



Inyección de gel de plasma autólogo como tratamiento temporal de la insuficiencia glótica

Injection of autologous plasma gel as temporal treatment of glottic insufficiency.

Natalia Montemayor-Peña,¹ Gabriela Cordero-Olmos,¹ Ana Gabriela Saavedra-Mendoza,¹ Matsuharu Akaki-Caballero,² Mauricio González-Avante,³ Rosalba Carmona-García⁴

Resumen

OBJETIVO: Analizar subjetiva y objetivamente los resultados posteriores a la inyección de gel de plasma autólogo en pacientes con insuficiencia glótica.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio prospectivo, observacional, descriptivo, longitudinal, en el que se incluyeron pacientes con disfonía secundaria a insuficiencia glótica atendidos en la Clínica de Laringología y Fonocirugía del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, de agosto a diciembre de 2014. Se registraron tres valoraciones: cuestionario del índice de discapacidad vocal de 10 ítems (IDV-10), tiempo máximo de fonación (TMF) y videolaringoestroboscopia previo a la inyección. Se elaboró gel de plasma para su posterior inyección percutánea a través de la membrana tirohioidea. Se valoró a las cuatro y ocho semanas.

RESULTADOS: Se incluyeron seis pacientes del sexo femenino, con edad promedio de 67 años. Se observó diferencia estadísticamente significativa entre el IDV-10 preintervención, 4 y 8 semanas posaplicación ($p < 0.002$), así como el tiempo de fonación máximo basal y 4 y 8 semanas después ($p < 0.001$). Por videolaringoestroboscopia se observó cierre glótico completo en el 100% de la muestra a las cuatro semanas y en 67% de las pacientes a las ocho semanas. El 33% restante de los pacientes continuó con menor insuficiencia glótica.

CONCLUSIONES: La medialización con inyección de gel de plasma autólogo es una opción útil de tratamiento temporal en pacientes con insuficiencia glótica.

PALABRAS CLAVE: Laringoplastia.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze subjective and objectively the results after the injection of autologous plasma gel in patients with glottic insufficiency.

MATERIAL AND METHOD: A prospective, observational, descriptive and longitudinal study was done in patients with dysphonia secondary to glottal insufficiency attended at the Laryngology and Phonosurgery Clinic of the CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, Mexico, from August to December 2014. There were three assessments: by de 10-item Voice Handicap Index questionnaire (VHI-10), maximum phonation time (MPT) and laryngovideostroboscopy prior to injection. The sample for the plasma gel preparation was taken with the posterior percutaneous injection through the thyrohyoid membrane. The same evaluations were applied at 4 and 8 weeks after the intervention.

RESULTS: Six female patients were included with average age of 67 years. A statistically significant difference was observed between the pre-intervention VHI-10 and at 4 and 8 weeks after application ($p < 0.002$), as well as the MPT before and at 4 and 8 weeks ($p < 0.001$). By laryngovideostroboscopy was observed a complete glottic closure in 100% of the sample at 4 weeks and in 67% of patients at 8 weeks; 33% of the remaining patients continued with lower glottic insufficiency.

CONCLUSION: Autologous plasma gel medialization injection is a useful option for temporary treatment in patients with glottic insufficiency.

KEYWORDS: Laryngoplasty.

¹ Otorrinolaringólogo y cirujano de cabeza y cuello. Alta especialidad en Laringología y Fonocirugía, UNAM. Clínica de Laringología y Fonocirugía.

² Otorrinolaringólogo y cirujano de cabeza y cuello. Subespecialidad en Laringología y Fonocirugía, Sao Paulo, Brasil. Jefe de la Sección Médica en Otorrinolaringología. Profesor titular del Alta Especialidad en Laringología y Fonocirugía, UNAM.

³ Jefe del Servicio de Banco de Sangre.

⁴ QFB adscrita al Servicio de Banco de Sangre. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 27 de febrero de 2018

Aceptado: 27 de septiembre de 2018

Correspondencia

Matsuharu Akaki Caballero
drmatuakaki@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Montemayor-Peña N, Cordero-Olmos G, Saavedra-Mendoza AG, Akaki-Caballero M y col. Inyección de gel de plasma autólogo como tratamiento temporal de la insuficiencia glótica. An Orl Mex. 2018 julio-septiembre;63(3):107-114.

ANTECEDENTES

La prevalencia de disfonía es cercana a 30% en adultos, menor a 50% en la población geriátrica y de 9 a 23% en la población pediátrica. Es más común en mujeres y en ciertas profesiones u oficios, como maestros, cantantes, telemercadeo e instructores de deportes, donde la prevalencia puede alcanzar 60%.¹

Entre las causas de disfonía están: flujo pulmonar insuficiente para iniciar y mantener la vibración de las cuerdas vocales, defecto de cierre glótico y escape de aire durante la aducción de las cuerdas vocales en fonación, vibración irregular de la onda mucosa, alteración en la contracción muscular laríngea y alteración anatómica de las cavidades de resonancia y los órganos articulatorios.

La vibración de la mucosa vocal y el cierre glótico completo son los principales determinantes de la calidad de voz. El pliegue vocal, compuesto por cinco capas de acuerdo con la teoría cuerpo-cubierta descrita por Hirano, tiene propiedades viscoelásticas distintivas que son esenciales para la vibración apropiada del pliegue vocal. Esta propiedad viscoelástica propia del pliegue ha sido sumamente difícil de reproducir. Las proteínas fibrosas que incluyen el colágeno y la elastina proveen el soporte a la matriz extracelular y dan a los pliegues vocales la capacidad para sobrellevar la presión externa, además, son responsables de las propiedades viscoelásticas de los pliegues vocales.^{2,3}

La incompetencia glótica describe el cierre inadecuado de los pliegues vocales en su máxima aducción. Distintas enfermedades pueden producir el cierre inadecuado y condicionar un espacio o gap glótico. Entre las más frecuentes están las lesiones nerviosas, obstrucciones mecánicas, lesiones benignas en el borde libre, atrofia de los pliegues vocales, cicatrices o resecciones quirúrgicas. La capacidad del cierre completo

durante el ciclo glótico es medida durante la evaluación laringoscópica.⁴

Las inyecciones profundas en el pliegue vocal corrigen la incompetencia glótica por varias razones; los materiales, al ser inyectados en la porción lateral del complejo tiroaritenoido-cricoaritenoido lateral (o aspecto medial del espacio paraglótico), producen aumento y desplazamiento medial del pliegue vocal, acercándose así a la línea media donde tiene contacto con el pliegue contralateral. Los materiales pueden clasificarse en temporales, de prueba y definitivos, con base en la duración y biointegridad de sus componentes y en su indicación terapéutica. Las inyecciones temporales se utilizan más en pacientes con inmovilidad unilateral con recuperación esperada o desconocida. Pueden aplicarse inyecciones transorales, percutáneas y transnasales endoscópicas. Las percutáneas más comúnmente prescritas pueden ser transcricotiroideas, transtiroideas o transtirohioideas. La tolerancia a las inyecciones de medialización en consultorio es alta, se reportó que en 93% de los pacientes fue posible completar la inyección en el primer abordaje y 7% requirió un segundo o tercer abordaje, en 87.5% se completó el procedimiento.⁵

Desde la inyección de parafina de Brunnings en pacientes con parálisis cordal unilateral se han utilizado y desarrollado diferentes materiales con seguridad en su aplicación y con perfiles biomecánicos para evitar reacciones inflamatorias y la reacción por cuerpo extraño que causaban los materiales usados antes, como parafina, silicón y teflón, para el tratamiento de la insuficiencia glótica.

El objetivo de este artículo es analizar en pacientes con insuficiencia glótica los resultados de la inyección de gel de plasma mediante el índice de discapacidad vocal, tiempo máximo de fonación y videolaringoestroboscopia.



MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal, prueba piloto, en el que se incluyeron pacientes con disfonía secundaria a insuficiencia glótica, aptos para recibir tratamiento temporal, que acudieron a consulta en la Clínica de Laringología y Fonocirugía del Centro Médico Nacional 20 Noviembre, ISSSTE, de agosto a diciembre de 2014. A todos se les realizó evaluación integral y videolaringoestroboscopia. Se firmó consentimiento informado y se aplicó el cuestionario de Índice de Discapacidad Vocal de 10 ítems validado al español (IDV) y se midió el tiempo máximo fonatorio (TMF).

Se tomaron muestras de sangre venosa (8.7 mL) en tubo de 10 mL con 1.3 mL de citrato de dextrosa como anticoagulante que se centrifugó en dos ocasiones para la obtención de plasma pobre en plaquetas (5.5 mL); se calentó a 96° durante 12 minutos para obtener gel de plasma (aproximadamente 3 cc), que se colocó en un sistema cerrado de inyección previo a su transportación al área donde se realizaron los procedimientos en consultorio.

Mediante anestesia laríngea con lidocaína a 2% (promedio de 12 mL) e infiltración con lidocaína y epinefrina en la región cervical anterior (0.3 mL), se aplicó inyección percutánea a través de la membrana tirohioidea uni o bilateral según la enfermedad, en promedio 1.5 mL en caso de inyección unilateral y 1 mL en cada pliegue vocal en caso de inyecciones bilaterales.

Uno y dos meses después se evaluó el índice de discapacidad vocal y se hizo videolaringoestroboscopia para valorar la duración del efecto de medialización y el tiempo máximo de fonación.

Se realizó una base de datos en Excel y posteriormente se analizaron los datos en SPSS versión 21.0.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años de edad, con insuficiencia glótica secundaria a parálisis unilateral, paresia unilateral o presbilinge, de género indistinto. Se excluyeron mujeres embarazadas y quienes estuviesen en tratamiento de lesiones malignas en el esqueleto laríngeo. Se eliminaron del estudio los pacientes que así lo solicitaron y los que no toleraron el procedimiento.

RESULTADOS

Se incluyeron seis pacientes, todos del sexo femenino, con edad promedio de 67 años, intervalo: 56-82 años. Las causas de insuficiencia glótica fueron: parálisis cordal unilateral en tres pacientes, presbilinge en dos pacientes y una paciente posoperada de cordoaritenoidectomía. Se aplicaron cuatro inyecciones unilaterales y dos bilaterales. El promedio del volumen inyectado fue de 1.5 mL en los casos de inyección unilateral y de 1 mL por cada pliegue vocal en los casos de inyecciones bilaterales (**Cuadro 1**). Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el índice de discapacidad vocal de 10 ítems previo a la inyección y a las cuatro semanas de la aplicación (p 0.024; IC95% 2.120-19.88), así como a las ocho semanas de la inyección (p 0.001; IC95% 10.6-24.7; **Cuadro 2**). De igual forma, se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar el tiempo máximo de fonación previo a la inyección, a las cuatro semanas (p 0.002; IC95% 4.32-10.35) y a las ocho semanas (p 0.000; IC95% 5.5-9.17). En la valoración del cierre glótico por videolaringoestroboscopia se observó que a las cuatro semanas el 100% tenía cierre glótico completo y a las ocho semanas 67% mostraba cierre glótico completo, mientras que el 33% restante, a pesar de tener nuevamente insuficiencia glótica, mostraba mejoría con respecto al cierre glótico previo a la inyección (**Figura 1**). Entre las complicaciones se reportó disnea de grandes esfuerzos durante los primeros tres días en una paciente y

Cuadro 1. Características de las pacientes

Paciente	Edad	Causa	Inyección	Complicaciones
1	66	Parálisis unilateral	Unilateral	Ninguna
2	72	Presbifonía	Bilateral	Ninguna
3	58	Parálisis unilateral	Unilateral	Ninguna
4	82	Presbifonía	Bilateral	Ninguna
5	69	Parálisis unilateral	Unilateral	Dolor e intolerancia a la vía oral
6	56	Posoperado de cordoaritenoidectomía	Unilateral	Disnea de grandes esfuerzos

Cuadro 2. Resultados comparativos antes y después del tratamiento

	Pretratamiento	Cuatro semanas después del tratamiento	Ocho semanas después del tratamiento
Tiempo máximo fonatorio	5 (3-8)	7.3 (5-13)*	7.3 (5-10)*
Índice de discapacidad vocal	29.3 (22-40)	18.3 (8-25)*	17.6 (9-25)*

* Estadísticamente significativo.

dolor intenso e intolerancia a la vía oral en otra paciente, que se aliviaron durante la primera semana (**Figuras 2 y 3**).

DISCUSIÓN

Los procedimientos en consultorio, entre ellos la laringoplastia de inyección para medialización, han ganado popularidad en los últimos años por los resultados similares a los procedimientos en quirófano con disminución de los costos y de los tiempos de cirugía, además, permiten retroalimentación en el momento de la medialización y pueden utilizarse aun en pacientes que no son aptos para tratamientos quirúrgicos por comorbilidades asociadas. Se han utilizado a través del tiempo diversos materiales, aún no aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para tratar esta enfermedad porque ha habido casos de formación de granulomas o reacción de cuerpo extraño; con otros materiales la forma de obtención implica un procedimiento adicional y morbilidad asociada en el sitio donador. Otra desventaja es el costo y la disponibilidad de los

materiales porque en ocasiones no se cuenta de forma institucional con los recursos necesarios para la obtención de otro tipo de materiales. Por ello, utilizar gel de plasma autólogo permite tener un material accesible, seguro, económico, sin efectos adversos de reacciones alérgicas o de cuerpo extraño.

El propósito principal de la medialización por inyección es el cierre glótico temporal y con esto el alivio de los síntomas en los pacientes mientras sobreviene la recuperación. Se han desarrollado múltiples materiales de inyección.

Con el interés reciente en los bioimplantes autólogos, se han utilizado materiales como grasa, colágeno y fascia; sin embargo, estos materiales tienen desventajas como: requerimiento de anestesia, duración variable y dificultad para el control del volumen resultante. Por tanto, continúa la búsqueda de un material autólogo que pueda adquirirse fácilmente, con baja morbilidad en el sitio donador, bajo costo, que mantenga las propiedades viscoelásticas y biomecánicas del pliegue vocal y que, a su vez,

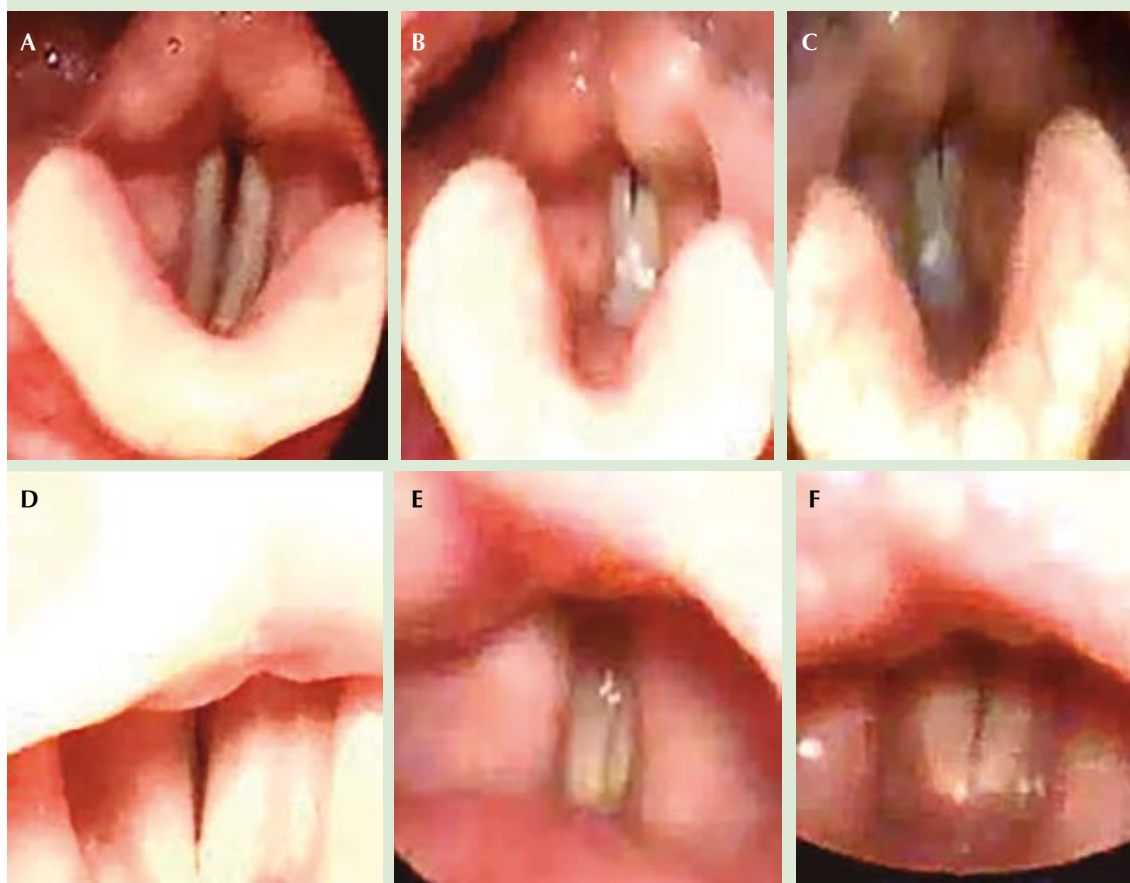


Figura 1. Imágenes videoendoscópicas de cierre glótico. Paciente 1 preinyección (A) y después de cuatro (B) y ocho semanas (C). Paciente 2 preinyección (D) y después de cuatro (E) y ocho semanas (F).

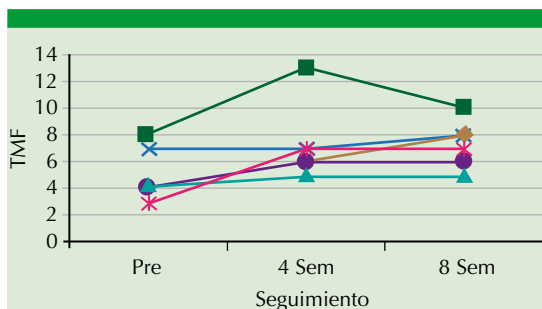


Figura 2. Tiempo máximo fonatorio (TMF).

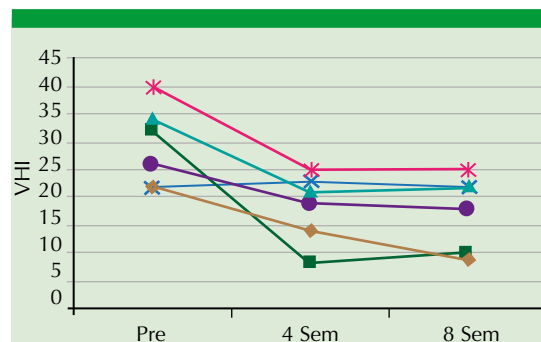


Figura 3. Índice de discapacidad vocal (VHI).

no cause reacciones inflamatorias o de cuerpo extraño.

Se han estudiado las propiedades viscoelásticas de diversas sustancias en modelos animales y se ha sugerido que las sustancias más viscosas pueden utilizarse para medialización y las sustancias menos viscosas y con mayor pliability se prefieren para inyecciones mediales o en la lámina propia.^{6,7} Se han analizado también muestras de ácido hialurónico a diferentes concentraciones concluyendo que la concentración a 1% se comporta como mucosa promedio del género masculino, mientras que la concentración a 0.5% lo hace como mucosa promedio del género femenino. Se ha estimado que los derivados del ácido hialurónico se aproximan a la capacidad vibratoria del pliegue vocal en modelos animales, lo que hace que sea un material viable para corregir la insuficiencia glótica en humanos.⁸ Los derivados del ácido hialurónico, además, tienen propiedades de regeneración celular, que incluyen reclutamiento de fibroblastos y deposición de colágeno.⁹

A pesar que en la actualidad se tiende a utilizar sustancias menos viscosas para todas las inyecciones, incluidas las de medialización, no existe evidencia que muestre superioridad de este tipo de sustancias para esta aplicación. No hay estudios que comparen los resultados de materiales de alta o baja viscosidad para inyecciones laterales de medialización. Algunos autores⁶ consideran que los materiales de baja viscosidad tienen la desventaja de migración o malposición del material inyectado, a pesar de ser más fáciles de aplicar, porque pueden utilizarse agujas de menor calibre; sin embargo, se requieren mayores estudios para determinar la relación entre la viscosidad y precisión de la deposición de los materiales inyectados.

Se han utilizado derivados sanguíneos autólogos para la prevención de adhesiones y de hemato-

mas, para lograr la hemostasia y la cicatrización de heridas, en particular el plasma pobre en plaquetas o pegamento de fibrina en cirugía plástica, oral y ortopédica, entre otras.^{2,10}

Hasta el momento un estudio¹¹ reportó el uso de gel de plasma autólogo para laringoplastia de inyección, estandarizando el método de preparación y caracterizando sus propiedades físicas; primero probó la seguridad de la aplicación en modelo animal y posteriormente sus efectos en una muestra de 11 pacientes.

Se recolectó de los pacientes una muestra de 8.7 mL de sangre venosa de forma estéril, se aspiró la sangre con una aguja calibre 21 a una jeringa de 10 mL precargada con citrato de dextrosa como anticoagulante. La muestra se centrifugó durante 15 minutos a 3000 RPM a 4°C, resultando en tres capas: la inferior compuesta de glóbulos rojos, la intermedia compuesta de glóbulos blancos y la superior de plasma. La capa de 6 mL de plasma se centrifugó nuevamente durante 5 minutos para obtener dos capas de plasma: una de 5.5 mL de plasma pobre en plaquetas y otra de 0.5 mL de plasma rico en plaquetas. Se aspiró el plasma pobre en plaquetas y se colocó en un sistema de inyección estéril, calentándolo a 100°C durante 12 minutos previo a la inyección en el sitio blanco.

En modelo animal se inyectó el material de plasma preparado de la misma manera en el dorso, 0.2 mL en dos sitios separados 5 mm y se evaluó a las 24 horas, uno, tres y seis meses después por signos de irritación, ulceración, inflamación y la cantidad de material residual, mediante cortes y análisis histológico.

Posteriormente se realizó un estudio clínico en 11 pacientes (8 hombres y 3 mujeres) con edad promedio de 53 años, 4 con parálisis cordal unilateral y 7 con insuficiencia glótica posterior a cirugía torácica o de tiroides. Se aplicó inyección



de medialización percutánea por la membrana tirohioidea en el músculo tiroaritenoides de 1 mL de plasma. Se observaron durante dos a tres horas después de la inyección. A todos los pacientes se aplicó el cuestionario del índice de discapacidad vocal antes y al mes de la inyección, calificando cada una de las preguntas (aspecto funcional, físico y emocional) del 0 al 4. Se realizó también un examen videoestroboscópico después de uno, dos y tres meses y se analizaron según tres categorías (desaparición, mejoría o sin cambio) comparando el espacio glótico previo y posterior a la inyección, el análisis acústico y la medición del tiempo máximo de fonación. Como resultado se encontró que el plasma era estable en el sitio de inyección manteniendo la misma consistencia por más de un año en sistema cerrado. A la microscopia electrónica se observaron partículas redondeadas de tamaño idéntico, lo que representa una característica de proteína consistente y homogénea. En el estudio en modelo animal se encontraron a tres meses una cápsula fibrosa e infiltración celular que ya no se observaron seis meses después de la inyección.

En cuanto a los 11 pacientes que participaron en el estudio clínico se comprobó que el grado de disfonía disminuyó y que desapareció el gap glótico. De igual forma, los parámetros acústicos mejoraron de manera significativa. En dos pacientes se observó retorno de la movilidad cordal, mientras que en el resto, después de tres meses, hubo progresión gradual de la disfonía por lo que requirieron nueva inyección. Sólo se observó un hematoma en el sitio de inyección que desapareció al mes y no se reportaron otros efectos adversos.

Hong y colaboradores² estudiaron las características histológicas en conejos después de la aplicación del gel de plasma y se comparó con materiales derivados del colágeno y ácido hialurónico; encontraron diferencia estadísticamente

significativa en menor respuesta inflamatoria ($p < 0.0001$) y reacción de cuerpo extraño ($p < 0.001$) en los pliegues vocales de conejos posterior a la inyección con gel de plasma. No hubo diferencia en neovascularización o deposición de colágeno entre los grupos estudiados.

En los seis pacientes que tuvieron medialización adecuada a las cuatro y a las ocho semanas reapareció el gap glótico, probablemente debido a que no se sobreinyectó material. Según los artículos reportados, el gel de plasma puede permanecer en los pliegues vocales hasta ocho semanas. La mejoría es variable según la causa de la insuficiencia glótica, con tendencia a mostrar un grado más importante de mejoría en los casos de insuficiencia glótica por presbilinge, en los que el espacio glótico al momento del cierre es menor que en los casos de parálisis unilateral por lesión iatrogénica del nervio laríngeo recurrente o por malignidad pulmonar. La mayoría de los pacientes tuvo mejoría en el índice de discapacidad vocal y tiempo máximo fonatorio a grado variable, sobre todo a las cuatro semanas, con disminución a las ocho semanas; sin embargo, continuaban con mejoría, probablemente por el inicio de la reabsorción del material inyectado.

Es importante realizar estudios que incluyan mayor número de pacientes, con seguimiento prolongado para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de la aplicación del gel de plasma, realizar análisis de costos, así como buscar materiales autólogos con mayor duración para evitar las inyecciones frecuentes, conservando los beneficios que éstos tienen.

CONCLUSIONES

La laringoplastia de inyección con gel de plasma autólogo es una opción útil y segura de tratamiento temporal en pacientes con insuficiencia

glótica. De igual forma, es un tratamiento que podemos tener disponible en nuestra institución por ser autólogo, con bajo costo, baja morbilidad y efectivo a corto plazo.

REFERENCIAS

1. Chang JJ, Bevans SE, Schwartz SR. Otolaryngology clinic of North America: evidence-based practice: management of hoarseness/dysphonia. *Otolaryngol Clin North Am* 2012 Oct;45(5):1109-26. doi: 10.1016/j.otc.2012.06.012.
2. Hong SJ, Lee SH, Jin SM, et al. Plasma gel as a new augmentation material for injection laryngoplasty in rabbit model: histologic analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 Oct;149(4):596-602. doi: 10.1177/0194599813495664
3. Hirano M. Morphological structure of the vocal cord as a vibrator and its variations. *Folia Phoniat* 1974;26:89-94. DOI:10.1159/000263771
4. Cheng LD, Zhang ZE, Wong MS, Lee G, Chan YH. Correlating voice handicap index and quantitative videostroboscopy following injection laryngoplasty for unilateral vocal paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Aug;143(2):190-7. doi.org/10.1016/j.otohns.2010.03.011
5. Mallur, Pavan S, Rosen. Laryngeal Injections. *Otolaryngol Clin North Am* 2013;(46):85-100.
6. Lisi C, Hawkshaw MJ, Sataloff RT. Viscosity of materials for laryngeal injection: a review of current knowledge and clinical implications. *J Voice* 2013 Jan;27(1):119-23. doi.org/10.1016/j.jvoice.2012.07.011
7. Chan R, Titze RI. Viscosities of implantable biomaterials in vocal fold augmentation surgery. *Laryngoscope* 1998;108(5):725-31. doi.org/10.1097/00005537-199805000-00019
8. Chan RTI. Hyaluronic acid (with fibronectin) as a bioimplant for the VF mucosa. *Laryngoscope* 1999;109:1142-9.
9. Thibeault, SL, Klemuk S. In vivo engineering of the vocal fold ECM with injectable HA hydrogels- late effects on tissue repair and biomechanics in a rabbit model. *J Voice* 2011;25:255-253.
10. Man, D PH. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001 Feb;107(1):229-37. DOI: 10.1097/00006534-200101000-00037
11. Woo SH, Kim JP, Park JJ, Chung P-S, Lee S-H, Jeong H-S. Autologous platelet-poor plasma gel for injection laryngoplasty. *Yonsei Med J* 2013 Nov;54(6):1516-23.