

Eficacia del Ácido Hialurónico en el tratamiento de la Parálisis de Cuerdas Vocales

Efficacy of Hyaluronic Acid in the Treatment of Vocal Cord Paralysis

Liseth Johmara Cajamarca Suin ¹[0009-0005-2869-8732], Jorge Alfredo Ortega Barraza ²[0000-0001-7929-2592]

^{1, 2} Universidad Católica de Cuenca (UCACUE). Unidad Académica de Salud y Bienestar.
Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador

¹ljcajamarcas53@est.ucacue.edu.ec, ²jortega@ucacue.edu.ec

Salud ConCiencia
ISSN: 2953-5247

Recibido: 2023-08-23

Revisado: 2023-08-28 - 2023-09-20

Corregido: 2023-09-28

Aceptado: 2023-10-05

Publicado: 2023-10-17



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras. The contents of this article are under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license. The authors retain the moral and patrimonial rights of their works.

Resumen

Introducción: el ácido hialurónico (AH) ha emergido como una prometedora terapia para la parálisis de cuerdas vocales. Este compuesto biocompatible ofrece mejoras en la movilidad y calidad vocal al restaurar la hidratación y elasticidad de las cuerdas vocales, abriendo nuevas perspectivas en el tratamiento de esta afección.

Objetivo: describir la eficacia del ácido hialurónico en la parálisis de cuerdas vocales

Resultados: los estudios sobre laringoplastia inyectable con AH indican mejoras en la calidad de vida y la voz a corto y mediano plazo. También sugieren beneficios en la deglución. Se observaron complicaciones inflamatorias, algunas potencialmente graves. Se necesita más investigación para confirmar los efectos y optimizar el procedimiento, destacando la importancia de la atención cuidadosa y la monitorización de los pacientes.

Conclusiones: Los estudios analizados respaldan la eficacia de la laringoplastia inyectable con ácido hialurónico en la mejora de la calidad de vida y la función vocal en pacientes con disfunción de cuerdas vocales. Se observaron beneficios tanto en la evaluación perceptual de la voz como en la objetiva en el laboratorio, especialmente a corto y mediano plazo. Además, se evidenció una mejoría en la función de deglución en algunos casos.

Palabras clave: ácido hialurónico, mecanismos moleculares de acción farmacológica, parálisis de los pliegues vocales, tratamiento.

Abstract

Introduction: Hyaluronic acid (HA) has emerged as a promising therapy for vocal fold paralysis. This biocompatible compound offers improvements in vocal mobility and quality by restoring vocal fold hydration and elasticity, opening new perspectives in the treatment of this condition.

Objective: to describe the efficacy of hyaluronic acid in vocal fold paralysis.

Methodology: a narrative literature review was carried out, including 12 scientific articles collected from different databases such as Medline, Lilacs, TripDataBase, Cochrane Library, Epistemonikos, by means of identification-typing-eligibility-selection.

Results: studies on injectable laryngoplasty with HA indicate improvements in quality of life and voice in the short and medium term. They also suggest benefits in swallowing. Inflammatory complications, some potentially serious, were observed. Further research is needed to confirm the effects and optimize the procedure, highlighting the importance of careful care and monitoring of patients.

Conclusions: The studies analyzed support the efficacy of injectable laryngoplasty with hyaluronic acid in improving quality of life and vocal function in patients with vocal cord dysfunction. Benefits were observed in both perceptual voice evaluation and objective laboratory evaluation, especially in the short and medium term. Additionally, an improvement in swallowing function was evidenced in some cases.

Keywords: hyaluronic acid, molecular mechanisms of pharmacological action, vocal fold paralysis, treatment

Cómo citar en Vancouver: Cajamarca Suin LJ, Ortega Barraza JA. Eficacia del Ácido Hialurónico en el tratamiento de la Parálisis de Cuerdas Vocales. *Salud ConCienc.* [Internet]. 1 de julio de 2023;2(2):e40. <https://doi.org/10.55204/scc.v2i2.e40>

Cómo citar en APA: Cajamarca Suin, L. J., & Ortega Barraza, J. A. (2023). Eficacia del Ácido Hialurónico en el tratamiento de la Parálisis de Cuerdas Vocales. *Salud ConCiencia*, 2(2), e40. <https://doi.org/10.55204/scc.v2i2.e40>

1. INTRODUCCIÓN

La parálisis de las cuerdas vocales (PCV) es una enfermedad poco frecuente en la que los pacientes son incapaces de abducir las cuerdas vocales (1). Se clasifican en parálisis unilateral de cuerda vocal o en parálisis bilateral, pudiendo ser causadas por lesiones en los nervios recurrentes, tumores, cirugía de cuello, o por causas idiopáticas o congénitas (2). Esto da lugar a una obstrucción de las vías respiratorias superiores, que suele manifestarse por grados variables de estridor y/o disnea de intensidad variada, que a menudo requiere una intervención quirúrgica inmediata (3). Algunos casos en los que los síntomas empeoraron durante un periodo de tiempo más largo requirieron una intervención en un momento posterior (4,5).

La PCV representa el 10% de las anomalías congénitas de la laringe y es la segunda causa más frecuente de estridor neonatal, por detrás de la laringomalacia (6). Se desconoce la incidencia global en lactantes, sin embargo, en un estudio de recién nacidos prematuros, el 3,5% fueron diagnosticados de PCV, cifra que aumentó al 18% cuando la edad gestacional al nacer era inferior a 26 semanas (7). Otras causas congénitas se identifican las enfermedades del sistema nervioso central, reportadas con una frecuencia del 40% (2), neuropatías periféricas, traumatismos del parto, hipoxia neonatal (8).

Dentro de las causas adquiridas cualquier enfermedad neoplásica (tiroides, glándulas paratiroides, timo, esófago y paragangliomas del cuerpo carotídeo) (9), traumática, isquémica o inflamatoria que afecte al nervio vago, de forma bilateral, desde la corteza hasta el tórax, podría generar esta anomalía. La elevación de la presión intracraneana de causa tumoral o traumática y los procedimientos quirúrgicos, particularmente los cervicales y torácicos, pueden ser causa de parálisis cordal bilateral. Causas menos frecuentes incluyen enfermedades granulomatosas, virales, bacterianas, neurodegenerativas y tóxicas (2,8).

Del 4 al 14% de los pacientes toleran esta afección y no requieren cirugía, mientras que en algunos casos puede producirse una descompensación retardada y puede ser necesaria una intervención quirúrgica (10). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con parálisis de las cuerdas vocales requieren un tratamiento que amplíe la rima glottidis (11). Las intervenciones quirúrgicas incluyen la laringoplastia por inyección (LI), la medialización quirúrgica y la reinervación laríngea (12). Las intervenciones quirúrgicas se realizan idealmente junto con la terapia preoperatoria y postoperatoria de la voz. Entre estas intervenciones, la IL es un método mínimamente invasivo (13).

El cierre glótico puede mejorarse inyectando diversas sustancias en el pliegue paralizado, que incluyen matriz de tejido acelular humano, grasa autóloga, fascia autóloga, hidroxapatita cálcica, ácido hialurónico (AH), implantes de gel y otros implantes que actualmente están disponibles en la práctica clínica para la IL (14). La aplicación adecuada de estas sustancias puede mejorar la función de las cuerdas vocales. Entre ellas, los derivados del AH son una de las sustancias más prometedoras que se están investigando actualmente en estudios con humanos. Se han realizado observaciones de seguimiento a largo plazo para determinar su seguridad y eficacia (15)

La parálisis de cuerdas vocales es una condición médica que afecta la calidad de vida y la

comunicación de los individuos que la padecen. A lo largo de los años, se han investigado diversas opciones de tratamiento para abordar esta problemática, y una de ellas es el uso del ácido hialurónico. La revisión bibliográfica de la eficacia del ácido hialurónico en la parálisis de cuerdas vocales se justifica por varias razones. En primer lugar, existe un interés creciente en el desarrollo de terapias no invasivas y de bajo riesgo para mejorar las funciones vocales.

El ácido hialurónico, una sustancia biocompatible y ampliamente utilizada en medicina, ha mostrado resultados prometedores en estudios preliminares como un agente de relleno en el tratamiento de la parálisis de cuerdas vocales. Sin embargo, la evidencia actual es limitada y se requiere una revisión exhaustiva de la literatura científica para evaluar su verdadera eficacia y seguridad en esta indicación. Además, una revisión bibliográfica permitirá identificar posibles mecanismos de acción, dosis óptimas, técnicas de administración y consideraciones sobre la selección de pacientes.

En última instancia, esta revisión bibliográfica contribuirá a consolidar la base de conocimientos existente y proporcionará información relevante para los profesionales de la salud que se dedican a su tratamiento, así como para futuras investigaciones y el desarrollo de pautas clínicas actualizadas.

La parálisis de las cuerdas vocales es un término amplio que puede utilizarse para describir el movimiento anormal de las cuerdas vocales verdaderas. Puede ser unilateral, en la que sólo está afectada una cuerda vocal verdadera, o bilateral, en la que están afectadas ambas cuerdas vocales verdaderas. El movimiento anormal puede caracterizarse como parético, lo que significa que existe cierto movimiento, aunque reducido o paralizado, con un cese completo del movimiento de las cuerdas vocales (16).

Cuando se identifica, la parálisis unilateral de las cuerdas vocales debe evaluarse a fondo, ya que existen varias causas posibles. Cualquier patología a lo largo de cualquier punto de la vía neuromuscular desde el tronco encefálico hasta los músculos laríngeos puede causar parálisis. En el pasado, se observó que la lesión iatrogénica del nervio laríngeo recurrente durante la cirugía tiroidea era la causa más frecuente de PCV (17).

Sin embargo, dadas las mejoras en las técnicas, las tasas de lesiones iatrogénicas han disminuido. Más recientemente, se ha informado de que las neoplasias malignas primarias no laríngeas (como las de pulmón) son la causa más frecuente. La PCV idiopática, que algunos postulan como un síndrome postviral, también es una causa frecuente (18). Las causas centrales, como accidentes vasculares cerebrales previos, tumores del tronco encefálico o de la base craneal alta, así como las etiologías neurológicas periféricas, deben tenerse en cuenta en el diferencial. Por último, debe considerarse un problema mecánico como la luxación de la articulación cricoaritenoides, especialmente en el contexto de un traumatismo laríngeo reciente (19). Síntomas como la disfonía para hacer un presunto diagnóstico se estaría subestimando drásticamente la verdadera incidencia, ya que la disfonía debida a una parálisis unilateral de las cuerdas vocales se atribuiría a menudo a otras causas más comunes (20).

Un estudio realizado por la Universidad de Stanford identificó 187 historiales que incluían la parálisis de las cuerdas vocales como diagnóstico. Sus datos mostraron 74,3% de pacientes diagnosticados

de parálisis unilateral de las cuerdas vocales y 25,7% de parálisis bilateral. En el grupo de parálisis unilateral, 53,6% eran hombres y 46,4% mujeres, con una edad media de 58 años. En 67,9% estaba afectada la cuerda izquierda, mientras que la derecha lo estaba en 32,1% (21).

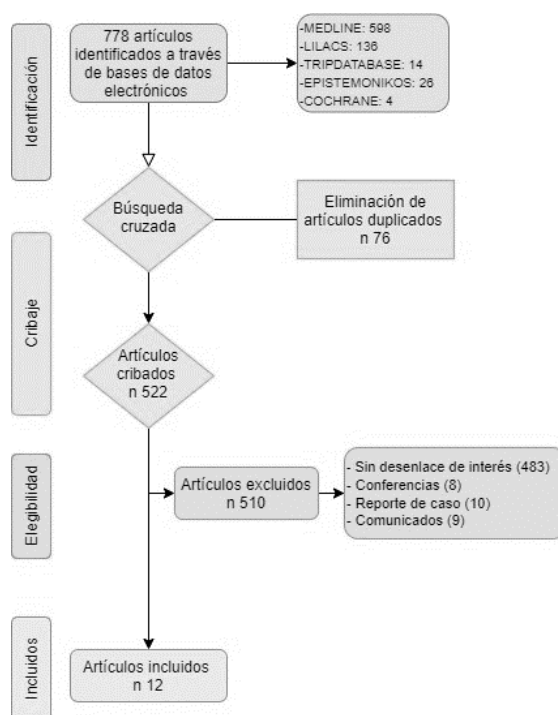
2. DESARROLLO

Se diseñaron búsquedas concatenadas para las bases de datos, usando lenguaje controlado basado en Medical Subject Headings (MeSH), Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), contando con la ayuda de operadores booleanos: and, not, or.

Términos MeSH: ((“Vocal Cord Paralysis/classification”[Mesh] OR “Vocal Cord Paralysis/drug therapy”[Mesh] OR “Vocal Cord Paralysis/epidemiology”[Mesh] OR “Vocal Cord Paralysis/mortality”[Mesh] OR “Vocal Cord Paralysis/nursing”[Mesh] OR “Vocal Cord Paralysis/physiopathology”[Mesh] OR “Vocal Cord Paralysis/surgery”[Mesh] OR “Vocal Cord Paralysis/therapy”[Mesh])) AND “Hyaluronic Acid”[Mesh]

Términos DeCS: parálisis de los pliegues vocales, ácido hialurónico, tratamiento, eficacia, mecanismos moleculares de acción farmacológica:

La búsqueda inicial arrojó 778 registros en bases de datos bibliográficas. Tras excluir los duplicados y los estudios no elegibles, se incluyeron en el análisis 12 estudios (flujograma 1).



Flujograma 1. Estrategia de selección de búsqueda de artículos. Autor: Lisseth Cajamarca

2.1 . Eficacia del ácido hialurónico en el tratamiento de la parálisis de cuerdas vocales.

Mejoras en la calidad de vida: Hang et al. (22) informaron mejoras en la calidad de vida en la mayoría de los estudios después de laringoplastia inyectable.

Evaluación perceptual de la voz: Hang et al. (22) mencionaron que se utilizaron sistemas de evaluación perceptual (GRBAS y RBH) para evaluar la voz y se observaron mejoras en la evaluación perceptual en el corto y mediano plazo.

Análisis acústico en laboratorio: Hang et al. (22) destacaron que se realizaron análisis acústicos en

laboratorio para evaluar objetivamente la voz, con el tiempo máximo de fonación (MPT) como parámetro comúnmente mencionado, y se observaron mejoras en todos los períodos de seguimiento. Liao et al. (23) reportaron un aumento significativo en el MPT y mejoras en Jitter (%) después de la laringoplastia inyectable.

Evaluación de la deglución: Pan et al. (24) indicaron que la mayoría de los estudios informaron mejoras en la aspiración, gravedad de la disfagia o avance en la dieta después de la laringoplastia inyectable. Mencionaron el uso de la Escala de Ingesta Oral Funcional (FOIS) y el Eating Assessment Tool-10 para evaluar mejoras en la deglución.

Complicaciones y reacciones adversas: Cooper et al. (25) y Enver et al. (26) reportaron reacciones inflamatorias como complicaciones, con síntomas como disfonía, disnea y estridor. Hamdan et al. (27) señalaron la posibilidad de complicaciones potencialmente mortales después de la laringoplastia inyectable, como síntomas respiratorios graves.

Tabla 1. Eficacia del ácido hialurónico en el tratamiento de la parálisis de cuerdas vocales

Autor/año	Diseño del estudio	Objetivo	Participantes	Resultados
Hang et al. (22)/2020	Revisión sistemática y metaanálisis	Sintetizar la evidencia sobre el uso de IL con HA para el tratamiento de la UVFP. También se realizaron metaanálisis de los resultados clínicos para estimar los efectos terapéuticos de la IL con diferentes materiales de HA y técnicas de inyección.	442	Cuestionarios de Calidad de Vida: La mayoría de los estudios mostraron mejoras en la calidad de vida en distintos períodos. Sistemas de Evaluación Perceptual: Los sistemas de evaluación perceptual GRBAS y RBH se emplearon en estudios para evaluar la voz. Se realizó un metaanálisis para varios ítems, demostrando mejoras en la evaluación perceptual en el corto y mediano plazo. En el largo plazo, se observaron mejoras en algunos ítems, pero con variabilidad en la heterogeneidad entre estudios. Registro en Laboratorio de Voz: Se realizaron análisis acústicos en laboratorio para evaluar objetivamente la voz. Se reportaron varios parámetros, pero MPT fue el más comúnmente mencionado y mostró mejoras en todos los períodos de seguimiento. Hubo heterogeneidad entre estudios, siendo menor en el corto plazo Análisis de Imagen o Video: Se midió la glotis durante la fonación para evaluar la insuficiencia de cierre glótico. NGGA se usó en la mayoría de los estudios y mostró mejoras en la insuficiencia de cierre glótico. La heterogeneidad varió de pequeña a moderada entre estudios.
Liao et al. (23)/2022	Revisión bibliográfica	Revisar críticamente la literatura actual para determinar el momento, los materiales, los métodos y los resultados de la IL para UVFP después de la cirugía de tiroides	214	Los estudios informaron mejoras en la voz después de IL. Se observó un aumento en el MPT de 3.18 segundos (IC del 95%: 2.40–3.96) y una mejora en Jitter (%) de 1.46 (IC del 95%: 0.73–2.19)
Pan et al. (24)/2022	Revisión sistemática y metaanálisis	Revisar las pruebas actuales sobre la eficacia de la laringoplastia de inyección en los resultados de aspiración en la parálisis unilateral aguda de las cuerdas vocales	582	La mayoría de los estudios informan mejoras en la aspiración, gravedad de la disfagia o avance en la dieta tras IL. Sin embargo, la mayoría carece de grupos de control para análisis estadísticos. Un estudio utilizó la FOIS y encontró mejoras significativas en las puntuaciones FOIS y Eating Assessment Tool-10. Un estudio comparó los resultados pulmonares y de deglución entre pacientes tratados en el hospital y en el entorno ambulatorio, observando mejoras significativas en la puntuación DOSS en ambos grupos.
Cooper et al. (25)/2023	Retrospectivo	Revisar la presentación de estas reacciones y esbozar un enfoque para su evaluación y tratamiento.	83	los pacientes sometidos a laringoplastia de inyección de ácido hialurónico (HA) encontró un 4.8% de reacciones inflamatorias. Los síntomas incluyeron disnea, estridor y disfonía, tratados con corticosteroides. Comparación con casos de la literatura.
Enver et al. (26)/2021	Retrospectivo	Evaluar las reacciones inflamatorias adversas de la laringoplastia por inyección en las cuerdas vocales con ácido hialurónico.	467	Se observaron complicaciones en el 1.9% de los pacientes, principalmente reacciones inflamatorias (1.47%) con síntomas como disfonía y disnea. El 0.63% pacientes requirieron hospitalización, 0.21% con cuidados intensivos y tratamiento médico con esteroides y antibióticos sistémicos.
Hamdan et al. (27)/2019	Serie de casos	Revisar la prevalencia de las reacciones adversas al ácido hialurónico (AH) reticulado tras la laringoplastia inyectable y discutir los posibles mecanismos	63	La cantidad promedio inyectada de AH fue de 0.56 mL. Tres pacientes experimentaron reacciones adversas, incluyendo síntomas respiratorios graves, 2-3 días después de la inyección, señalando la posibilidad de complicaciones potencialmente mortales tras la laringoplastia con inyección de ácido hialurónico

Abreviaturas: UVFP: parálisis unilateral de las cuerdas vocales, MPT: tiempo máximo de fonación, FOIS: Escala de Ingesta Oral Funcional.

Realizado por: Los Autores

2.2 Mecanismos de acción propuestos para el ácido hialurónico, dosis óptimas y técnicas de administración utilizadas

El ácido hialurónico tiene un doble mecanismo de acción: actúa como estructura tisular y como

señalización celular, regulando la hidratación, inflamación y respuestas inmunitarias (28).

Se identificó un estudio prospectivo y cuatro estudios retrospectivos, con número de participantes variado, que iba desde 51 a 261. La anestesia local fue utilizada en 3 estudios y anestesia general en 2. La guía de inyección fue mediante laringoscopia flexible en tres estudios y la laringovideostroboscopia en dos, el enfoque de Inyección fue transcutánea en 3 estudios y el enfoque transoral en dos, la vía de inyección cutánea fue mediante membrana cricotiroidea en dos estudios y tiroaritenoides en uno (dos estudios no informaron de la vía de inyección), el nombre de AH utilizado fue reportado en dos estudios, siendo Juvéderm, la cantidad inyectada varió entre 0.15 a 1 mililitro, con calibre de la aguja entre 25 G a 26 G, y el tiempo de vida del AH fue entre 4.6 a 10.6 meses (29–33).

Tabla 2. Mecanismo de acción, dosis óptimas y técnicas de administración propuestos para el ácido hialurónico,

Autor/ año	Diseño	Participantes	Anestesia	Guía de inyección	Enfoque de inyección	Vía de inyección cutánea	Nombre del AH	Volumen inyectado	Calibre de la aguja	Tiempo de vida del AH
Jeon et al. (29)/2022	Prospectivo	261	Local	LSF	Transcutáneo	Membrana cricotiroidea	ND	ND	26 G	6 meses
Wen et al. (30)/2022	Retrospectivo	51	local	LSF	Transcutáneo o transoral	ND	ND	0.5 – 1 ml	ND	4.6 ± 2.3 meses
Miaśkiewicz et al. (32)	Retrospectivo	75	General	LVS	Transoral	ND	ND	0,72 ml	25 G	6-12 meses
Lee et al. (31)/2021	Retrospectivo	209	Local	LSF	Transcutáneo	Membrana cricotiroidea	Juvéderm	1 ml	ND	10.6 meses
Broek et al. (33)/2019	Retrospectivo	68	General	LVS	Transoral	Tiroaritenoides	Juvéderm	0,15-0,25 ml	ND	10.6 meses
Mecanismo de acción										
Marinho et al. (28)/2021	Revisión bibliográfica	El HA desempeña funciones biológicas a través de dos mecanismos básicos: uno pasivo y otro de señalización. Su mecanismo pasivo se debe a sus propiedades fisicoquímicas, como su tamaño macromolecular, capacidad de retención de agua y viscoelasticidad, que le permiten modular la hidratación del tejido y mantener una matriz extracelular estable. Como molécula de señalización, interactúa con proteínas receptoras, lo que puede resultar en efectos proinflamatorios o antiinflamatorios, regulación de la migración celular y la división, así como la modulación de la función inmunitaria, como su interacción con la interleucina-8. La sulfatación del heteropolisacáridos glicosaminoglicanos mejora su unión a IL-8.								

Abreviaturas: LSF: laringoscopia flexible, LVS: Laringovideostroboscopia; ND: sin datos

Realizado por: Los Autores

2.3 Discusión

2.3.1 . Eficacia del ácido hialurónico en el tratamiento de la parálisis de cuerdas vocales.

El tratamiento de la disfunción de las cuerdas vocales mediante laringoplastia inyectable (IL) con ácido hialurónico (AH) ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años. Hang et al. (22) realizaron un análisis exhaustivo de varios aspectos relacionados con la eficacia de este procedimiento. En su estudio, se evaluaron diferentes aspectos de la calidad de vida de los pacientes sometidos a IL. La mayoría de los estudios incluidos en su revisión mostraron mejoras en la calidad de vida en diferentes períodos, lo que sugiere un impacto positivo de la laringoplastia inyectable en este aspecto.

Además, Hang et al. (22) analizaron la evaluación perceptual de la voz mediante los sistemas GRBAS y RBH, así como la evaluación objetiva de la voz en el laboratorio. En ambos casos, se observaron mejoras en la evaluación de la voz, especialmente en el corto y mediano plazo. Sin embargo, en el largo plazo, la heterogeneidad entre estudios fue evidente, lo que indica que los resultados pueden variar según el seguimiento a largo plazo. En cuanto a la evaluación de la insuficiencia de cierre glótico mediante análisis

de imagen o video, Hang et al. (22) destacaron el uso de NGGA en la mayoría de los estudios, que mostró mejoras en este aspecto. Nuevamente, la heterogeneidad entre estudios fue variable.

Liao et al. (23) complementaron estos hallazgos al informar un aumento significativo en el tiempo máximo de fonación (MPT) y una mejora en Jitter (%) después de la laringoplastia inyectable. Esto respalda la idea de que la voz mejora después de este procedimiento. Pan et al. (24) se centraron en los efectos de la IL en la deglución y la aspiración. La mayoría de los estudios revisados informaron mejoras en estos aspectos, aunque la falta de grupos de control limita el análisis estadístico. Sin embargo, un estudio que utilizó la Escala de Ingesta Oral Funcional (FOIS) encontró mejoras significativas en las puntuaciones FOIS y Eating Assessment Tool-10. Esto sugiere que la laringoplastia inyectable puede tener un impacto positivo en la función de deglución.

Es importante mencionar las complicaciones asociadas con la IL. Cooper et al. (25) y Enver et al. (26) informaron sobre reacciones inflamatorias como complicaciones, aunque con tasas relativamente bajas. Estas complicaciones se trataron con corticosteroides en la mayoría de los casos. Hamdan et al. (27) advirtieron sobre la posibilidad de complicaciones potencialmente mortales, como síntomas respiratorios graves, que se manifestaron días después de la inyección de AH. Esto subraya la importancia de una atención cuidadosa y la monitorización de los pacientes sometidos a IL.

Los estudios revisados sugieren que la laringoplastia inyectable con ácido hialurónico puede mejorar la calidad de vida y la función vocal en pacientes con disfunción de las cuerdas vocales. Además, puede tener un impacto positivo en la deglución, aunque se necesitan más investigaciones con grupos de control para confirmar estos efectos. Sin embargo, es crucial considerar las posibles complicaciones, especialmente las reacciones inflamatorias, al evaluar los beneficios de este procedimiento.

2.3.2 Mecanismo de acción propuestos para el ácido hialurónico, dosis óptimas y técnicas de administración utilizadas

Mecanismo de acción

El AH desempeña sus funciones biológicas según dos mecanismos básicos: (I) puede actuar como molécula estructural pasiva y (II) como molécula de señalización. El mecanismo pasivo está relacionado con las propiedades fisicoquímicas de la HA de alto peso molecular (HMWHA). Debido a su tamaño macromolecular, marcada higroscopicidad y viscoelasticidad, el AH es capaz de modular la hidratación tisular, el equilibrio osmótico y las propiedades físicas de la matriz extracelular (MEC), estructurando un espacio extracelular hidratado y estable, donde se mantienen firmemente las células y las fibras de colágeno y elastina, entre otros componentes de la MEC. Cuando interactúa con sus moléculas de unión, el AH también actúa como molécula de señalización (28).

Dependiendo de su peso molecular, localización y factores celulares específicos (expresión del receptor, vías de señalización y ciclo celular), la unión entre el AH y sus proteínas determina acciones opuestas: actividades pro y antiinflamatorias, promoción e inhibición de la activación de la migración y bloqueo de la división y diferenciación celular (34,35). Además, la HA puede interactuar con citoquinas

específicas y modular así la función de las células inmunitarias. Un ejemplo es la interleucina-8 (IL-8), liberada por fibroblastos, monocitos/macrófagos, células endoteliales y epiteliales en presencia de inflamación (36).

Se sabe que el AH se une débilmente a la IL-8, lo que significa que su uso como compuesto de recubrimiento es posiblemente ventajoso para inhibir la respuesta inmunitaria no deseada (37). Aunque hay estudios que informan de la interacción entre la IL-8 y el AH, no se ha determinado ningún sitio de unión. Por lo tanto, se cree que la interacción entre los glicosaminoglicanos y la IL-8 no es únicamente un proceso electrostático, sino que las interacciones estéricas y los enlaces de hidrógeno también son cruciales para la especificidad de la interacción (36). Además, estas interacciones dependen del grado de sulfatación del GAG y de la concentración de IL-8 (37), por lo que la introducción de grupos sulfato en la cadena de HA mejora significativamente su unión a la IL-8 (36).

Técnicas de abordaje

Según la Tabla 2, la IL bajo anestesia local, guiada por laringoscopia flexible, es el abordaje transcervical mediante punción de la membrana cricotiroidea es la técnica más utilizada en los estudios actuales. Estos resultados concuerdan con los del estudio de Sulica et al. (38). Esta técnica ofrece muchas ventajas clínicas. Por ejemplo, proporciona la distancia más corta para administrar HA en el pliegue vocal y, por lo tanto, los cirujanos pueden utilizar una aguja corta y fina para realizar la inyección con una invasividad mínima.

Además, esta técnica evita el riesgo de punción transmucosa de la cuerda vocal y reduce la tos y el reflejo nauseoso inducidos por la irritación de la mucosa. Sin embargo, la guía de laringoscopia flexible sigue necesitando anestesia local y Sulica et al. (38) observaron que es posible anestesiarse en exceso, lo que provoca secreciones salivales que pueden saturar la laringe, incomodar al paciente y “oscurecer” el lugar de la inyección. En su estudio, la incomodidad del paciente representó el mayor grupo de fracaso de la inyección despierto. Además, esta práctica requiere un asistente capaz de controlar hábilmente el endoscopio y de trabajar en estrecha colaboración con los cirujanos.

Está claro que, incluso con la guía laringoscópica, el paso submucoso de la aguja no puede verse directamente. Para superar las desventajas de la guía por laringoscopia, la IL guiada por electromiografía laríngea (LEMG) fue desarrollada por primera vez por Wang et al. (39) en 2012. Esta técnica simplifica la IL al evitar la necesidad de un endoscopio, un asistente de laringoscopia e incluso anestesia local. Proporciona una forma alternativa de mantener la punta de la aguja en el complejo muscular tiro-aritenoideo y circo-aritenoideo lateral del pliegue vocal y de finalizar la inyección para pacientes en una cómoda posición supina. La viabilidad de este enfoque también se confirmó en un estudio de Gotxi-Erezuma (40).

Sin embargo, muchos laringólogos no utilizan LEMG de forma rutinaria, a pesar de que se considera una valiosa herramienta de diagnóstico desde hace más de 60 años (41). Por lo tanto, Wang et al. (42) propuso la IL guiada por LEMG para aumentar la popularidad de la LEMG. Si los cirujanos realizan la IL para la parálisis unilateral de las cuerdas vocales (UVFP) a través de un electrodo de aguja inyectable

durante la LEMG, el diagnóstico, la predicción del pronóstico y el tratamiento se pueden lograr en un solo paso. Encontraron que LEMG tiene un alto valor predictivo positivo en la predicción del resultado a largo plazo de los pacientes UVFP con un mal pronóstico (43). Si el efecto de la inyección de HA disminuye, la información pronóstica obtenida del LEMG puede utilizarse como guía para la futura cirugía abierta del marco laríngeo (42, 44, 45). La tiroplastia de medialización permanente es factible si los pacientes presentan hallazgos positivos en la LEMG al menos 2 meses después del inicio de los síntomas (22).

Cabe recalcar que este procedimiento con AH, se lo realiza en patología unilateral de cuerda vocal en posición de abducción de diversas causas como la lesión del nervio laríngeo recurrente por cirugía, traumatismos, infecciones, etc., en el que resalta la importancia del efecto temporal del fármaco y su seguimiento, ya que puede producir efectos adversos.

3. CONCLUSIONES

Los estudios analizados respaldan la eficacia de la laringoplastia inyectable con ácido hialurónico en la mejora de la calidad de vida y la función vocal en pacientes con disfunción de cuerdas vocales. Se observaron beneficios tanto en la evaluación perceptual de la voz como en la objetiva en el laboratorio, especialmente a corto y mediano plazo. Además, se evidenció una mejoría en la función de deglución en algunos casos. Sin embargo, la heterogeneidad entre estudios y la presencia de complicaciones, aunque poco frecuentes, subrayan la necesidad de un enfoque cuidadoso y seguimiento a largo plazo.

El AH desempeña un doble mecanismo de acción en su función biológica. Por un lado, actúa como una molécula estructural pasiva al modular la hidratación tisular y mantener un equilibrio osmótico en la matriz extracelular. Por otro lado, actúa como una molécula de señalización, interactuando con proteínas y citocinas, lo que puede tener efectos proinflamatorios o antiinflamatorios, promover o inhibir la migración celular y regular la división y diferenciación celular.

Mediante laringoplastia inyectable para tratar la disfunción de cuerdas vocales, con diferentes técnicas de abordaje, como la guía de laringoscopia flexible o la electromiografía laríngea, cada una con sus ventajas y consideraciones. Su uso ofrece una opción terapéutica valiosa, aunque se necesitan más investigaciones para comprender completamente su mecanismo de acción y optimizar su aplicación clínica.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

En concordancia con la taxonomía establecida internacionalmente para la asignación de créditos a autores de artículos científicos (<https://credit.niso.org/>). Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

<i>Participar activamente en:</i>	<i>Cejamarca</i>	<i>Ortega</i>
<i>Conceptualización</i>	X	X
<i>Análisis formal</i>	X	X
<i>Adquisición de fondos</i>	X	X
<i>Investigación</i>	X	X
<i>Metodología</i>	X	X
<i>Administración del proyecto</i>	X	X
<i>Recursos</i>	X	X
<i>Redacción –borrador original</i>	X	X
<i>Redacción –revisión y edición</i>	X	X
<i>La discusión de los resultados</i>	X	X
<i>Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.</i>	X	X

FINANCIACIÓN

Los autores deben declarar que no recibieron una financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores declaran que no existen conflicto de intereses con su investigación.

RECONOCIMIENTO A REVISORES:

La revista reconoce el tiempo y esfuerzo del editor Jonatan Calderón, y de revisores anónimos que dedicaron su tiempo y esfuerzo en la evaluación y mejoramiento del presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bothe C, López M, Quer M. Etiología y tratamiento de la parálisis laríngea: estudio retrospectivo de 108 pacientes. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2014;65(4):225–30.
2. Scatolini M, Rodríguez H, Pérez C. Parálisis bilateral de cuerdas vocales en pediatría: nuestra experiencia. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2018;69(5):297–303.
3. Eckel H, Sittel C. Beidseitige rekurrenzlähmungen. *HNO*. 2001;49(3):166–79.
4. Benninger M, Gillen J, Altman J. Changing etiology of vocal fold immobility. *Laryngoscope*. 1998;108(9):1346–50.
5. Iro H. Die beidseitige Rekurrenzparese-Glottiserweiternde Eingriffe. *HNO Praxis heute*. 1999. 71–93p.
6. Ryan M, Upchurch P, Senekki P. Neonatal vocal fold paralysis. *Neoreviews*. 2020;21(5):308–22.
7. Jabbour J, Uhing M, Robey T et al. Vocal fold paralysis in preterm infants: prevalence and analysis of risk factors. *J Perinatol*. 2017;37(5):585–90.
8. Cotton R, Richardson M. Congenital Laryngeal Anomalies. *Otolaryngol Clin North Am*. 1981;14(1):203–18.
9. Titulaer K, Schlattmann P, Guntinas O. Surgery for bilateral vocal fold paralysis: Systematic review and meta-analysis. *Front Surg*. 2022;9(6):16–22.
10. Kleinsasser O, Nolte E. Endolaryngeale Arytaenoidektomie und submuköse partielle Chordektomie bei bilateralen Stimmlippenlähmungen. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 1981;60(08):397–401.
11. Czesak M, Osuch E, Niemczyk K. Methods of surgical treatment of bilateral vocal fold paralysis. *Endokrynol Pol*. 2020;71(4):350–8.
12. Orzechowska M, Kaźmierczak H, Wierzchowska M. Ocena wyników leczenia zwężeń szpary głośni w materiale Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Bydgoszczy w latach 2000-2010. *Otorynolaryngologia*. 2012;11(3):163–7.
13. Feehery J, Pribitkin E, Heffelfinger R. The evolving etiology of bilateral vocal fold immobility. *J Voice*. 2003;17(1):76–81.
14. Benninger M, Bhattacharyya N, Fried M. Surgical management of bilateral vocal fold paralysis. *Oper Tech Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1998;9(4):224–9.
15. Chen H, Jen Y, Wang C. Etiology of Vocal Cord Paralysis. *ORL*. 2007;69(3):167–71.
16. Watanabe K, Sato T, Honkura Y, et al. Characteristics of the Voice Handicap Index for Patients With Unilateral Vocal Fold Paralysis Who Underwent Arytenoid Adduction. *J Voice*. 2020;34(4):649-51
17. Naunheim M, Yung K, Schneider S, et al. Cortical networks for speech motor control in unilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope*. 2019;129(9):2125–30.
18. Qian X, Chu Y, Xu Y, et al. Improved reinnervation of recurrent laryngeal nerve by ansa cervicalis for iatrogenic unilateral vocal fold paralysis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(14):1106–7.
19. Chen H, Pei Y, Fang T. Risk factors for thyroid surgery-related unilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope*. 2019;129(1):275–83.
20. Zimmermann T, Orbelo D, Pittelko R, et al. Voice outcomes following medialization laryngoplasty with and without arytenoid adduction. *Laryngoscope*. 2019;129(8):1876–81.
21. Hoff P, Hogikyan N. Unilateral vocal fold paralysis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;4(3):176–81.
22. Wang C, Wu S, Tu Y, et al. Hyaluronic Acid Injection Laryngoplasty for Unilateral Vocal Fold Paralysis-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells*. 2020;9(11):12-9.
23. Liao L, Wang T. Management of Unilateral Vocal Fold Paralysis after Thyroid Surgery with Injection Laryngoplasty: State of Art Review. *Front Endocrinol*. 2022;13(8):1–7.

24. Pan S, Sadoughi B. Effectiveness of Injection Laryngoplasty for Aspiration in Acute Iatrogenic Vocal Fold Paralysis: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2022;132(4):813–21.
25. Cooper D, Kaplan S. Evaluation and Management of Inflammatory Reactions to Vocal Fold Injection Laryngoplasty with Hyaluronic Acid. *J Voice*. 2023;8(9):1–5.
26. Enver N, Azizli E, Akbulut S, et al. Inflammatory complications of vocal fold injection with hyaluronic acid: a multiinstitutional study. *TURKISH J Med Sci*. 2021;51(2):819–25.
27. Hamdan AL, Khalifee E. Adverse Reaction to Restylane: A Review of 63 Cases of Injection Laryngoplasty. *Ear, Nose Throat J*. 2019;98(4):212–6.
28. Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic acid: A key ingredient in the therapy of inflammation. *Biomolecules*. 2021;11(10):13–5.
29. Jeong G, Lee D, Lee Y, et al. Treatment Efficacy of Voice Therapy Following Injection Laryngoplasty for Unilateral Vocal Fold Paralysis. *J Voice*. marzo de 2022;36(2):242–8.
30. Wen M, Wang C. Treatment Options and Voice Outcomes for Patients With Unilateral Vocal Fold Paralysis After Thyroidectomy. *Front Endocrinol*. 2022;13(5):1–8.
31. Lee Y, Pei Y, Lu Y, et al. Long-lasting effect after single hyaluronate injection for unilateral vocal fold paralysis: Does concentration matter? *Biomolecules*. 2021;11(11):68-72.
32. Miśkiewicz B, Panasiewicz A, Nikiel K, et al. Comparison of 24-month voice outcomes after injection laryngoplasty with calcium hydroxylapatite or hyaluronic acid in patients with unilateral vocal fold paralysis. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(1):103-7
33. Broek E, Heijnen B, Hendriksma M, et al. Bilateral trial vocal fold injection with hyaluronic acid in patients with vocal fold atrophy with or without sulcus. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276(5):1413–22.
34. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, et al. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers*. 2018;10(7):69-72.
35. Cyphert J, Trempus C, Garantziotis S. Size Matters: Molecular Weight Specificity of Hyaluronan Effects in Cell Biology. *Int J Cell Biol*. 2015;6(8):201-5.
36. Pichert A, Schlorke D, Franz S, et al. Functional aspects of the interaction between interleukin-8 and sulfated glycosaminoglycans. *Biomatter*. 2012;2(3):142–8.
37. Nordsieck K, Baumann L, Hintze V, et al. The effect of interleukin-8 truncations on its interactions with glycosaminoglycans. *Biopolymers*. 2018;109(10):231-4.
38. Sulica L, Rosen C, Postma G, et al. Current practice in injection augmentation of the vocal folds: indications, treatment principles, techniques, and complications. *Laryngoscope*. 2010;120(2):319–25.
39. Wang C, Chang M, Wang C, et al. Laryngeal electromyography-guided hyaluronic acid vocal fold injection for unilateral vocal fold paralysis—preliminary results. *J Voice*. 2012;26(4):506–14.
40. Gotxi I, Ortega M, Laso A, et al. Laringoplastia de inyección con ácido hialurónico guiada por EMG en etapa precoz de parálisis unilateral de cuerda vocal. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2017;68(5):274–83.
41. Volk GF, Hagen R, Pototschnig C, et al. Laryngeal electromyography: A proposal for guidelines of the European laryngological society. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(10):2227–45.
42. Wang C, Chang M. A proposal to extend application of laryngeal electromyography (LEMG)-guided vocal fold injection to treatment of unilateral vocal fold paralysis to enhance clinical popularity of LEMG. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(4):1563–5.
43. Wang C, Chang M, Virgilio A, et al. Laryngeal electromyography and prognosis of unilateral vocal fold paralysis—A long-term prospective study. *Laryngoscope*. 2015;125(4):898–903.
44. Haro Chávez JM, Castillo Noboa EM, Santillán Lima JC, Crespo Vallejo DV, Ríos Latorre LG, Maygualema León FJ. Diagnóstico y evaluación de la litiasis pediátrica. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2023;3:583. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023583>
45. Mendoza MMV, Lima JCS, Quezada SVD, Morales BMM, Herrera RSR, Larrea DEO, et al. Precision in restoration: new frontiers in surgical techniques for complex tissue reconstruction. *Salud, Ciencia y Tecnología* 2023; 3:551. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023551>