

# Trasplantes (hasta dónde podemos llegar)

Dr. Martín Iglesias Morales

## Introducción

Langer y Vacanti en 1993 estimaron la deficiencia de órganos y tejidos en los Estados Unidos, y concluyeron que más de 7 millones de pacientes necesitan diferentes alotrasplantes de tejidos compuestos (ATC) como son: piel, músculos, nervios, hueso, cartilago, tendones o ligamentos, para su reconstrucción; lo cual representa más del doble del número de órganos sólidos como son el corazón, hígado, páncreas, etc.<sup>1,2</sup> Es por ello que se ha impulsado importantemente el trasplante de tejidos compuestos.<sup>3</sup> Hasta el 2007, sesenta y dos ATCs se habían realizado,<sup>4</sup> y para la mitad del 2008, 135 pacientes habían recibido más de 150 ATCs.<sup>5</sup> Éstos incluyen: mano, tráquea, tendones, rodillas con diáfisis femoral, músculos, laringe, nervios, pared abdominal, lengua, piel cabelluda, pene y cara.

Para evaluar sus indicaciones, evolución, resultados y proyectos a futuro, se fundó la International Society of Hand and Composite Tissue Allotransplantation, (ISHCTA) Sociedad Médica líder en el campo de los ATC, y la cual se reúne cada dos años. Su 9° Congreso se llevó a cabo en la ciudad de Valencia, España los días 11 y 12 de septiembre de 2009.

## Alotrasplante de mano (AM)

Los protocolos iniciales incluían como indicación a las amputaciones unilaterales, y así se efectuaron inicialmente 20 AM. Posteriormente se prosiguió con las amputaciones bilaterales de mano y se han efectuado hasta la actualidad 25 casos de AM. Hoy se ha establecido como única indicación para el AM únicamente a las amputaciones bilaterales. (Jean-Michel Doubernad, Francia).

El 100% de los pacientes presentaron rechazo agudo en el primer año. Durante este tiempo el número de episodios fue: 1 en el 30%, 2 episodios en el 42%, 3 episodios en el 14%, cuatro episodios en 7%, y 5 episodios en el 7%. La mayoría de ellos respondieron a la administración de esteroides y tacrolimus en crema, además de la modificación de su esquema de inmunosupresión.

El equipo de Austria (Stephan Schneeberger) reportó cuatro casos de rechazo agudos atípicos manifestados por descamación, piel seca, pápulas y liquenificación de la piel de la palma, así como distrofia ungueal. Los hallazgos histológicos reportaron infiltrados de CD3+, CD4+ y CD8+, con pequeño número de células

CD20+ y CD79a+. Estas lesiones respondieron pobremente a la administración de esteroides y por lo tanto fueron tratados con inmunoglobulina antitimocito, alemtuzubam y/o con la intensificación del tratamiento inmunosupresor.<sup>8</sup>

La evidencia fuertemente por primera vez, de la presencia de rechazo crónico fue manifestada por el equipo de Estados Unidos. Es probable que antes no se había detectado porque la biopsia sólo era tomada de piel, y debería ser tomada más profunda y más amplia. Warren C Breidenbach, lo diagnosticó con RMG, angio TAC, donde evalúa la atrofia muscular y la hiperplasia de la íntima endotelial con la subsecuente disminución del calibre de las arterias. El resto de los integrantes del ISHCTA hasta este momento no han reportado el rechazo crónico.

El uso de anticuerpos monoclonales (alemtuzubam) se ha introducido en tres trasplantes de pared abdominal (Bologna), un trasplante bilateral de mano (Innsbruck), en dos casos de trasplante unilateral de mano (Louisville) y en dos casos de trasplante bilateral de mano (España) con el fin de evitar los episodios de rechazo, así como evitar el uso de esteroides y sus efectos colaterales negativos. Sin embargo, estos pacientes aún presentaron episodios de rechazo agudo; por lo tanto su introducción en el ATC con protocolos sin terapia de esteroides debe ser bien establecido primeramente en grandes series de trasplantes de órganos sólidos.<sup>9</sup>

La función de las manos trasplantadas va mejorando a través de los años, llegando ésta hasta un 90% de funcionalidad en el transcurso de 3 a 5 años, tiempo en el cual se logra una plasticidad cerebral. Las manos y antebrazos trasplantados tienden a regresar a su representación cortical original.<sup>10</sup>

Los resultados satisfactorios de los trasplantes de mano motivaron al grupo de Alemania, liderado por Christophe Hoehnke a realizar el primer trasplante bilateral de brazos en julio de 2008. El paciente ha recuperado una sensibilidad protectora, y flexión de codos a los 13 meses. El tratamiento de rehabilitación es fundamental para el éxito, ya que se invierte de 5 a 6 horas al día.

De gran importancia es el costo del procedimiento, el cual debe ser cubierto por la medicina social o por el propio paciente. El costo total incluyendo hospital y honorarios médicos es de 300,000 a 350,000 USD.

### Alotrasplante de cara

Los trasplantes de cara se dividen en: Facial allograft (FAG) I, incluye labios, nariz y mentón del donador desde la piel hasta la mucosa. FAG II incluye nariz, labio superior y mejillas. FAG III incluye planos superficiales de la frente, párpados y raíz de la nariz, así como planos profundos musculares de la frente, glabella y orbicular de los párpados. FAG IV toda la superficie cutánea de la cara. FAG V es toda la cara.<sup>11</sup> Hasta la actualidad los cuatro trasplantes de cara documentados, se han enfocado a FAG I y II. (Dubernard 2005, Guo 2006, Lantieri 2007, Siemionow 2008). Tres de ellos han sido obtenidos de donadores con paro cardíaco, y sólo uno de un donador cadavérico. Otros tres trasplantes de cara se han realizado adicionalmente (Lantieri 2009, y Pomahac 2009, Cavadas 2009).<sup>12,13</sup>

El trasplante de cara efectuado en España por Cavadas en agosto de 2009, tiene como característica haber sido realizado a un paciente con HIV.

El objetivo del trasplante de cara, además de brindar estética, es proporcionar función de deglución y expresión. Gracias al efecto del tacrolimus, primero se obtuvo sensibilidad termoalérgica y posteriormente sensibilidad discriminativa, del cuarto al sexto mes postoperatorio. La motricidad se obtuvo en promedio de 6 a 12 meses. La sonrisa se obtuvo al año y medio en el primer trasplante de cara. El primer trasplante de cara lleva 33 meses silencioso y sólo reportó dos episodios de rechazo.<sup>11</sup>

El equipo de Francia, con Laurent Lantieri como líder, reportó su experiencia con dos casos de trasplante de cara. El primero realizado en junio de 2007, en un paciente masculino de 29 años, con neurofibromatosis desfigurante, al cual se le realizó la resección de todo el tejido afectado que incluía a la parte media e inferior de la cara. Su esquema de tratamiento fue con inducción con globulina antitimocito y esquema triple de inmunosupresión. Las biopsias fueron tomadas de la mucosa y piel de la cara, a diferencia de los otros equipos, quienes han utilizado un colgajo radial como monitor. Este paciente presentó dos episodios de rechazo en forma temprana, lo cual es característico de los trasplantes de cara. Agregó para el tratamiento del segundo rechazo fotoféresis extracorpórea, con el fin de inmunomodulación, para no intensificar el régimen de inmunosupresión. Este paciente evolucionó con infección subclínica demostrada por biopsias y ésta no fue tratada de ninguna manera, y desapareció por sí sola. Los resultados mostrados en este caso difícil, es con una clara mejoría en su calidad de vida.<sup>14</sup> El segundo paciente fue realizado en julio de 2008. En este paciente con secuelas de quemaduras en cara y con amputación de ambas extremidades superiores, se le efectuó un trasplante total de cara y trasplante bilateral de antebrazos. En este paciente además del esquema tradicional de inmunosupresión se administró células de médula ósea del donador, con el fin de producir tolerancia. Presentó dos episodios de rechazo, y además un proceso infeccioso que ocasionó su muerte.

Las indicaciones para el trasplante de cara son extremadamente raras, y éstas deben ser evaluadas cuidadosamente por un Comité, ya que actualmente está en una fase de experimentación clínica.

### Trasplante de pared abdominal

El problema de la reconstrucción abdominal en los trasplantes intestinales es relativamente reciente. En 2003, Levi realizó el primer trasplante combinado de intestino y pared abdominal y desde entonces ha realizado 8 casos. La revascularización de la pared abdominal fue a través de reparación vascular de los vasos ilíacos. Recientemente, en tres trasplantes de pared abdominal e intestino delgado realizados por Ciprini (2007) se ha modificado la técnica quirúrgica y la revascularización se está realizando a través de las anastomosis de las arterias epigástricas profundas. La presencia de la pared abdominal no requirió inmunosupresión adicional. La reacción de rechazo del intestino no reflejada en la pared abdominal. Los resultados reportados son satisfactorios, aun cuando la pared abdominal resulta sin inervación.<sup>15</sup>

### Análisis

Desde 1998, la experiencia clínica ha confirmado que el alotrasplante de mano es técnicamente posible con resultados muy alentadores, ya que presentan un 100% de supervivencia de pacientes y alotrasplantes durante el primer año postoperatorio. Hasta el 2008, de las 44 manos y 2 brazos trasplantados, ocho de ellos han fracasado, principalmente por no adherirse a la ingesta de inmunosupresores, presentando un rechazo progresivo de la extremidad trasplantada. El último paciente que fue sometido a trasplante de cara y manos, realizado en Francia por el Dr. Lantieri, murió por otro tipo de complicaciones ajenas al alotrasplante e inmunosupresores. En el resto de los pacientes, a pesar de la cirugía y la administración prolongada de inmunosupresores, no se han reportado complicaciones mayores durante estos 10 años.<sup>7</sup> El nuevo concepto de rechazo crónico debe vigilarse estrechamente.

En relación a los trasplantes de cara, éstos han exigido al equipo de cirujanos el dominio total de la anatomía y de la cirugía plástica (cirugía estética, microcirugía, cirugía ortognática, neuropsiquiatría, etc.). El encontrar un donador sólo lo ha hecho posible la generosidad de sociedades sensibilizadas. Los inmunosupresores utilizados en forma tradicional para los trasplantes de órganos sólidos, han permitido la supervivencia de la cara trasplantada, así como la función de las mismas, con lo cual se ha mejorado indiscutiblemente la calidad de vida de los pacientes.

Aisladamente se han trasplantado exitosamente: Extremidades inferiores, tráquea, nervios, músculos, tendones. Sólo ha habido un trasplante de pene, el cual no sobrevivió.

Actualmente son dos las indicaciones principales para el ATC, que sin duda sobrepasan los beneficios a las probables complicaciones, éstos son: Trasplante bilateral de extremidades superiores y el trasplante de cara.

## Referencias

1. Brouha PCR, Ildstad ST. Mixed allogenic chimeris: Past, present and prospects for the future. *Transplantation* 2001; 72: S32-S42.
2. Edgell SE, McCabe SJ, Breidenbach WC, et al. Different reference frames can lead to different hand transplantation decisions by patients and physicians. *J Hand Surg [Am]* 2001; 26: 196-200.
3. Vossen M, Brouha PCR. *Composite tissue allotransplantation*. Functional, immunological and ethical aspects. Thesis University of Uthrecht, The Netherlands, 2007: 9-17.
4. Siemionow M, Agaoglu G. Tissue transplantation in plastic surgery. *Clin Plast Surg* 2007; 34: 251-69.
5. Tobin GR, Bridenbach III, WC, Ildstad ST, Marvin MM, Buell JF, Ravindra KV. The history of human composite tissue allotransplantation. *Transplantation Proceedings* 2009: 466-471.
6. International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. IRHCTT Web site. Available at: <http://www.handregistry.com>.
7. Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, et al. The international registry on hand and composite tissue transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 487-492.
8. Shneeberger S, Gorantla VS, van Riet RP, et al. Atypical acute rejection after hand transplantation. *Am J Transpl*. In press.
9. Landin L, Cavadas PC, Ibañez J, Roger I, Vera Sempere F. CD3+ Mediated rejection and C4d deposition in two composite tissue (Bilateral Hand) allograft recipients after induction with alemtuzumab. *Transplantation* 2009; 87: 776-781.
10. Giroux P, Sirigu A, Schneider F, et al. Cortical reorganization in motor cortex graft of both hands. *Nature Neuroscience* 2001; 4: 691-692.
11. Lengelé BG. Current concepts and future challenges in facial transplantation. *Clin Plast Surg* 2009; 36: 507-521.
12. Siemionow M, Papay F, Alan D, et al. Near-Total human ace transplantation for severely disfigured patient in the USA. *Lancet* 2009; 374: 203-209.
13. Guo S, Zhang X, Lu B, et al. Human facial allotransplantation: 2 year follow-up study. *Lancet* 2008; 372: 631-638.
14. Lantieri L, Meningaud JP, Gimbert P, et al. Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1 year follow up study. *Lancet* 2008; 372: 639-645.
15. Cipriani R, Contedini F, Santoli M, et al. Abdominal wall transplantation with microsurgical technique. *Am J Transpl* 2007; 7: 1304-1307.