



ORIGINAL BREVE

Mitomicina C tópica endotraqueal como terapia complementaria al tratamiento endoscópico de la estenosis laringotraqueal fibrótico-cicatricial recurrente

S. Cortés de Miguel^{a,*}, J. Cabeza Barrera^a, M. Gallardo Medina^b, L.F. Cassini Gómez de Cádiz^b, A. Salmerón-García^a y F. Rodríguez Lucas^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido el 16 de septiembre de 2009; aceptado el 22 de abril de 2010

Disponible en Internet el 16 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Estenosis laringotraqueal;
Tratamiento endoscópico;
Mitomicina C tópica

KEYWORDS

Laryngotracheal stenosis;
Endoscopic treatment;
Topical Mitomycin C

Resumen

Objetivo: Describir la preparación de mitomicina C tópica endotraqueal y los resultados clínicos de 4 pacientes tratados de forma coadyuvante con mitomicina C tópica para estenosis laringotraqueales (ELT) graves y recurrentes.

Método: Revisión bibliográfica para determinar la concentración y forma de elaboración de mitomicina C para uso tópico endotraqueal. Revisión de las historias clínicas.

Resultados: Se determina una concentración de 0,4 mg/ml mitomicina C tópica en el tratamiento de las estenosis laringotraqueales. En los casos tratados se aplicó la solución de 0,4 mg/ml en la zona estenosada tras fotorresección con láser y dilatación con broncoscopio. Tres pacientes se encuentran asintomáticos desde el punto de vista respiratorio y en uno, ha fracasado el tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento ELT es complejo debido al continuo desarrollo de tejido de granulación y fibrosis como consecuencia de lesiones de la vía aérea. La mitomicina C tópica, por sus potentes efectos antifibróticos, parece ser el agente coadyuvante idóneo.

© 2009 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Topical endotracheal mitomycin C as a complementary treatment for endoscopic treatment of recurrent laryngotracheal stenosis

Abstract

Objective: To describe the preparation of topical endotracheal mitomycin C and the clinical outcomes of four patients with recurrent and severe laryngotracheal stenosis (LTS) treated with adjuvant topical mitomycin C.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: soldelsur@libero.it (S. Cortés de Miguel).

Method: Literature review to determine the concentration and method of preparation of topical mitomycin C for endotracheal use. REVIEW OF CLINICAL HISTORIES.

Results: We established a concentration of 0.4 mg/ml topical mitomycin C for the treatment of laryngotracheal stenosis. In the treated cases, we applied a 0.4 mg/ml solution to the wound site following laser surgery and dilatation with bronchoscope. Three patients remain asymptomatic from a respiratory perspective, and treatment failed in one case.

Conclusions: LTS treatment is complex due to the continuous development of granulation tissue and fibrosis following injury to the airways. Topical mitomycin C seems to be the ideal adjuvant agent thanks to its powerful antifibrotic effects.

© 2009 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La estenosis laringotraqueal (ELT) es una enfermedad discapacitante y potencialmente mortal que consiste en una disminución progresiva y permanente del calibre de la luz laríngea traqueal y que puede ser de origen congénito o adquirido. Este estrechamiento parcial o completo de la vía aérea superior, produce dificultad para respirar, afecta a la fonación, e incluso compromete el proceso deglutivo. Las estenosis laringotraqueales de origen adquirido, son mucho más frecuentes que las de origen congénito, debido sobre todo al uso de la intubación endotraqueal, lo que ha resultado en un marcado incremento del trauma intralaringeo y traqueal, que tras la cicatrización y aparición de la estenosis, incapacita al paciente para el desarrollo adecuado de sus actividades sociales y laborales. La frecuencia es difícil de apreciar pero según diferentes estudios podría oscilar entre el 5–20% de los pacientes intubados o traqueostomizados^{1,2}.

En la actualidad existen diferentes tipos de opciones terapéuticas para el manejo de la estenosis laringotraqueal, que serán individualizadas según la gravedad del caso. Se intenta evitar la cirugía radical y utilizar técnicas menos invasivas como la dilatación con broncoscopio rígido, las prótesis traqueales y la fotorresección con láser. Sin embargo ninguna opción terapéutica ofrece un resultado adecuado del 100% y todas ellas pueden provocar daño adicional a la mucosa aérea desembocando en la aparición de reestenosis, por el desarrollo de un tejido de neoformación de carácter fibrótico cicatricial^{1,2}. El hecho de que este tipo de lesiones curse con una intensa respuesta inflamatoria tanto por la lesión inicial de la vía aérea como por el tratamiento posterior, que provoca la formación excesiva de tejido de granulación y fibrosis, hace que en los últimos años se hayan intentado aplicar procedimientos alternativos centrados en modular la respuesta del huésped a la lesión inicial³. Un ejemplo de ello es la utilización de mitomicina C tópica debido a su acción inhibitoria de la actividad fibroblástica. Diferentes estudios en humanos^{3,4} y animales⁵ ponen de manifiesto la utilidad de la mitomicina C tópica en las estenosis subglótico- traqueales severas (a concentraciones que van desde 0,4 mg/ml a 10 mg/ml)⁶ que recurren a pesar de la aplicación de varios tratamientos previos.

El objetivo de este estudio es describir la preparación de mitomicina C para uso tópico endotraqueal y los resultados clínicos en cuatro pacientes tratados de forma coadyuvante/complementaria de estenosis laringotraquea-

les graves y recurrentes, en la unidad de neumología de nuestro hospital.

Método

Se realizó una revisión bibliográfica para determinar la concentración y forma de elaboración de mitomicina C para uso tópico endotraqueal y se solicitó al servicio de neumología de nuestro hospital su tramitación por la vía de «uso compasivo» a través del Ministerio de Sanidad, dada la ausencia de indicación aprobada en España. Se trataron cuatro pacientes, en los que habían fracasado repetidamente los tratamientos convencionales, mediante aplicación tópica en la zona estenosada tras la fotorresección con láser y dilatación con broncoscopio rígido, como tratamiento adyuvante antifibrosante.

La mitomicina C se encuentra comercializada en España como antineoplásico, es un antibiótico antitumoral que se activa en los tejidos, comportándose como un agente alquilante que desorganiza el ADN en las células cancerosas y además actúa inhibiendo la mitosis en gran variedad de líneas celulares incluyendo los fibroblastos. Dentro de sus indicaciones se encuentra el tratamiento de varias neoplasias⁷.

A continuación se describen los cuatro pacientes con estenosis laringotraqueales de nuestro estudio:

Caso 1: mujer de 59 años con estenosis subglótico traqueal fibrótico cicatricial postintubación, a la que se realizó desde el año 2006 varios tratamientos endoscópicos y colocación de prótesis que finalmente se retiró por varios episodios de migración, en marzo de 2007. En la primavera de 2008 apareció disnea y estridor, comprobándose en revisiones endoscópicas la presencia de reestenosis y por ello se solicitó mitomicina C tópica como tratamiento coadyuvante de una nueva broncoscopia rígida, cortes con láser y dilataciones mecánicas, para prevenir la fibrosis residual y evitar la reoclusión cicatricial.

Caso 2: mujer de 56 años diagnosticada de estenosis subglótico-traqueal fibrótico cicatricial de origen idiopático, que desde marzo de 2007 se trató en 3 ocasiones mediante fotorresección con láser, dilataciones con broncoscopio rígido y colocación de prótesis traqueal de Dumon, que hubo que retirar por migración. En noviembre de 2008 apareció una

nueva recidiva que precisó de tratamiento endoscópico y se solicitó mitomicina C local para aplicar en la zona estenótica tras la dilatación como tratamiento complementario antifibrótico.

Caso 3: hombre de 22 años afecto de una estenosis traqueal fibrótico cicatricial compleja tras intubación por accidente de tráfico que se trató en varias ocasiones mediante broncoláser y colocación de endoprótesis traqueal de Dumon en marzo de 2003. En octubre de 2008 se retiró la prótesis. En Febrero de 2009 se comprobó en la revisión endoscópica posterior recidiva de la estenosis, reuniendo criterios para nuevo tratamiento endoscópico, con utilización de mitomicina C tópica como tratamiento adyuvante antifibrosante.

Caso 4: hombre de 38 años con estenosis subglótico traqueal por intubación tras coma por hemorragia cerebral abierta, que se trató en febrero de 2009 mediante cortes radiales con láser y dilatación de la zona estenótica con el broncoscopio rígido. En mayo de 2009 se realizó nuevo tratamiento endoscópico por reestenosis, y se asoció la aplicación tópica de mitomicina C. El paciente no obtuvo los resultados esperados y en junio de 2009 ante la recidiva de estenosis, se decidió realizar nuevo tratamiento endoscópico con nueva dilatación y colocación de endoprótesis traqueal de Dumon.

Resultados

Se localizan varios estudios que habían demostrado la eficacia y la seguridad de la mitomicina C tópica a concentración de 0,4 mg/ml en el tratamiento de las ELT^{3,4,8,9}.

Para conseguir esa concentración se procede a diluir un vial de mitomicina C de 10 mg con 25 ml de suero salino mediante técnica aséptica. El producto, una vez diluido, es una solución límpida de color azul púrpura. Se carga esta dilución en dos jeringas de 12 ml y se envasa en bolsa fotoprotectora. La solución de mitomicina C a concentración de 0,4 mg/ml así obtenida, es estable durante 24 h a temperatura ambiente¹⁰ aunque un estudio de 2002 que evalúa la actividad de la mitomicina C, mediante la técnica de difusión en microagar, revela que las soluciones con tampón fosfato de mitomicina C a 0,4 mg/ml pueden almacenarse a +4 °C durante un máximo de 3 meses sin pérdida significativa de actividad¹¹.

En los casos tratados se aplicó la solución de 0,4 mg/ml en la zona estenosada tras fotorresección con láser y dilatación con broncoscopio.

Para valorar el éxito o fracaso de la terapia se tomaron como variables, tras 6 meses de tratamiento, la presencia o ausencia de síntomas respiratorios (disnea), así como la presencia o ausencia de recidiva de reestenosis en las revisiones endoscópicas posteriores. Los tres primeros pacientes descritos, tras el periodo de evaluación, se encontraron asintomáticos desde el punto de vista respiratorio y en la revisión endoscópica realizada presentaban un calibre del complejo laringotraqueal prácticamente normal. En el cuarto, fracasó el tratamiento, pues hubo recidiva de reestenosis.

Discusión

El abordaje terapéutico de la ELT continúa siendo un desafío debido al continuo desarrollo de tejido de granulación y fibrosis como consecuencia de lesiones de la vía aérea. La mitomicina C tópica, por sus potentes efectos antifibróticos, parece ser un agente coadyuvante ideal dado que a una concentración relativamente alta puede ser aplicada directamente en el sitio de la lesión con un mínimo de efectos sistémicos¹².

La mayor parte de la literatura publicada apoya el uso de mitomicina C tópica para mejorar los resultados de las medidas terapéuticas que tratan las estenosis laringotraqueales. Los estudios, como grupo, son muy variables en términos de diseño, los resultados quirúrgicos seleccionados, dosificación de la mitomicina C y forma de aplicación. Esta heterogeneidad sugiere que la utilidad de la mitomicina C es, en parte, aún desconocida hasta que se unifiquen los criterios de estudio de los ensayos orientados a demostrar la eficacia clínica, el método óptimo de aplicación y la dosificación adecuada de la mitomicina C¹³.

El principal problema para evaluar el resultado de este tratamiento complementario es que no existe un patrón conocido de la evolución tras el tratamiento de las estenosis. Así, actualmente no se conoce ningún criterio predictor de recidiva ó de no recidiva, por lo que no podemos evaluar el resultado negativo que aparece en el caso 4. Según la experiencia de la Unidad de Neumología de nuestro Hospital, en unos pacientes, tras el primer tratamiento endoscópico no se produce recidiva, y en otros, las recidivas son múltiples y éstas unas veces aparecen a las pocas semanas y otras, aún en el mismo paciente, han tardado más de doce semanas. Por tanto, en nuestra opinión, se requieren largos periodos de seguimiento para evaluar su eficacia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Dumon JF, Díaz-Jiménez JP, editors. *Endoscopia Respiratoria y láser*. Barcelona: TecnoGraph S.A; 1991.
2. Díaz-Rodríguez JP, Rodríguez AN, editors. *Neumología intervenciónista*. Barcelona: Ediciones GEA; 2000.
3. Perepelitsyn I, Shapshay SM. Endoscopic treatment of laryngeal and tracheal stenosis-has mitomycin C improved the outcome? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:16–20.
4. Ward RF, April MM. Mitomycin-C in the treatment of tracheal cicatrix after tracheal reconstruction. *Int J Peds Oto*. 1998;44:221–6.
5. Eliashar R, Eliachar I, Escalamado R, Gramlich T, Strome M. Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis? *Laryngoscope*. 1999;109:1594–600.
6. Hueman EM, Simpson CB. Airway complications from topical mitomycin C. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133:831–5.
7. Ficha Técnica de MITOMYCIN-C®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=57084&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
8. Simpson CB, James JC. The efficacy of mitomycin-C in the treatment of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2006;116:1923–5.

9. Ubell ML, Ettema SL, Toohill RJ, Simpson CB, Merati AL. Mitomycin C application in airway stenosis surgery: analysis of safety and costs. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:403–6.
10. Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs.* 12th Ed, 2003.
11. Georgopoulos M, Vass C, Vatanparast Z, Wolfsberger A, Georgopoulos A. Activity of dissolved mitomycin C after different methods of long-term storage. *J Glaucoma.* 2002;11:17–20.
12. Krinsky WS, Sharief UU, Sterman DH, Machuzak M, Musani AI. Topical Mitomycin C Is an Effective, Adjuvant Therapy for the Treatment of Severe, Recurrent Tracheal Stenosis in Adults. *Journal of Bronchology.* 2006;13:141–3.
13. Warner D, Brietzke S. Mitomycin C and airway surgery: How well does it work? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138:700–9.