE ESPECIALIZACION
ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

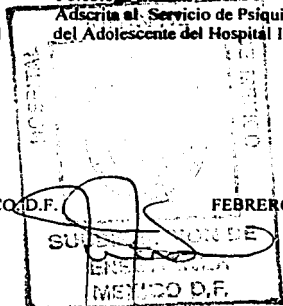
OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA :

DRA. ADA ALICIA VILLATORO PAZ

DR. HIRAM ALVAREZ NERI
Otorrinolaringólogo Pediatra
Médico Adscrito al Servicio de
Otorrinolaringología del Hospital
Infantil de México

PSIC. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA
Psicóloga Infantil
Adscrita al Servicio de Psiquiatría y Medicina
del Adolescente del Hospital Infantil de México



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2002.

AGRADECIMIENTOS

A MI HIJA : gracias por siempre tener un beso, una caricia o la más bella sonrisa para mí, aun cuando te deje de brindar gran parte de nuestro tiempo, pero fuiste mi principal motivación para dar un paso más.

A MI ESPOSO : por tu amor, apoyo y comprensión incondicionales y por seguir junto a mí.

A MI MADRE Y HERMANAS : por ser desde siempre parte esencial de mi vida y partícipes de mis éxitos y fracasos y por su ejemplo de tenacidad y nobleza ante la vida.

A EL DR. HIRAM ÁLVAREZ NERI : por su invaluable ayuda y enseñanzas para la realización de este trabajo, pero principalmente por ser un ejemplo de entrega, dedicación y humanismo ante el dolor ajeno.

A LA DRA. GABY TERCERO : por su orientación, apoyo y amistad que fueron claves para el desempeño de esta tesis.

A EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA : Gracias **Dr. Carlos De la Torre** por compartir parte de su gran experiencia. A la **Dra. Alicia Álvarez** y al **Dr. Juan León Aguilar** por sus consejos, enseñanzas y amistad. A **Marinita** y **Doris** por su calidez en todo momento.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS : por sus palabras de aliento y su sincero afecto.

ÍNDICE

	Página
1. Introducción	1
2. Etiología	2
3. Cuadro Clínico	2
4. Clasificación	3
5. Diagnóstico	3
6. Tratamiento	4
7. Pronóstico	4
8. Planteamiento del problema	4
9. Justificación del estudio	4
10. Objetivo	5
11. Metodología	5
12. Resultados	9
13. Discusión	15
14. Bibliografía	19

INTRODUCCIÓN

La mitomicina C (MC) es un antibiótico utilizado como antineoplásico, aislado originalmente por Wakaki en 1958 del *Streptomyces caespitosus*, que actúa como un agente alquilante inhibiendo la síntesis de DNA y proteínas ¹.

También se ha descrito la propiedad de inhibir la división celular y la proliferación de fibroblastos *in vivo* e *in vitro* ^{2,3}. La mitomicina C aplicada tópicamente ha sido utilizada inicialmente en patologías oftalmológicas. Su mayor aplicación se ha encontrado en cirugía de glaucoma con el objetivo de evitar el cierre temprano de trabeculotomías, así como, en el manejo del pterigión recidivante, con la finalidad de evitar la proliferación postoperatoria de epitelio patológico ⁴⁻¹⁰. También existen reportes experimentales y clínicos de su aplicación en el área de la otorrinolaringología ¹¹⁻¹⁷, en las que puede tener un papel importante en el tratamiento de patologías donde la formación anómala de cicatrices es un problema recurrente, como es el caso de la cirugía de atresia de coanas, cirugía endoscópica nasosinusal, dacriocistorrinostomía, o la corrección de atresia del canal auditivo. Sin embargo, es en el campo de la patología de la vía aérea donde los resultados pueden tener un impacto más significativo ¹³⁻¹⁷.

En humanos existe una experiencia limitada en el uso de mitomicina C en el manejo de lesiones cicatriciales de la vía respiratoria. Ward y colaboradores en un reporte del empleo clínico de mitomicina en 5 pacientes pediátricos con estenosis laringotraqueal sometidos a reconstrucción quirúrgica y fracaso al tratamiento convencional, lograron la decanulación de todos los casos después de la aplicación tópica de mitomicina C ¹³. Rahbar y colaboradores en un reporte de 8 pacientes con estenosis glótica y subglótica manejados con resección laser de CO₂, reportan éxito en todos sus casos posterior a la aplicación tópica de mitomicina C ¹⁴.

ETIOLOGÍA

En la era previa a la intubación endotraqueal y a la ventilación mecánica, la mayoría de las lesiones cicatriciales de la vía aérea eran de origen idiopático, congénito o traumático. Este panorama cambió a finales de los años sesenta y principios de los setenta, con la creación de unidades de cuidados intensivos y la utilización generalizada de la intubación endotraqueal con ventilación asistida como alternativa a la traqueostomía en pacientes con obstrucción de la vía aérea; a partir de entonces, el daño producido por intubación endotraqueal ha sido la causa más frecuente de lesiones cicatriciales de las estructuras laringotraqueales^{18, 19}, entre las que se incluyen : estenosis laringotraqueal, fijación cricoaritenoides, granulomas obstructivos, bandas de fijación y traqueomalacia.

CUADRO CLÍNICO

Las lesiones cicatriciales de la vía aérea, pueden condicionar grados variables de disfonía y disnea, sobre todo realacionada con el ejercicio físico, dependiendo de la región afectada y el porcentaje de obstrucción.

Es importante señalar que las estenosis mínimas subglóticas pueden permanecer sin diagnóstico varios años.

CLASIFICACIÓN

El interior de la laringe se divide en tres regiones : **supraglótica, glótica y subglótica**. La primera, situada por arriba del borde libre de las cuerdas vocales verdaderas, está formada por el orificio superior de la laringe que tiene como límite anterior la epiglotis, a los lados los repliegues aritenoepiglóticos y los canales faringolaríngeos o senos piriformes y en la parte posterior, el vértice de los aritenoides. Las cuerdas vocales superiores o falsas se hallan encima de las verdaderas y limitan con éstas, a ambos lados, una cavidad elíptica anteroposterior, el ventrículo laríngeo.

La glotis es un espacio triangular que tiene base posterior y vértice anterior, y que limita lateralmente con el borde libre de cada cuerda vocal. En el niño este espacio mide 4mm en su base y 7 mm en sentido anteroposterior. La región subglótica es la más estrecha , siendo en el niño muy vascularizada y rica en tejido areolar laxo. Esto explica la propensión y rapidez con que se producen en ellos los cuadros obstructivos laríngeos por inflamación y edema.

De ahí que se utilice la localización de la patología cicatricial laringotraqueal según la región anatómica afectada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico presuncional es en base a la historia clínica detallada y al cuadro clínico sugestivo; sin embargo, el diagnóstico de certeza se basa en la visión directa mediante una Laringoscopia Directa diagnóstica con la cual se determina el tipo de lesión (banda, granuloma, tejido de granulación, estenosis, etc.) y el grado de obstrucción (%). Así pues, el advenimiento de técnicas endoscópicas de diagnóstico y manejo quirúrgico también han contribuido a dar un nuevo enfoque al problema, una detección más temprana y un tratamiento más individualizado ^{18, 20}.

TRATAMIENTO

El manejo de estas patologías constituye un verdadero reto, habiéndose intentado entre otras opciones : el uso de cirugía de expansión, injertos, resección-anastomosis, fotoresección y vaporización laser, colgajos y otros métodos de tratamiento coadyuvante como la inyección local de esteroides o la administración de esteroides sistémicos, la aplicación de sustancias esclerosantes, aplicación de toxina botulínica, dilatación repetida y férulas intralaringeas, la mayoría de las veces con resultados poco satisfactorios, lo que refleja la complejidad del problema.

PRONÓSTICO

Como ya se ha comentado, los resultados con los métodos convencionales existentes son poco alentadores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Es la mitomicina C una alternativa, segura y eficaz en el tratamiento de lesiones cicatriciales de la vía aérea?

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO :

Las lesiones cicatriciales de la vía aérea constituyen un grave problema de salud pública si se considera que los pacientes afectados requieren de un elevado nivel de atención y la participación de numerosos especialistas en las diferentes áreas médico- quirúrgicas que intervienen en su diagnóstico, manejo y rehabilitación¹⁷.

Los pacientes portadores de lesiones cicatriciales laringotraqueales son víctimas de un importante deterioro físico y emocional que impactan de manera alarmante su calidad de vida.

El contar con un tratamiento alternativo que ha demostrado tener eficacia clínica en la prevención y/o disminución de lesiones cicatriciales, y en nuestro caso particular en la vía aérea, representa una nueva forma de manejo que puede contribuir, aunado al manejo quirúrgico específico, a evitar que los pacientes con patología cicatricial de la vía aérea, dependan de una cánula de traqueostomía de por vida.

OBJETIVO :

Mostrar nuestra experiencia con la aplicación tópica de mitomicina C en pacientes pediátricos con patología cicatricial laringotraqueal.

METODOLOGÍA

LUGAR :

El estudio se realizó en el Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", que es una institución de tercer nivel de atención médica, dependiente de la Secretaría de Salud y que atiende a pacientes de diversos estados de la República Mexicana.

DISEÑO :

Serie de casos.

POBLACIÓN :

La muestra se conformó de 12 pacientes, cinco mujeres (41.6%) y siete hombres (58.3%), con edades de un mes a 14 años, con diagnóstico de patología cicatricial laringotraqueal o lesiones obstructivas de la vía respiratoria por proliferación de tejido de granulación, los cuales fueron atendidos en el Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" entre enero y junio del 2000.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN :

- **Pacientes con diagnóstico de patología cicatricial laringotraqueal (bandas laringeas anteriores y/o posteriores, tejido de granulación, granulomas, estenosis) sometidos a laringoscopia directa diagnóstica y video-endoscopia preoperatoria.**
- **Seguimiento de por lo menos 12 meses posterior al tratamiento quirúrgico específico y aplicación tópica de Mitomicina C.**
- **Pacientes con laringoscopias de control posterior al manejo quirúrgico específico y aplicación tópica de mitomicina C a las 3 y 6 semanas y a los 3, 6, 12 y 18 meses.**

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN :

- **Pacientes con patología pulmonar primaria.**
- **Pacientes con malformaciones craneofaciales.**
- **Pacientes con diagnóstico de laringomalacia.**

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN :

- Fallecimiento de los pacientes por complicaciones no relacionadas a la aplicación tópica de mitomicina C.
- Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

VARIABLES DEL ESTUDIO :

Independiente: Mitomicina C tópica (variable cualitativa nominal).

Dependiente: Patología cicatricial laringotraqueal.

De confusión: Edad del sujeto, raza, sexo, estado inmunológico, región anatómica afectada, tipo de cicatriz y tiempo de evolución.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES :

Mitomicina C : Antibiótico Antineoplásico que actúa como agente alquilante inhibiendo la síntesis de DNA y proteínas, que inhibe también la división celular y la proliferación de fibroblastos.

Patología cicatricial laringotraqueal : Cualquier formación de tejido anormal (blanda, dura, cartilaginosa o mixta) que disminuya u obstruya el diámetro de la vía aérea, comprometiendo la función respiratoria.

INSTRUMENTOS :

MITOMICINA C : Antibiótico antitumoral inhibidor de la proliferación de fibroblastos.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO :

Se estudiaron todos los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente por patología cicatricial laringotraqueal en el servicio de otorrinolaringología y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se les efectuó una historia clínica completa, con énfasis en la sintomatología respiratoria y cuyo diagnóstico se estableció mediante una laringoscopia directa y videoendoscopia con telescopios rígidos de 0° y 4mm de diámetro, obteniéndose la documentación preoperatoria y un seguimiento postoperatorio con subsiguientes estudios endoscópicos y videocintas a las 3 y 6 semanas y a los 3, 6, 12 y 18 meses.

A todos los pacientes se les practicó como método primario de tratamiento, la resección de la lesión de base, ya sea por vaporización con laser de CO₂ o mediante resección convencional, luego de lo cual se aplicó tópicamente solución de adrenalina 1:100,000U durante un minuto hasta lograr una adecuada hemostasia de la región a tratar. Posteriormente se aplicó solución de mitomicina 0.1mg/ml , a una dosis de 0.5ml embebida en cotonoides los cuales fueron dejados en el sitio de la resección por un periodo de 5 minutos. No se limpió el excedente de la solución, ni se utilizó ningún otro método alternativo de manejo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

Para analizar los datos que resultaron del estudio, se utilizó el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) 10.0 resumiéndose a través de la estadística descriptiva (proporciones).

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 12 pacientes, cinco del sexo femenino y siete del sexo masculino con una edad entre un mes a 14 años de edad, con una media de 7 años, con patología obstructiva de la vía aérea secundaria a tejido de granulación o cicatrización patológica a diferentes niveles. Para el análisis estadístico de los resultados, se eliminó a una paciente que falleció por causas no relacionadas con la aplicación tópica de mitomicina C.

La Tabla 1 resume la información de los pacientes estudiados.

Cinco de los pacientes (41.6%) presentaron lesiones cicatriciales de la vía aérea secundarias a intubación endotraqueal (dos por intubación traumática (16.6%) y tres (25%) por intubación prolongada); cuatro (33.3%) por secuelas postoperatorias debidas a numerosas resecciones con laser de CO2, por papilomatosis laríngea y tres (25%) por tejido de granulación obstructivo postoperatorio en pacientes sometidos a reconstrucción laringotraqueal cuyo diagnóstico de base era la estenosis subglótica.

De los cinco pacientes con antecedente de intubación traumática o prolongada, dos presentaron granulomas en la vía respiratoria.

Paciente (8.3%) de un mes de edad, desarrolló obstrucción respiratoria secundaria a un **granuloma laríngeo** en la comisura posterior como secuela de una **intubación traumática**, que impedía su extubación a pesar de múltiples intentos por destetarlo del ventilador. En este paciente se reseco la lesión con microdebridador laríngeo y se aplicó mitomicina tópicamente en el sitio de la lesión, lográndose decanular finalmente a las 6 semanas, previo control endoscópico.

Paciente (8.3%) con un **granuloma traqueal** secundario a **traqueostomía por intubación traumática**, con 80% de obstrucción de la luz traqueal, cuyo manejo consistió en resección directa

mediante broncoscopia y aplicación de mitomicina C, con excelente resultado, lográndose decanular sin recurrencias de la lesión a las 6 semanas del postoperatorio, previo control endoscópico. (Caso 1).

Tres pacientes (25%) más, tenían **lesiones cicatriciales a nivel de glotis y subglotis** como consecuencia de **intubación prolongada**. Uno de ellos presentaba estenosis glótica anterior y posterior, la cual fue resuelta mediante resección simple y aplicación de mitomicina C. Los otros dos pacientes desarrollaron estenosis subglótica de aproximadamente 30%, condicionándoles limitación moderada de la actividad física, disnea de grandes a medianos esfuerzos, estridor y dificultad respiratoria leve. Ambos casos fueron manejados con resección laser y aplicación tópica de mitomicina y su evolución fue satisfactoria, eliminándose la patología cicatricial, sin observar recurrencias.

De los tres pacientes (25%) intervenidos quirúrgicamente mediante procedimientos de **reconstrucción laringotraqueal** (un paciente con aplicación de injerto anterior de cartilago costal y dos casos de resección parcial del cricoides con anastomosis tirotraqueal), todos desarrollaron ulteriormente gran proliferación de **tejido de granulación** a nivel de los sitios de sutura, comprometiendo el resultado funcional de la operación. Sin embargo, se logró el control del proceso patológico con la aplicación tópica de mitomicina C, después de la resección del tejido de granulación con pinzas endolaringeas de copa, logrando la decanulación de los pacientes en un segundo tiempo (3 a 6 meses), luego de varias valoraciones endoscópicas. En uno de los casos fue necesaria la aplicación de mitomicina C en dos ocasiones, quedando finalmente una estenosis residual mínima (menor del 20%), que no tiene repercusión clínica funcional.(Caso 2).

Cuatro pacientes (33.3%) con diagnóstico de **papilomatosis laríngea recurrente**, presentaron múltiples **lesiones cicatriciales secundarias a resecciones con laser de CO₂**. Uno de ellos presentó una banda glótica anterior, dos más desarrollaron bandas cicatriciales en comisura posterior y finalmente un lactante de 11 meses de edad, presentó estenosis subglótica (20% de obstrucción), que condicionaba mayor morbilidad respiratoria aunada al diagnóstico de base. Estos pacientes fueron manejados con resección

laser de las lesiones papilomatosas así como de la de la patología cicatricial, con la aplicación tópica de mitomicina C. En todos ellos se logró la eliminación de la patología cicatricial y además se observó un mejor control de la patología de base en el sitio de la aplicación en evaluaciones posteriores. Únicamente el paciente más pequeño, portador de una papilomatosis laringotraqueal severa, falleció como consecuencia de obstrucción de la cánula de traqueostomía, sin relación a la aplicación de mitomicina.

Todos los pacientes de nuestro estudio mejoraron clínicamente y permanecen asintomáticos después del manejo quirúrgico y la aplicación tópica de mitomicina C, en un periodo de seguimiento que va de 12 a 18 meses, con una media de 15 meses.

No se encontraron efectos adversos detectables tanto a nivel local como sistémico en ninguno de los sujetos del estudio, incluso en aquellos pacientes con papilomatosis laríngea.

TABLA 1

Pacientes manejados con mitomicina C por lesiones cicatriciales de la vía aérea.

ESG=estenosis subglótica.

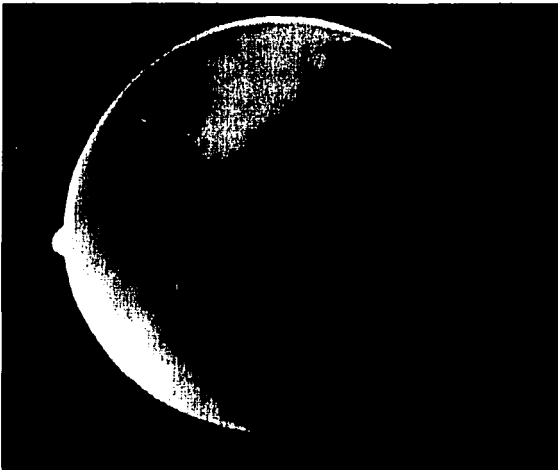
Paciente	Edad	Causa	Tipo de lesión	Grado de estenosis	Tiempo de evolución	Traqueostomía preoperatoria	Resultado	Estado actual
1.BLO	3 años	Intubación prolongada	Estenosis subglótica firme	Obstrucción del 40%	1 año	NO	Subglotis normal	Asintomática
2.JFC	14 años	Traumatismo cervical+ intubación prolongada	Estenosis gloto-subglótica firme	Banda glótica anterior y posterior+ ESG 90%	2 años	SI	Aritenoides izquierdo hipomóvil+ ESG 20%	Mejoría de sintomatología
3.CCG	2.5 años	Intubación prolongada	Úlcera local y ESG laxa	Obstrucción del 30%	2 meses	NO	Laringe normal	Asintomática
4.SCA	4 años	Intubación traumática	Tejido de granulación	Granuloma traqueal. 80% obstrucción	3 años	SI	Traqueal normal. Decanulación	Asintomático
5.ACS	1 año	Papilomatosis laringea+múltiples Resecciones laser	Estenosis subglótica firme	Obstrucción del 30%	2 meses	SI	Subglotis libre de estenosis	Defunción por otra causa
6.PDH	4 años	Papilomatosis laringea+múltiples Resecciones laser	Banda glótica anterior firme	Obstrucción del 25%	2 meses	NO	Glotis libre de estenosis	Mejoría clínica
7.RVV	4 años	Papilomatosis laringea+múltiples resecciones laser	Banda interaritenoidica firme	Obstrucción del 30%	1 mes	NO	Comisura posterior normal	Mejoría clínica
8.MMI	7 años	Papilomatosis laringea+múltiples resecciones laser	Banda interaritenoidica firme	Obstrucción del 25%	1 mes	NO	Supraglotis normal	Mejoría clínica
9.FGR	1 mes	Intubación traumática	Granuloma en comisura posterior	Obstrucción del 50%	15 días	NO	Glotis normal	Asintomática
10.IRT	5 años	POP resección cricoidea+ anastomosis Tirotraqueal por ESG	Tejido de granulación postoperatorio	Obstrucción del 80%	2 meses de POP	SI	Decanulación	ESG residual mínima
11.CBV	5 años	POP división cricoidea+injerto anterior por ESG	Tejido de granulación	Obstrucción del 80%	1 mes de POP	SI	Decanulación	Asintomático
12.BVV	6 años	POP resección cricoidea + anastomosis tirotraqueal por ESG	Tejido de granulación	Obstrucción del 80%	3 semanas de POP	SI	Decanulación	ESG residual menor 20%

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Caso No. 1
GRANULOMA TRAQUEAL



Granuloma traqueal vista preoperatoria



**Granuloma traqueal vista postoperatoria después de 6
semanas de resección y aplicación de mitomicina**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

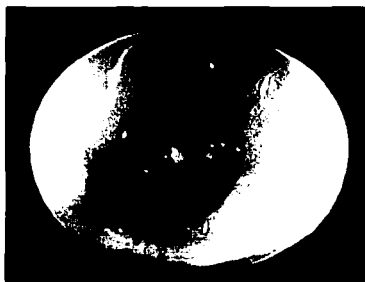
Caso No. 2
ESTENOSIS SUBGLOTICA



**Estenosis subglótica del 95%
imagen preoperatoria**



**Vista postoperatoria a los 7 días de
reconstrucción laringotraqueal con
escaso tejido de granulación**



**Imagen a las 3 semanas del
postoperatorio, abundante tejido
granulación con un 90% de
obstrucción.**



**Vista endoscópica a las 8 semanas
posterior a resección de tejido de
granulación y aplicación de
mitomicina. Estenosis residual**

DISCUSIÓN

La MC es un antibiótico antitumoral aislado del *Streptomyces caespitosus* cuya actividad antitumoral está relacionada con la inhibición de la replicación del DNA, que es capaz de condicionar muerte celular¹⁻³. También se ha descrito una fuerte actividad inhibitoria de la proliferación de fibroblastos *in vivo* e *in vitro* en cultivo de tendón humano³. Esta particularidad está estrechamente relacionada con su capacidad para influir en los procesos de cicatrización anormal y formación de tejido de granulación, pero, permitiendo la reepitelización de la lesión^{3, 13}. Khaw y colaboradores han demostrado que una aplicación única de mitomicina tiene un efecto duradero en el sitio de aplicación, modificando la capacidad de proliferación y morfología celular, que puede extenderse hasta 36 días³.

En el campo de la oftalmología, la mitomicina ha sido empleada con éxito como tratamiento coadyuvante en la cirugía de glaucoma, evitando el cierre temprano de la trabeculectomía, no obstante que su mecanismo exacto de acción no es bien conocido^{4, 5, 7}. Del mismo modo se ha utilizado en el control del pterigión recidivante con buenos resultados controlando la formación de nuevo tejido patológico^{5, 6, 8, 9}. Sin embargo, también se han reportado algunas complicaciones locales como la perforación de la esclerótica que es una estructura relativamente avascular⁸.

En el área de la otorrinolaringología también se ha utilizado la aplicación de mitomicina C en forma tópica en estudios experimentales, principalmente con el objeto de retardar el cierre temprano de dacriocistorrinostomías, antrostomías endonasales y timpanocentesis¹²⁻¹⁶.

Las patologías cicatriciales en la vía aérea constituyen un problema de gran relevancia, dada su propensión a la recurrencia, recicatrización y formación de tejido de granulación en los puntos de incisión, independientemente de que se utilice corte frío o fotoresección o vaporización con laser. Por ello se han intentado además de numerosas técnicas quirúrgicas, el uso de algunas

estrategias de tratamiento coadyuvante entre las que podemos mencionar : la inyección local repetida de esteroides, esteroides sistémicos, sustancias esclerosantes, toxina botulínica, férulas intralaringeas, fijación externa y dilataciones periódicas. La mayoría de estos tratamientos no han demostrado utilidad en el manejo de las reestenosis y formación de tejido de granulación.

Las lesiones cicatriciales a nivel de la glotis, subglotis y traquea pueden ser tratadas mediante numerosas técnicas quirúrgicas, desde fotoresección laser, división con corte frío mediante microcirugía endolaríngea, ferulización prolongada o requerir de técnicas de reconstrucción más complejas e invasivas^{18, 20, 22-30}. El objetivo de la reconstrucción laringotraqueal es el establecimiento de una vía segura y permeable que permita la decanulación del paciente y en segundo plano, la conservación de la voz^{18, 20, 22-28}. El principal factor de fracaso es la formación de tejido de granulación como respuesta orgánica a la agresión quirúrgica, ya que la mucosa respiratoria reacciona primero con inflamación local y después con infección, necrosis, desarrollo de tejido de granulación y finalmente con cicatrización patológica¹³. La MC puede intervenir modificando esta secuencia de eventos, permitiendo una mejor cicatrización de la herida quirúrgica.

Estudios en animales de experimentación han demostrado que la aplicación tópica de mitomicina puede prevenirle desarrollo de tejido de granulación y cicatrización patológica ante una agresión de la mucosa y tejidos blandos de las estructuras laringotraqueales, evitando así la aparición de obstrucción respiratoria^{15, 16}. Ingrams y colaboradores han demostrado también una adecuada reepitelización en el sitio de aplicación; desde el punto de vista morfológico, un reestablecimiento de epitelio ciliado de tipo respiratorio normal, y mediante microscopía electrónica, han evaluado el efecto sobre los cilios de la mucosa respiratoria, descubriendo que estos, presentaban una completa recuperación, dos semanas después de la aplicación tópica de mitomicina¹². Estos dos aspectos son primordiales en la cirugía de la vía respiratoria, donde los objetivos son una adecuada cicatrización y el reestablecimiento de la mucosa normal, con una función ciliar conservada, fenómeno que desde el punto de vista clínico observamos en nuestros pacientes. En humanos, la experiencia publicada es limitada^{13, 14}. Ward y colaboradores

llevaron a cabo un estudio clínico en 70 pacientes pediátricos a los cuales se había practicado cirugía de reconstrucción laringotraqueal con injerto de cartilago costal posterior, anterior o ambos. Cinco de estos pacientes no lograron ser decanulados debido a obstrucción por tejido de granulación o reestenosis, siendo manejados en numerosas ocasiones con resección laser, ferulización repetida, dilataciones broncoscópicas, tratamiento de reflujo gastroesofágico, antibioticoterapia en uno o más intentos, todo ello sin éxito, persistiendo con obstrucción y dependiendo de la cánula de traqueostomía, por lo que consideraron a estos pacientes como fracaso al tratamiento convencional, decidiendo como estrategia de tratamiento la aplicación tópica de MC en solución al 0.1mg/ml durante dos minutos, después de una nueva resección de la lesión. El resultado logrado en estos pacientes fue exitoso en todos los casos, haciendo posible la decanulación de todos ellos, los cuales permanecieron asintomáticos después de dos años de seguimiento ¹³. Rahbar y colaboradores en un reporte de 8 casos con estenosis glótica posterior y subglótica manejados mediante resección laser y aplicación de mitomicina a una dosis de 0.5ml con 0.4mg/ml de solución, aplicada en el sitio de la resección durante 4 minutos, obtuvieron un resultado exitoso en todos sus pacientes, con un seguimiento de 15 meses ¹⁴.

Estas y otras observaciones concuerdan con los resultados clínicos obtenidos en nuestra serie de pacientes. El resultado anatómico logrado y la evolución en cada caso, nos permite concluir que el empleo de la MC puede controlar satisfactoriamente todas aquellas lesiones que tienen como base la formación de tejido de granulación en las estructuras laringotraqueales. Más aún, también observamos una respuesta ampliamente satisfactoria en nuestros casos con lesiones cicatriciales a nivel glótico y subglótico como consecuencia de intubación endotraqueal, los cuales suelen ser refractarios a otro tipo de tratamiento.

No obstante que la dosis y tiempo de aplicación de la solución de mitomicina C varía en los diferentes reportes experimentales y clínicos, nosotros obtuvimos buenos resultados con la concentración y tiempo utilizados, sin observar efectos adversos locales o sistémicos demostrables en ninguno de los casos.

Los datos en la literatura y los expuestos en este reporte son alentadores, sin embargo, sabemos que se requieren estudios controlados y muestras más extensas de pacientes que permitan el análisis estadístico riguroso de los datos obtenidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hardman JG, Limbird LE. Eds. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9a edition. New York: Mc Graw- Hill 1996; 1268,1465-1481.
2. Jampel. **Effect of brief exposure to mitomycin-C on viability and proliferation of cultured human Tenon's capsule fibroblast.** Ophthalmology 1992; 99(9): 1471-76.
3. Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB, Grierson I, Shultz G, McGorray S. **Prolonged localized tissue effects from 5-minute exposures to fluorouacil and mitomycin C.** Arch Ophthalmol 1993; 111: 263-7.
4. Chen CW. **Trabeculectomy with simultaneous application of topical mitomycin C in refractory glaucoma.** J Ocul Pharmacol Ther 1990; 6: 175-182.
5. Pasqual LR, Thibault D, Dorman-Pase ME et al. **Effective topical mitomycin C on glaucoma filtration surgery in monkeys.** Ophthalmology 1992; 99 (1): 14-18.
6. Sugar A. **Who should receive mitomycin-C after pterygium surgery?** Ophthalmology 1992; 99 (11): 1645-1646.
7. Suemori-Matsushit KH, Yamamoto T, Kawade K. **Low dose and high dose mitomycin trabeculectomy as an initial surgery in primary open-angle glaucoma .** Ophthalmology 1993; 100 (11): 1624-1628.
8. Frutch-Pery J, Siganos CS, Ilsar M. **Intraoperative application of topical mitomycin C for pterygium surgery.** Ophthalmology 1996; 103 (4): 674-677.
9. Cruz OA. **Evaluation of mitomycin to limit operation adhesions in strabismus surgery.** J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1996; 33 (2): 89-92.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

10. Ugurbas SH, Zilelioglu G, Sargon MF, Anadolu Y, Akiner M, Akturk T. **Histopathologic effects of mitomycin-C on endoscopy transnasal dacryocystorhinostomy.** *Ophthalm Surg Lasers* 1997; 28 (4): 300-304.
11. Van Leeuwen y Strem
12. Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, Pankratov M, Shapshay M. **Sinus surgery : Does mitomycin C reduce stenosis?.** *Laryngoscope* 1998: 108: 883-886.
13. Ward RF, April MM. **Mitomycin-C in the treatment of tracheal cicatrix after tracheal reconstruction.** *Int J Pediatr Oto Rhino Laryngol* 1998; 44: 221-226.
14. Rahbar R, Valdez TA, Shapshay SM. **Preliminary results of intraoperative Mitomycin –C in the treatment and prevent of glottic and subglottic stenosis.** *J Voice* 2000; 14: 282-286.
15. Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, Huang S, Page RN, Baranowsky B, Luther M, McGehee B, Reinsch L. **Preservation of function and histologic appearance in the injured glottis with topical mitomycin- C.** *Laryngoscope* 1999; 109: 1125-1129.
16. Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R, Gramlich T, Strome M. **Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis?.** *Laryngoscope* 1999: 109: 1594-1600.
17. Correa AJ, Reinisch L, Sanders DL, Huang S, Deriso W, Duncavage JA, Garrett CG. **Inhibition of subglottic stenosis with mitomycin C in the canine model.** *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 1053-1060.
18. Fearon B. **Laryngeal problems in children.** *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 124-126.
19. Kenna MA, Reilly JS, Stool SE. **Tracheotomy in the preterm infant.** *Ann otol Rhinol Laryngol* 1997; 96: 68-71.

20. Ward RF, Gordon M, Rabkin D, April MM. **Modifications of airway reconstruction in children.** Ann Otol Rhinol Laryngol 1998; 107: 365-69.
21. Gavilan J, Cerdeira MA, Toledano A. **Surgical treat of laryngotracheal stenosis: a review of 60 cases.** Ann Otol Rhinol Laryngol 1998; 107: 588-592.
22. Cotton RT, Gray SD, Miler RP. **Update of the Cincinnati experience in pediatric laryngotracheal reconstruction.** Laryngoscope 1989; 99: 1111-1116.
23. Zalzal GH. **Treatment of laryngotracheal stenosis with anterior and posterior cartilage grafts.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 82-86.
24. Lusk RP, Gray S, Muntz HR. **Single-stage laryngotracheal reconstruction.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: 171-173.
25. Seid AB, Pransky SM, Kearns DB. **One-stage laryngotracheoplasty.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: 408-410.
26. Cotton RT, Myer III CM, O'Connor DM, Smith ME. **Pediatric laryngotracheal reconstruction with cartilage grafts and endotracheal tube stenting: the single-stage approach.** Laryngoscope 1995; 105: 818-821.
27. Pearson FG, Cooper JD, Nelems JM, Van Nostrand AWP. **Primary tracheal anastomosis after resection of the cricoid cartilage with preservation of recurrent laryngeal nerves.** J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70: 806-816.
28. Pearson FG, Brito-Filomeno L, Cooper JD. **Experience with partial cricoid resection and thyrotracheal anastomosis.** Ann Otol Rhinol Laryngol 1986; 95: 582-585.

29. Monnier P, Lang F, Savary M. **Partial cricotracheal resection for severe pediatric subglottic stenosis- update of the Lausanne experience.** Ann Otol Rhinol Laryngol 1998; 107: 961-968.
30. Myer CM, Hartley BEJ. **Pediatric laryngotracheal surgery.** Laryngoscope 2000;