

Fecha de recepción:
04 de octubre de 2016

Fecha de aprobación:
10 de noviembre de
2016

MITOMICINA C: UNA NUEVA ALTERNATIVA PARA LA ESTENOSIS DE CUELLO VESICAL

Olmedo, Tomas.(1); Hidalgo, Juan.(1); Reyes, Diego.(1); Marchant, Fernando.(1); Ledezma, Rodrigo.(1); Aliaga, Alfredo.(1); Fleck, Daniela.(1); Castro, Iñaki.(1); Barahona, Jaime.(1); Abad, Jaime.(1).

(1) Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

Correspondencia: tomasolmedo@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La mitomicina C es un agente quimioterapéutico en virtud a su actividad antiproliferativa y antibiótica. Se evalúa el resultado de la cervicotomía radial endoscópica combinada con la inyección intralesional de mitomicina C para el tratamiento de las estenosis severas de cuello vesical luego del fracaso del tratamiento tradicional.

Materiales y método: Revisión retrospectiva de los pacientes con estenosis severa de cuello vesical intervenidos entre julio de 2013 y agosto de 2015 con la utilización de mitomicina C. El 54.5% de los pacientes había fracasado al menos una vez con la realización de cervicotomía interna y/o resección endoscópica de cuello vesical. En nuestra intervención se realizaron tres o cuatro incisiones endoscópicas con corte frío en el cuello de la vejiga, seguido por la inyección intralesional de 0.3 a 0.4 mg/ml de mitomicina C en cada sitio de incisión.

Resultados: Un total de 11 pacientes fueron tratados con incisión endoscópica con corte frío en el cuello de la vejiga combinado con la inyección de mitomicina C. Antes de la operación, 4 pacientes (36%) eran usuarios de cistotomía. En un seguimiento medio de 9 meses (rango 1-20) 9 pacientes (82%) se encuentran con micción espontánea posterior a un procedimiento, mientras que 2 pacientes (18%) lograron dicho objetivo después de 2 procedimientos con utilización de mitomicina C.

Conclusiones: El tratamiento para la estenosis del cuello vesical con cervicotomía radial endoscópica con corte frío combinada con inyección intralesional de mitomicina C, resultó en la permeabilidad del cuello vesical en el 82% de los pacientes después de 1 procedimiento y en el 100% después de 2 procedimientos. Aunque los primeros resultados son prometedores, se requiere de estudios prospectivos y aleatorizados con seguimiento prolongado en el tiempo para validar estos hallazgos.

Palabras clave: Obstrucción del Cuello de la Vejiga Urinaria, cistotomía, Endosonografía, mitomicina C.

ABSTRACT

Introduction: The mitomycin C is a chemotherapeutic agent by virtue of its antiproliferative and antibiotic activity. We evaluated the outcome of endoscopic radial cervicotomy combined with intravesical mitomycin C injection for the treatment of severe bladder neck stenosis after traditional treatment failure.

Materials and methods: It was a retrospective review of patients with severe bladder neck stenosis who had a surgery between July 2013 and August 2015 with mitomycin C. The 54.5% of patients had failed at least 1 time with internal cervicotomy and/or endoscopic resection of the bladder neck. In our intervention, three or four endoscopic incisions were performed with a cold cut in the neck of the bladder, followed by intravesical injection of 0.3 to 0.4 mg / ml of the mitomycin C at each incision site.

Results: A total of 11 patients were treated with endoscopic incision with a cold cut in the neck of the bladder combined with mitomycin C injection. Before the surgery 4 patients (36%) were cystostomy users. At a mean follow-up of 9 months (range 1-20), 9 patients (82%) had spontaneous urine after 1 procedure, while 2 patients (18%) achieved this goal after 2 procedures using mitomycin C.

Conclusions: The treatment for bladder neck stenosis with endoscopic radial cervicotomy with cold cut combined with intravesical mitomycin C injection resulted in bladder neck permeability in 82% of patients after 1 procedure and 100% after 2 procedures. Although the first results are promising, some prospective and randomized studies with long-term monitoring are required to validate these findings.

Keywords: Urinary Bladder Neck Obstruction , Cystostomy Endosonography, mitomycin C.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de estenosis de cuello vesical (ECV) tras prostatectomía radical, se presenta según datos del CaPSURE en un 6.8% (1), llegando incluso a valores de 13.8% si se contemplan series contemporáneas (2,3), siendo de esta forma la intervención que presenta con mayor frecuencia esta complicación. Cuando se incluyen todas las modalidades de tratamiento para cáncer prostático se documentó ECV en un 5.6%, rango 1.1 – 8.4% (1).

El tratamiento quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna es otra causa relevante de ECV, siendo la tasa reportada en la literatura de 2.2-9.8% tras RTU-P (4, 5), y de 3-6% posterior a adenomectomía prostática (5, 6).

Aunque infrecuente, la ECV tiene un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes, produciendo obstrucción urinaria baja, incontinencia urinaria, infecciones del tracto urinario, litiasis vesical entre otras complicaciones, siendo el nivel de evidencia respecto del manejo de esta complicación, bajo.

El tratamiento ideal de esta complicación debería tener como meta prevenir la retención urinaria, restaurar la micción espontánea y mantener continencia. Dentro de las opciones terapéuticas disponibles encontramos dilataciones crónicas, procedimientos endoscópicos, stents uretrales y cirugía reconstructiva abierta de cuello vesical (7, 8).

La mayoría de estos pacientes pueden abordarse satisfactoriamente con procedimientos endoscópicos, sin embargo, la ECV severa o recurrente presenta un verdadero dilema en cuanto a su manejo ya que lleva a los pacientes a interminables sesiones de dilataciones a lo largo de los años, empeorando considerablemente las posibilidades de una solución definitiva. Para evitar este escenario se ha ensayado la colocación endoscópica de un stent uretral y aunque los resultados a corto plazo fueron prometedores, se demostró en seguimientos prolongados una alta frecuencia de migración, calcificación y re-estenosis (3, 7, 9).

La cirugía abierta de cuello vesical es compleja y requiere un alto grado de experticia

por parte del cirujano, además existen escasas publicaciones con abordajes quirúrgicos a cielo abierto por vía abdominoperineal o perineal las mismas que registran un reducido número de pacientes, haciendo difícil elaborar pautas de manejo (10).

El objetivo de este trabajo es compartir la experiencia de nuestro servicio en la realización de cervicotomía radial endoscópica combinada con la inyección intralesional de mitomicina C (MMC) para el tratamiento de las estenosis severas de cuello vesical luego del fracaso del tratamiento tradicional.

El agente quimioterapéutico MMC ha sido utilizado desde 1963 en una gran variedad de situaciones dada sus propiedades antiproliferativas y antibióticas, incluyendo glaucoma, cirugía de pterigion, obstrucción del ducto nasolacrimal, obstrucción de la vía aérea superior, así como en estenosis vaginal, anal y uretral (11-13).

MATERIALES Y MÉTODO

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de pacientes con ECV severa en los que se realizó cervicotomía radial endoscópica junto con la utilización de MMC entre julio de 2013 y agosto de 2015. Todos los pacientes intervenidos presentaban sintomatología urinaria obstructiva y un 54.5% había presentado recidiva de su estenosis al menos en 1 ocasión tras la realización de cervicotomía interna y/o resección endoscópica de cuello vesical. La evaluación preoperatoria incluyó, uroflujo-metría, residuo post-miccional y cistoscopia. Los urocultivos preoperatorios que resultaron positivos fueron tratados de forma correcta todos los pacientes recibieron antibioticoterapia profiláctica.

La intervención quirúrgica se realizó bajo anestesia raquídea y en posición de litotomía dorsal, se llevaron a cabo tres o cuatro incisiones endoscópicas con corte frío en el cuello de la vejiga, seguido por la inyección intralesional de 0.3 a 0.4 mg/ml de mitomicina C en cada sitio de incisión. Al finalizar se instaló sonda Foley de 18Fr a todos los pacientes, la misma que se retiró a los 5-7 días.

La evaluación postoperatoria a los 3 meses incluyó historia miccional, uroflujometría, residuo vesical post-miccional y cistoscopia y se llevó a cabo subsecuentemente cada 3 meses. Se definió como resolución satisfactoria el paso de cistoscopio mayor a 17Fr sin la necesidad de cateterización uretral o dilatación. Aquellos pacientes en los que falló el tratamiento inicial se les ofreció una segunda intervención.

RESULTADOS

Un total de 11 pacientes fueron tratados con incisión endoscópica con corte frío en el cue-

llo de la vejiga combinado con la inyección de MMC. La edad promedio fue de 71 ± 7.65 años rango (61-82). De estos, 6 pacientes (54.5%) tenían antecedente de prostatectomía radical, 5 (45.4%) reportaban cervicotomía interna y/o RTU previa y 3 (27.2%) presentaron infección urinaria tratada de forma previa según urocultivo. Antes de la operación 4 (36.3%) eran usuarios de cistostomía, 3 (27.2%) presentaban cateterización con sonda Foley permanente y 4 (36.3%) se intervinieron con dilataciones subsecuentes para prevenir retención urinaria.

Tabla No. 1
Características clínicas

Características	Rango
Edad Promedio	71 ± 7.65 años
ITU Previa	27.2% (3/11)
Intervenciones Previas	45.4% (5/11)

Fuente: formularios de recolección de datos
Elaboración: los autores

En un seguimiento medio de 9 meses (rango 1-20) se presentaron complicaciones en 5 pacientes (45.4%) siendo la incontinencia urinaria de esfuerzo (36.3%) la más frecuente. Finalmente, en 9 pacientes (82%) se evidenció micción espontánea posterior a 1 pro-

cedimiento, mientras que 2 pacientes (18%) lograron dicho objetivo después de 2 procedimientos con utilización de MMC. El tiempo promedio de recurrencia en los pacientes que requirieron más de una intervención fue de 4.5 meses.

Tabla No. 2
Método de drenaje vesical previo

Método	Rango
Cistostomía	36.3% (4/11)
Dilatación Uretral	36.3% (4/11)
Sonda Foley	27.2% (3/11)

Fuente: formularios de recolección de datos
Elaboración: los autores

DISCUSIÓN

La mayoría de pacientes en que ocurre una ECV postoperatoria pueden ser tratados con procedimientos endoscópicos tradicionales. Para el subgrupo de pacientes en que se desarrolla estenosis severa, las soluciones hasta la fecha habían requerido incluso de intervenciones complejas como la cirugía reconstructiva abierta. La mayoría de pacien-

tes terminan con cateterización permanente o cistostomía, siendo estas opciones molestas y significando deterioro importante en su calidad de vida (14).

Para evitar cateterización crónica o cistostomía se ha utilizado como alternativa el uso de stents uretrales y aunque los reportes iniciales fueron alentadores, se evidencio en el seguimiento complicaciones como migración e in-

crustación del stent (15). Como resultado, se buscó un nuevo enfoque, mínimamente invasivo y que evitara estos contratiempos.

Así es como el interés en el uso de agentes antiproliferativos como opción terapéutica entra en escena, se escogió mitomicina C por su comprobada eficacia y extendido empleo en múltiples especialidades médicas. En estudios realizados en centros especializados de Europa, Japón y Norteamérica (16), MMC ha demostrado reducir la proliferación fibroblástica, llegándose a usar como agente anti cicatrizal en patologías diversas como glaucoma, estenosis laríngea entre otras (17). Adicionalmente, cuando se usó en conjunción con uretrotomía, MMC mostró reducción significativa de recurrencia en estudios de estenosis de uretra bulbar y cuello vesical (18).

El presente trabajo comparte las limitaciones de cohortes retrospectivas de pequeño tamaño que son visibles en otros estudios de este tipo (19). Randomización comparando cervicotomía simple vs cervicotomía junto con MMC deberían poder demostrar de manera más certera la efectividad de esta última. Además, la falta de un método estandarizado para cuantificar la severidad de la estenosis limita las conclusiones de cualquier estudio ya que la valoración visual de la misma es muy subjetiva.

Los estudios orientados hacia el futuro están centrados en ensayos randomizados con seguimientos a largo plazo para validar el uso de la cervicotomía más inyección intralesional de MMC como primera alternativa terapéutica para ECV y aclarar los parámetros óptimos de su aplicación.

CONCLUSIONES

La cervicotomía radial endoscópica junto con la utilización de Mitomicina C intralesional ofrece una opción segura y mínimamente invasiva para el tratamiento de estenosis recurrente de cuello vesical, eliminando la necesidad de cateterización crónica, dilatación uretral o cirugía abierta. Aunque los primeros resultados son prometedores, se requiere de estudios prospectivos y aleatorizados con seguimientos más prolongados para validar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP y cols. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer. Data from CaPSURE. *J Urol* 2007; 178(2):529-534
2. D. Fernández Ortiz, W. Villamil, C. Cristalo y cols. Abordaje quirúrgico de la estenosis de la anastomosis uretrovesical post-prostatectomía radical (PR). *Rev. Arg. de Urol.* • Vol. 79 (1) 2014 (11-18)
3. Alex J. Vanni, Leonard N. Zinman and Jill C. Buckley. Radial urethrotomy and intralesional Mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. Institute of Urology, Lahey Clinic Medical Center, Burlington, Massachusetts 2010
4. Magera JS Jr, Inman BA and Elliott DS: Outcome analysis of urethral wall stent insertion with artificial urinary sphincter placement for severe recurrent bladder neck contracture following radical prostatectomy. *J Urol* 2009; 181: 1236.
5. Borawski K and Webster G: Long term consequences in the management of the devastated, obstructed outlet using combined Urolume stent with subsequent artificial urinary sphincter placement. *J Urol, suppl.*, 2010; 183: e427, abstract 1097.
6. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Mitomicina C intraoperatoria para la cirugía del glaucoma Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.
7. Ferguson B, Gray SD and Thibeault S: Time and dose effects of mitomycin C on extracellular matrix fibroblasts and proteins. *Laryngoscope* 2005; 115: 110.
8. Cruz García-Villa P, Schroede-Ugalde M, Landa Soler M, y cols. Factores de riesgo para el desarrollo de estenosis de uretra en pacientes operados de resección transuretral de próstata. *Rev Mex Urol* 2013;73(4):166-174
9. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, et al. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)—incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006;50(5):969-979.
10. Serretta, V., Morgia, G., Fondacaro, L., Curto, G., Lo bianco Antonio, Pirritano, D., Melloni, D., Orestano, F., Motta, M. & Pavone-Macaluso, M., 2002a. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions. *Urology*, 60(4), págs.623- 627.
11. Tubaro, A et al., 2001. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 166(1), págs.172-176.
12. Pansadoro V and Emiliozzi P: Iatrogenic prostatic urethral strictures: classification and endoscopic treatment. *Urology* 1999; 53: 784.
13. Besarani D, Amoroso P and Kirby R: Bladder neck contracture after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2004; 94: 1245.
14. Hisasue S, Takahashi A, Kato R et al: Early and late complications of radical retropubic prostatectomy: experience in a single institution. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 274.
15. Simpson CB and James JC: The efficacy of mitomycin-C in the treatment of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope* 2006; 116: 1923.
16. Smith ME and Elstad M: Mitomycin C and the endoscopic treatment of laryngotracheal stenosis: are two applications better than one? *Laryngoscope* 2009; 119: 272.
17. Simonato A, Gregori A, Lissiani A et al: Twostage transperineal management of posterior urethral strictures or bladder neck contractures associated with urinary incontinence after prostate surgery and endoscopic treatment failures. *Eur Urol* 2007; 52: 1499.
18. Theodorou C, Moutzouris G, Floratos D et al: Incontinence after surgery for benign prostatic hypertrophy: the case for complex approach and treatment. *Eur Urol* 1998; 33: 370.
19. Mazdak H, Meshki I and Ghassami F: Effect of mitomycin C on anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy. *Eur Urol* 2007; 51: 1089.