

Experiencia Inicial con Regeneración de Membranas Timpánicas con Ingeniería Tisular Kanemaru

David Choy, Gunesh Rajan y Harvey Coates

La perforación de la membrana timpánica (MT) es un problema otológico común particularmente en varias poblaciones indígenas a nivel mundial, como los Aborígenes en Australia o los Inuit en Norte América¹. La incidencia en la población australiana no es conocida, aunque un estudio hecho en 2004 por Morris investigando la prevalencia de otitis media en 709 niños aborígenes del centro y del norte de Australia descubrió que el 15% de estos niños presentaban perforación de la MT secundaria a una infección supurativa². Hasta un 73% de los niños indígenas sufrirán de otitis media y sus complicaciones para los 12 meses de edad. El tratamiento inadecuado de la otitis media resulta en pérdida auditiva de conducción significativa y subsecuente retraso en el habla y el lenguaje. Estos impedimentos causan problemas educacionales, aislamiento social, delincuencia y eventualmente abandono temprano del sistema educativo y dificultad para conseguir empleo³.

Además el limitado acceso a servicios de salud en zonas rurales y remotas a menudo significa que se requiera una técnica para reparar la membrana timpánica que se pueda realizar de forma rápida y fácil para así maximizar el número de pacientes que se beneficiarán del procedimiento.

La reconstrucción de la MT no ha cambiado sustancialmente desde los últimos 60 años. El estándar de reparación es generalmente un injerto de fascia o cartilago autólogo. Wullstein (1952) y Zollner (1955) intentaron la reparación de la membrana timpánica con injertos de piel⁴. La primera timpanoplastia con fascia temporal fue realizada en 1958 por Herrman⁴, sin embargo la tasa de éxito puede ser tan baja como el 71% de reparaciones y éste puede disminuir si hay una mala atención en el post operatorio⁵. La timpanoplastia moderna todavía requiere de un tiempo de operación sustancial así como de una incisión para cosechar la fascia o el cartilago requerido.

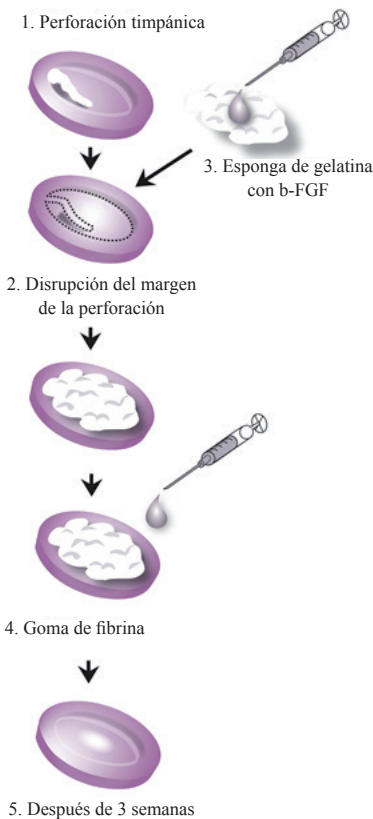
La reparación ideal de una MT debería ser realizada de forma rápida, reduciendo el tiempo de cirugía de horas a minutos, involucrando menor morbilidad y menor tiempo para la curación de las heridas, así como lograr reproducir una membrana timpánica de 3 capas.

Una técnica nueva para reparación de MT ha sido recientemente propuesta por Kanemaru *et al.* la cual involucra una reparación mínimamente invasiva⁶. La técnica involucra el uso de factor de crecimiento fibroblástico básico (b-FGF) y goma de fibrina (TisselTM). TisselTM es un producto de la Corporación *Baxter Healthcare* y es usada aquí con su permiso. El b-FGF es producido mediante ingeniería de *E. coli* y la goma de fibrina es un producto comercialmente disponible derivado del plasma de pacientes tamizados. Debido a que es un producto de la

ingeniería genética el b-FGF es inherentemente limpio de contaminantes infecciosos. Tissel™ ha sido usado de forma segura en más de 5 millones de aplicaciones desde que se comercializó.

La técnica involucra el paso inicial de la timpanoplastía, llamado el refrescamiento de los bordes de perforación de la MT. Un tapón de Gelfoam® de la Compañía *Pharmacia & Upjohn LLC* es empapado en el b-FGF y es insertado en la perforación, asegurando que el tapón esté en contacto con los bordes de la perforación. El tapón de Gelfoam® es luego cubierto con la goma Tissel™ para dar un sello hermético (**Figura 1**)

Figura 1: Diagrama esquemático demostrando el método y procedimiento usado en la técnica Kanemaru



La técnica de Kanemaru se puede realizar bajo anestesia general pero ha sido usada exitosamente bajo anestesia local en adultos, evitando así la anestesia general y exceso en los tiempos quirúrgicos en pacientes apropiados. Kanemaru realizó un estudio de su técnica enrolando 56 pacientes con 63 perforaciones crónicas; 53 tuvieron el procedimiento con el b-FGF, usando a 10 en un grupo control que usaba solución salina. La edad de los participantes osciló entre los 10-85 años, con un promedio de 55 años; 98% de los pacientes en el grupo de b-FGF terminaron con un cierre completo de la perforación contra sólo un 10% en el grupo control.

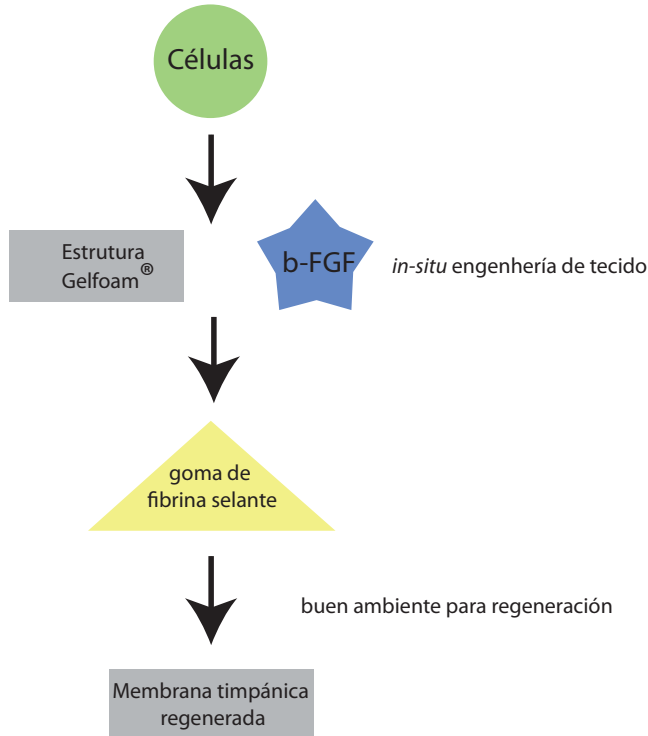
Similarmente un estudio piloto realizado por Rajan *et al.* mostró hallazgos similares. La misma técnica se usó en 17 pacientes (5 pediátricos, 12 adultos); 4 de 5 pacientes pediátricos tuvieron un cierre exitoso y mostraron mejoras asociadas en su audición; 5 de los 12 adultos al día de hoy han sanado completamente la MT y otros 6 se encuentran en la fase de curación de la perforación. La única falla pediátrica en el cohorte se debió a que hubo contacto

con agua en el post operatorio inmediato y la única falla en adultos fue debido a una IVAS - infección de vías aéreas superiores y descarga en oído durante la recuperación. **Los tiempos promedios de operación para pacientes pediátricos fueron de 6 minutos bajo anestesia general y de 7 minutos en adultos usando anestesia local.**

Mecanismo (Figura 2)

Los mecanismos para este buen trabajo se cree que se deben a la previsión de 3 elementos: células viables en los bordes de la perforación, un tapón de Gelfoam® bien armado y la previsión en usar factores reguladores en la forma del b-FGF, el cual es un polipéptido mitogénico que estimula la proliferación de células epidermoides y de tejido conectivo, mientras que el Gelfoam® actúa como un sustrato de liberación sostenido para el b-FGF.

Figura 2: Mecanismo de reparación propuesto



Preocupaciones

No hay información acerca de algún riesgo aumentado para la formación de un colesteatoma o de algún tipo de potencial oncológico para esta técnica, sin embargo no hay evidencia que sugiera que esto sea así en relación con los métodos usados tradicionalmente. El b-FGF ha sido usado de forma segura en curaciones de heridas en piernas por muchos años.

Ventajas

La técnica de Kanemaru tiene el enorme potencial de reducir tanto la morbilidad como de mejorar la audición con riesgos realmente mínimos. Las incisiones invasivas para cosechar los posibles injertos se evitan y se pueden tapar perforaciones de todo tamaño. Otra ventaja es con respecto al tiempo del procedimiento,

ya que se reduce de 30-60 minutos a escasos 6-7 minutos. Hasta ahora la tasa de éxito ha sido significativamente más alta con relación a las otras técnicas de timpanoplastía. Aún tomando en cuenta lo costos de los materiales, la reducción en el tiempo del procedimiento y la posible ventaja del uso de anestesia local es probable que esta técnica sea la mejor desde el punto de vista costo-efectividad con respecto a las técnicas tradicionales de timpanoplastías (**Tabla 1**).

Además en este momento se realizan estudios en el Hospital Princess Margaret y el Hospital Fremantle en el oeste de Australia para evaluar la técnica, en colaboración con la unidad del profesor Kanemaru en Kioto, Japón.

Tabla 1: Resumen de ventajas y preocupaciones

VENTAJAS	PREOCUPACIONES POTENCIALES
Procedimiento rápido	Riesgo de colesteatoma incrementado (sin datos) ?
Puede realizarse bajo anestesia local en el consultorio	Costo
No requiere incisión	Potencial oncogénico (sin datos) ?

Agradecimientos: los autores quieren agradecer al profesor F. Lannigan y al Sr. S. Rodrigues por su ayuda en la compilación de esta revisión.

Referencias bibliográficas

1. Bluestone, CD, Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 42 (3) (1998), pp. 207–223
2. Morris, P., Leach, A., Silberg, P., Wilson, C. et al. (2005). Otitis media in young Aboriginal children from remote communities in Northern and Central Australia: A cross-sectional survey. BMC Pediatrics, 5, 27.
3. Kong, K, Coates HL, Natural history, definitions, risk factors and burden of otitis media, Med J Aust 2009; 191 (9): 39
4. Mudry, A, History of Myringoplasty and tympanoplasty type I, Otolaryngology – Head and Neck surgery, Nov 2008, Vol139 (5) 613-614
5. Onal K, Uguz MZ, Kazikdas KC, Gursoy ST, Gokce H, A multivariate analysis of otological, surgical and patient-related factors in determining success in myringoplasty, Clinical Otolaryngology, Vol 30 (2) 115-120 April 2005
6. KanemaruS-I, Umeda H, Kitani Y, Nakamura T, Hurano S, Ito J, Regenerative Treatment for Tympanic Membrane Perforation, Otolology and Neurootology 32: 1218-1223 2011
7. Rajan GP, Lannigan F, Rodrigues S, Coates H, Implementing the Kanemaru-Drum repair Technique : Early Experiences of the Australian Pilot Study.OMOZ Conference presentation, Fremantle, Australia-May, 2012
8. Yamanaka K, Inaba T, Nomura E, Hurwitz D, Jones DA, Hakamada A, Isoda K, Kupper TS, Mizutani H., Basic fibroblast growth factor treatment for skin ulcerations in scleroderma, Cutis, 2005 Dec, 76(6) :373-6Regenerative Treatment for Tympanic Membrane Perforation, Otology and Neurootology 32: 1218-1223 2011
7. Rajan GP, Lannigan F, Rodrigues S, Coates H, Implementing the Kanemaru-Drum repair Technique : Early Experiences of the Australian Pilot Study.OMOZ Conference presentation, Fremantle, Australia-May, 2012
8. Yamanaka K, Inaba T, Nomura E, Hurwitz D, Jones DA, Hakamada A, Isoda K, Kupper TS, Mizutani H., Basic fibroblast growth factor treatment for skin ulcerations in scleroderma, Cutis, 2005 Dec, 76(6) :373-6