

*Recomendamos a nuestros lectores visitar la versión online de la revista ([www.ramr.org](http://www.ramr.org)), donde se puede acceder directamente a los links para leer los artículos citados que son de acceso gratuito.*

## ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE LA ESPECIALIDAD

### Trasplante de tráquea

Polémica entre P. Delaere y P. Macchiarini

Comentado por: Carlos H. Bevilacqua

Las reparaciones traqueales con resección de anillos tienen un límite de aproximadamente 50% de la extensión total de la misma, aún en manos de cirujanos altamente entrenados en el procedimiento.

Cuando esta solución no alcanza, la única maniobra posible es el trasplante de tráquea, que hasta el momento presenta problemas difíciles de resolver, aunque comienzan a aparecer algunas novedades promisorias. Considero que ha llegado el momento bibliográfico de iniciación en el tema.

En un número reciente de la revista *Transplantation*, dos investigadores “pesados” de este tema se cruzan fuertemente a propósito de una publicación de uno de ellos en el mismo número. Creí que comentar esta polémica, aunque sólo sea de un modo superficial, podía ser de interés para nuestros lectores.

El artículo original que da origen a este duro intercambio epistolar aparece en la misma revista. Ofrecemos como hipervínculo la versión completa del texto, y recomendamos fervientemente su lectura:

Silvia Baiguera, Martin A. Birchall, and Paolo Macchiarini. Tissue-Engineered Tracheal Transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 485-491

Dos de los autores, Macchiarini y Baiguera, pertenecen al Laboratorio Biomolecular y de Bioingeniería de las Vías Aéreas de la Universidad de Florencia, Italia, y son prolíficos investigadores que publican sobre el tema en las más reconocidas revistas médicas indexadas.

En primer término, resumimos la carta de lectores que envía Pierre Delaere, del Departamento de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello, del Hospital Universitario de Leuven, Bélgica.

Delaere titula su carta “Stem-Cell “Hype” in

Tracheal Transplantation?” La traducción sería algo así como “La hipótesis de las células madre en el trasplante de tráquea”, y da así a entender que juzga grandilocuente el tratamiento que Macchiarini hace del tema.

Dice Delaere: el trasplante de tejido compuesto (TTC) incluye varios tejidos, a diferencia del trasplante convencional de un órgano único. El TTC es una modalidad de reparar tejidos complejos, como se observa en el caso del trasplante de cara o de las extremidades superiores. La restauración de la irrigación sanguínea y la administración de inmunosupresores son esenciales en el TTC.

El trasplante de tráquea es un desafío particular por las dificultades en la restauración de su irrigación vascular. Repetidamente ha sido trasplantada como injerto avascular. Esto inevitablemente lleva a la necrosis del trasplante. La revascularización de la tráquea envuelta en tejido vascularizado no es posible, dada la movilidad permanente del órgano, y la agresión del ambiente de la vía aérea.

La revascularización de la tráquea sólo puede llevarse a cabo inmersa en medio de un tejido vascularizado inmóvil, con un huésped adecuadamente inmunosuprimido. Esta forma de trasplante es posible una vez restablecida la irrigación, en una inserción heterotópica, y su viabilidad ha sido recientemente demostrada.

En un *Lancet* de 2008 se describió la preparación del tejido (tráquea) con células madre del receptor, lo que permitía prescindir de inmunosupresores, y de la revascularización del órgano. (Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 2008; 372: 2023.).

Una tráquea “descelularizada” mediante enzimas fue puesta en contacto con células madre de

la médula ósea del receptor, que colonizaron los anillos traqueales. Se empleó epitelio cultivado de la vía aérea del receptor para repoblar la superficie de la tráquea. De todos modos, es difícil de entender de qué modo las células madre penetran un tejido de matriz cartilaginosa, y de qué modo las células epiteliales adhieren a una base no vascularizada. Pareciera que esta construcción tisular fue completamente repoblada por células de receptor, de modo que se pudo lograr su trasplante sin el empleo de inmunosupresores. Es milagroso que esta construcción de ingeniería tisular pueda ser trasplantada sin aportar flujo sanguíneo. El potencial de regeneración, en ausencia de aporte vascular, nunca antes había sido reportado en la literatura médica. Desafortunadamente, no hubo evidencias claras del proceso de repoblación, y la sobrevida de la tráquea tratada con bioingeniería tisular estuvo ausente. Para evaluar el grado de repoblación celular, los autores necesitarían entregar evidencias histológicas. Estudios tomográficos axiales y coronales de las tráqueas trasplantadas podrían ayudar al seguimiento de la cicatrización del tejido tratado por bioingeniería.

A mí me gustaría urgir al Dr. Macchiarini y colaboradores a proveer más evidencia. La comunidad médica merece estar informada objetivamente sobre este nuevo desarrollo. Si esta construcción funciona, revolucionará la ingeniería de tejidos y el TTC. Como sugieren los autores, podría surgir la ingeniería de otros tejidos u órganos como el esófago, la laringe o el intestino.

De todos modos, basados en nuestro conocimiento actual de la cicatrización de heridas y TTC, existe también la posibilidad de que el trasplante de tejido avascular sufra necrosis, y que el defecto bronquial cierre “por segunda”, y haya contracción de la herida inducida por la red vascular circundante. Se requiere urgente información sobre la cicatrización de la herida del trasplante de tejido tratado por bioingeniería, para distinguir entre sobrevida y necrosis.

*Macchiarini & col. contestan:* Agradecemos a Delaere y colaboradores, y los felicitamos por su contribución al reemplazo traqueal. Delaere ruega por más evidencia, y sugiere que nuestros injertos se necrosan, y cicatrizan por segunda. Nosotros estamos de acuerdo con lo primero, y negamos lo último. A pesar de que nuestros resultados clínicos hasta la fecha son promisorios, muchos más conocimientos científicos se requieren para entender los

mecanismos por los cuales las técnicas de medicina regenerativa resultan en regeneración *in situ*. Estamos trabajando con científicos de los campos apropiados: biología de células madre, nanotecnología, angiogénesis y andamiaje. Naturalmente estos estudios demandan tiempo, y no podemos presentar resultados hasta que nuestros datos estén maduros. Sin embargo, estudios relevantes se reportan sobre otros órganos y especies.

Un punto esencial para Delaere es que un trasplante traqueal exitoso sólo puede ocurrir con plena restauración de la irrigación vascular. En eso le asiste la razón. Sin embargo, sólo se refiere al nivel macroscópico. En ningún momento se refiere a la angiogénesis, o más pertinentemente, arteriologénesis. Afirma que la revascularización sólo puede ocurrir cuando la tráquea es implantada en otro sitio (heterotópico), con menos movimiento y menos agresivo que el “ambiente” de la vía aérea, pero sin aclarar a que se refiere con este calificativo. En nuestras experiencias en cerdo y en humanos, la revascularización ocurre ortotópicamente en semanas, con revascularización directa o por regeneración local. La tráquea es un excelente objetivo en ese sentido: los condrocitos requieren poco aporte de oxígeno, lo que también puede inducir la diferenciación de las células madre, mientras las células epiteliales están en permanente contacto directo con el aire. Así, una espera de pocos días, hasta la llegada de los primeros microvasos es tolerable: esto no es “milagroso”, aunque sí es reconfortante que así ocurra. Es sorprendente que sugieran que la neovascularización nunca antes fue observada en medicina. El interrogante es qué eficiencia esa irrigación alcanza, y cuánto podemos optimizar esto por “ingeniería” de los tejidos trasplantados. Delaere implora por resultados de un seguimiento a largo plazo y por estudios tomográficos de reconstrucción de la vía aérea. Estamos de acuerdo que los estudios a largo plazo serán los árbitros finales de nuestra experiencia. La falta de otros reportes sobre nuestros propios pacientes refleja nuestra opinión sobre el seguimiento a largo plazo, y no como desliza Delaere, una falla técnica: todos nuestros pacientes están bien.

Le agradecemos al autor que resalte la importancia que tiene el hecho de que no empleemos inmunosupresión en los receptores de injertos. No hemos observado ningún signo clínico o serológico de rechazo en ninguno de los pacientes injertados hasta hoy.

**Lecturas recomendadas:**

Tetsuhiko Go, Both epithelial cells and mesenchymal stem cell-derived chondrocytes contribute to the survival of tissue-engineered airway trans-

plants in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 437-43.

Mason C & Dunnill P (Advanced Centre for Biochemical Engineering). A Brief Definition of Regenerative Medicine *Regen Med* 2008; 3: 1-5.

## ¿Quién sabe que hay en los placebos? Análisis de estudios controlados randomizados

### What's in Placebos: Who Knows? Analysis of Randomized, Controlled Trials

**Autores:** Beatrice A. Golomb, MD, et al.

*Ann Intern Med.* 2010; 153: 532-535

**Comentado por:** Carlos H. Bevilacqua

Los ensayos controlados con placebo comparan los efectos promedio de una intervención con los efectos de un placebo. Sin embargo, la importancia de una descripción adecuada del placebo rara vez es considerada.

No hay sustancias fisiológicamente inertes, y no hay reglas para la elección del placebo, ni evaluación de su influencia en los resultados del estudio. Estas consideraciones enfatizan la necesidad de especificar la composición de los placebos empleados.

Con este objetivo los autores investigaron con qué frecuencia se especifica la composición del placebo en estudios controlados, publicados en las revistas de más alto impacto.

Aquí me permito una corta digresión: el índice de impacto de una publicación, por ejemplo para el año 2010, surge del cálculo de la relación entre el número de veces que artículos publicados durante 2008 y 2009 fueron citados en revistas indexadas durante el año 2010, comparando ese número con el de todos los artículos publicados en esas revistas indexadas durante el mismo lapso (2008-2009).

Los autores se focalizaron en las cuatro publicaciones de medicina interna en lengua inglesa de más alto impacto durante el año 2009, según los datos proporcionados por el sitio ISI (Instituto de Información Científica) Web ([www.ISIknowledge.com](http://www.ISIknowledge.com)), que administra Thomson Reuters.

Así eligieron: *New England Journal of Medicine*, *J.A.M.A.*, *The Lancet* y *Annals of Internal Medicine*.

Finalmente, sólo incluyeron un total de 176 estudios, 86 de los cuales se correspondían con la

administración de píldoras (comprimidos, tabletas, cápsulas, etc.), 65 estudios con inyectables, y 25 con otros métodos de tratamiento.

De entre todos los estudios, sólo el 8,24% de los que empleaban comprimidos, tabletas, cápsulas, etc. describían completamente los constituyentes del placebo. En cambio, 26,3% de los estudios que incluían inyectables, y 27,8% de los que evaluaban otras alternativas terapéuticas, explicaban claramente la constitución de los placebos. Las diferencias en este sentido (placebos de administración oral comparados con otras formas) eran verdaderamente significativas:  $p = 0,002$ .

Los autores concluyen que raramente se especifican los ingredientes constituyentes del placebo, y esto es particularmente raro en las intervenciones con formas vía oral.

Las guías revisadas del CONSORT (standards consolidados para el reporte de ensayos) exigen aclaración de las intervenciones, con suficiente detalle como para permitir la replicación de los resultados. Además solicita que la apariencia, el gusto, el olor o su forma de administración no permitan diferenciar entre la administración de placebo o la droga investigada.

Así, efectos positivos, negativos, o en el mismo sentido de un placebo, pueden confundir los resultados positivos, negativos o nulos de la droga experimental.

Los investigadores hacen referencia a casos concretos: el aceite de oliva y de maíz han sido empleados como placebos en ensayos sobre drogas reductoras de niveles de colesterol. Esto puede subestimar el beneficio de la droga testeada: los

ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados de estos placebos, así como sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios pueden reducir los niveles de lípidos e influir la evolución de la enfermedad cardíaca. En uno de esos estudios, los autores comentan la inesperada baja mortalidad por infarto de miocardio en el grupo placebo, sin siquiera considerar la posible influencia del placebo empleado.

También pueden ocurrir desviaciones que favorezcan la droga activa. Así comentan sobre un estudio de acetato megestrol para el tratamiento de la anorexia asociada al cáncer. En este caso se observó un beneficio inesperado de la droga, que puede vincularse al contenido de lactosa del placebo, y la prevalencia de intolerancia a la lactosa en los pacientes con cáncer, probablemente inducida por la quimio y la radioterapia. Este efecto, probablemente magnifique un aparente beneficio de la droga en prueba.

Por último, los autores afirman que el placebo perfecto no existe, pero que su composición debe ser revelada en todos los ensayos clínicos.

### **La siguientes son algunas lecturas recomendadas que avalan este artículo:**

Glasziou, Paul et al. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews?. *BMJ* 2008; 336: 1472.

Schulz, Kenneth F et al. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2010;152:726-732.

Is there a need to control the placebo in placebo controlled trials? Editorial. *Heart* 1997; 77: 95-96.

## **Neumotórax espontáneo: epidemiología, fisiopatología y causas**

### **Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause**

**Autores:** Noppen, M

*Eur Respir Rev* 2010; 19: 117, 217–219

**Comentado por:** Carlos H. Bevilacqua

Se trata de una breve y clara referencia al tema. La presencia de aire en el espacio pleural define al neumotórax. Toda vez que hay aire presente en el espacio pleural se debe a alguna de estas tres razones:

- Comunicación entre los espacios alveolares y la pleura
- Comunicación (directa o indirecta) entre el espacio pleural y la atmósfera
- Presencia de gérmenes productores de gas en el espacio pleural.

Se habla de neumotórax espontáneo o primario cuando ocurre sin una causa subyacente obvia. Es más frecuente en varones, en sujetos altos y delgados, y en fumadores. Característicamente aparece durante el reposo, lo que torna innecesario la limitación del ejercicio para prevenir su recidiva.

Entre los factores precipitantes llaman la atención los cambios de presión atmosférica y la exposición a excesos sonoros.

La clínica es de brusco dolor torácico unilateral, que tiende a desaparecer en 24 horas. La transformación en neumotórax hipertensivo, con hipotensión severa, taquicardia y cianosis, es extremadamente infrecuente. La mayoría de los autores sugiere que la ruptura de una ampolla o bulla subpleural es la causa más frecuente.

El desarrollo de bullas, ampollas o áreas de pleura visceral con “porosidad aumentada” puede vincularse a una variedad de factores: inflamación distal de la vía aérea, predisposición genética, anomalías anatómicas del árbol bronquial, un índice bajo de masa corporal, la restricción voluntaria a la ingesta de calorías o algunas enfermedades del tejido conectivo.

Queda claro además que cualquier intervención para evitar la recidiva debe incluir algún procedimiento de pleurodesis, y en oportunidades reparación de la superficie pulmonar.

De entre las causas de neumotórax espontáneo secundario se mencionan la enfermedad pulmonar

obstructiva crónica con enfisema, la fibrosis quística, la tuberculosis y las infecciones “trazadoras” de la enfermedad por VIH.

Distinto del neumotórax espontáneo primario, la limitación funcional de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica condiciona que esta situación amenace la vida del paciente y requiera urgente tratamiento.

En la amplia mayoría de los casos, para el diagnóstico alcanzará con una radiografía antero posterior de pie, reservándose la tomografía axial computada para casos en los que se requiere diferenciar entre neumotórax y bullas gigantes.

### **Lecuras recomendadas:**

Jantz, MA et al. Pathophysiology of the Pleura. *Respiration* 2008; 75: 121-133.

Noppen, M et al. Pneumothorax. *Respiration* 2008;76:121-127.

Hiroyuki Sakurai. Videothoracoscopic surgical approach for spontaneous pneumothorax: review of the pertinent literature. *World Journal of Emergency Surgery* 2008, 3: 23.

Tsai-Wang Huang et al. Contralateral Recurrence of Primary Spontaneous Pneumothorax. *Chest* 2007; 132; 1146-1150.

Hatz RA et al. Long-Term Results After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for First-Time and Recurrent. Spontaneous Pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 253-7.

Kai Cheng Hung et al. Morbilidad y mortalidad en la cirugía de las bullas enfisematosas. *Rev Cubana Cir* 2008; 47: 1.