

El Futuro de la Reconstrucción de la Oreja

Roland D. Eavey

No pretendo hablar sobre una infección, sino sobre una malformación congénita, sin embargo hasta ahora no sabemos la causa de la microtia e, irónicamente, tal vez algún día se descubra que es causada por una enfermedad infecciosa.

Tenemos una experiencia considerable en casos de microtia. Actualmente utilizamos una costilla para rehacer la oreja, lo que denominamos procedimiento de “herradura”. Otra manera de hacer la oreja de un niño que no tiene una microtia grave, es con cartilago y piel retroauricular de la otra oreja. En un único paso quirúrgico, podemos crear una nueva oreja (neo-oreja). El paciente no queda con cicatrices visibles en el cuerpo. También se puede ir un paso adelante, reparando luego la atresia del conducto auditivo externo (aural), restaurando así la audición. ¿Cuál es el concepto de ingeniería de tejidos? Muchos habrán leído o escuchado sobre el Dr. Charles Vacanti, que inventó el concepto de “ratones con orejas en la espalda” (**Figura 1**). La idea era tomar un cartilago, disolverlo para obtener sus células, expandir el número de las mismas y colocar las células en un molde



(Figura 1)

para darles el formato deseado. Se podría inclusive escribir el nombre del lector en el molde, que al crecer las células, se desarrollaría un cartilago con dicha forma. El molde era hecho de un material que se utiliza en las suturas reabsorbibles utilizadas en los centros quirúrgicos.

Hay algunas preguntas que aún no han sido respondidas para avanzar hacia el futuro de la reconstrucción de la oreja.

Primero: ¿Funcionaría igual con las células humanas? Cuando el ratón fue desarrollado con una oreja en la espalda, no se sabía si funcionaría con las humanas. Hoy se sabe

que si lo hace. Otra variable envuelta es el tiempo de duración requerido para el crecimiento de estas células. Por lo tanto, por medio de una variedad de métodos, conseguimos que las células creciesen cada vez más rápido. Un investigador de nuestro grupo, Carlos Arévalo Silva demostró, por ejemplo, que factores de crecimiento ayudan a las células a crecer más rápido. ¿Serán seguras las células?

Histológicamente el tejido parece cartílago normal. Existe otra técnica que puede ser usada para revisar el ADN, llamada citometría de flujo. Los resultados de esta técnica son absolutamente normales. Esta es usada para estudiar tejidos con malignidad, para determinar si tienen o no tendencia a la metástasis. El tejido de cartílago obtenido por ingeniería parece absolutamente normal con este otro método también. La **Figura 2** muestra una oreja de un conejo obtenida por medio de ingeniería de tejido, igualmente con formato de oreja humana. Con el material autólogo, la neo-oreja parece satisfactoria, temporalmente. Sin embargo tuvimos un tropiezo: un modelo animal inmunocompetente desarrolló una respuesta inflamatoria contra el material de sutura. Por tanto, volviendo al pensamiento original: ¿Habrá otra manera de hacer crecer la oreja *in vivo*?

Comenzamos experimentando con el crecimiento de una oreja *in vitro* del tamaño de una humana, usando cartílago autólogo de cerdo. Este trabajo ya fue publicado inclusive. ¿Es perfecto? No, no es perfecto. La forma de la neo-oreja no es totalmente adecuada, la estructura es un poco extraña. De todas maneras fue un excelente comienzo. Hipotéticamente, en unos 10 a 20 años será posible obtener el crecimiento de una parte del cuerpo completamente *in vitro*. ¿Qué tal si se intentara desarrollarlo *in vivo*? (lo que no funcionó con la oreja de conejo a largo plazo). Tuvimos otra idea, en vez de usar material de sutura ¿Por qué no colocamos las células en un gel, de consistencia similar a la pasta de dientes? Pero esto no tiene un formato por sí mismo.



(Figura 2)

Por lo tanto debe imaginarse que esto es un primer paso “rudo” para obtener el hélix de la oreja. El hélix de la oreja fue creado a partir de la piel del abdomen del cerdo. El gel fue inyectado por medio de un tubo. Dejamos el material en el cerdo por unas pocas semanas.

Cuando fue removido posteriormente, la oreja tenía el tamaño de una oreja humana. Se obtuvo realmente cartílago. No había inflamación en el cartílago y sus características histológicas eran perfectamente normales. Si se coloca en la mano, la sensación al palparlo es la de cartílago de oreja. Si se hace con el formato de una bola, hasta se podría jugar tenis con ella. Esto porque realmente es un cartílago elástico.

Teniendo ya resuelto, por medio de la ingeniería de tejidos, el problema de la elasticidad de la oreja en un animal inmunocompetente, nuestro próximo desafío es la neo-oreja con un formato muy adecuado. Actualmente empleamos una técnica *in vivo* con gel y la forma de la neo-oreja parece muy buena. Aún tenemos un poco de filtración en el molde, por lo que la oreja no está al 100% de perfección. El aspecto es bastante razonable. Histológicamente también parece muy buena.

Entonces ¿Cuál es el futuro? El futuro será que usted pueda hacer una pequeña biopsia de cartílago auricular a su paciente con microtia, colocar la muestra en un sobre y solicitarnos una oreja del lado correspondiente. Nosotros le enviaremos de vuelta, dentro de un sobre, la oreja solicitada en un lapso máximo de dos meses.

¿Vamos a conseguir estas metas? No lo sé, pero para esto estamos trabajando. Estamos intentando crear una oreja para su paciente, a partir de células de su paciente. Así usted no necesitará más de costillas o materiales protésicos.

Tenemos otra línea de investigación, en la cual estamos trabajando con relación al futuro. Estamos intentando encontrar si, en algunos pacientes con microtia, la deformidad es causada por un gen. Tenemos algunos grupos familiares con 4 a 6 miembros afectados con varias malformaciones de la oreja. Ya realizamos una colecta molecular del ADN de casos de Quito, Ecuador, sin embargo aún no los hemos analizado. Quito tiene la mayor frecuencia de microtia en el hemisferio, incluso mayor que la de los indios Navajo de Arizona, Estados Unidos. Por lo tanto, creemos que algunos casos de microtia pueden ser heredados genéticamente. En caso de sea así, podremos encontrar un gen, y dar un paso adelante, y decir: ¿Cuál deficiencia proteica puede estar causando esta malformación? Nuestro objetivo es usar la tecnología molecular para hacer crecer una neo-oreja, al lado de la cabeza, *in situ*, sin ninguna necesidad de reconstrucción quirúrgica. La idea puede parecer totalmente fuera de la realidad, sin embargo recuerde que los reptiles pueden perder la cola, o aún un miembro, y volver a regenerar dicha estructura”¿Por qué no puede ocurrir lo mismo en humanos?

Lecturas recomendadas

1. Kamil SH, Vacanti MP, Vacanti CA, Eavey RD. Microtia chondrocytes as a donor source for tissue-engineered cartilage. *Laryngoscope*. 2004 Dec;114(12):2187-90.
2. Kamil SH, Eavey RD, Vacanti MP, Vacanti CA, Hartnick CJ. Tissue-engineered cartilage as a graft source for laryngotracheal reconstruction: a pig model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Sep;130(9):1048-51.
3. Kamil SH, Vacanti MP, Aminuddin BS, Jackson MJ, Vacanti CA, Eavey RD. Tissue engineering of a human sized and shaped auricle using a mold. *Laryngoscope*. 2004 May;114(5):867-70.
4. Kamil SH, Rodriguez A, Vacanti CA, Eavey RD, Vacanti MP. Expansion of the number of human auricular chondrocytes: recycling of culture media containing floating cells. *Tissue Eng*. 2004 Jan-Feb;10(1-2):139-44.
5. Kamil SH, Woda M, Bonassar LJ, Novitsky YW, Vacanti CA, Eavey RD, Vacanti MP. Normal features of tissue-engineered auricular cartilage by flow cytometry and histology: patient safety. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Oct;129(4):390-6.
6. Kamil SH, Kojima K, Vacanti MP, Bonassar LJ, Vacanti CA, Eavey RD. In vitro tissue engineering to generate a human-sized auricle and nasal tip. *Laryngoscope*. 2003 Jan;113(1):90-4.