

Trasplante de tejidos compuestos: avances y cuestiones pendientes

Luis LANDÍN-JARILLO

Especialista en Cirugía Plástica, Estética y Reparadora
Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora, Hospital Universitario La Paz
Madrid, España



Landín Jarillo, L.

Los trasplantes de tejidos compuestos son una de las últimas incorporaciones a las técnicas de Cirugía Reparadora. Se caracterizan por estar vascularizados y generalmente ser visibles ya que contienen una notable cantidad de piel, entre otras estirpes tisulares de diferente antigenicidad. El objetivo de los trasplantes de tejidos compuestos es la restauración de la corporalidad y de la función, a diferencia de los trasplantes de órgano sólido que pretenden la recuperación de la fisiología.

Su uso se idealizó en los primeros momentos del cristianismo (año 286 D.C.) en el milagro de los hermanos gemelos San Cosme (médico) y San Damián (cirujano). Mientras uno de ellos realizaba la extirpación de la pierna gangrenada con una sierra, el otro acudió al campo de lucha de los gladiadores para exhumar el cadáver de un etíope recién fallecido y extraer una de sus piernas. Los santos implantaron la pierna del etíope al blanco sacristán, el cual pudo caminar con su pierna sanada. Sólo recientemente la administración de una potente inmunosupresión de inducción y mantenimiento ha permitido la supervivencia de estos tipos de aloinjertos a largo plazo. Los trasplantes de manos son por el momento los más numerosos, mientras los trasplantes faciales han recibido una gran atención desde los medios de comunicación. El primer trasplante de tejidos compuestos realizado en la era de la ciclosporina fue el trasplante de rodilla, seguido inmediatamente por el trasplante de laringe y finalmente por el trasplante de manos.

Uno de nuestros objetivos principales en el trasplante de tejidos compuestos ha sido la recuperación funcional.^(1,2) Nuestros primeros experimentos sobre recuperación funcional facial en ratas se siguieron de un estudio profundo de los casos de trasplante de manos en los que hemos intervenido.⁽³⁾ Nuestra indicación para el trasplante ha sido la amputación de ambas manos, para la que por el momento apenas existe alternativa terapéutica cuando el paciente amputado de manos no ha adaptado prótesis. Recientemente, además, hemos descrito los resultados funcionales del trasplante de manos a nivel mundial utilizando los datos publicados en revistas indexadas por medio de una revisión sistemática.⁽²⁾ El motor principal para la evaluación funcional ha sido la justificación misma de la realización de estos procedimientos, dado el importante

número de inconvenientes que tienen. Una de las cuestiones pendientes en la evaluación funcional de los pacientes es la aplicación de herramientas validadas. Los diferentes equipos dedicados a este tipo de trasplante han utilizado herramientas diversas según sus costumbres históricas, y en ocasiones es difícil comparar resultados entre ellos. Dado el limitado número de pacientes intervenidos es complicado poder validar una escala de resultados, sin embargo no existen por el momento herramientas mejores para cuantificar los resultados. Nuestra herramienta preferida es el cuestionario DASH, (*Disabilities of Arm Shoulder and Hand*), que permite comparar la situación funcional antes y después del trasplante. El hallazgo mínimo para decir que un paciente ha mejorado en el cuestionario DASH es una diferencia de 15 puntos. Nuestra revisión sistemática encontró diferencias estadísticamente significativas de 29 puntos.⁽²⁾

Los receptores de los trasplantes de tejidos compuestos necesitan la administración de medicación inmunosupresora crónica mientras sobreviven los aloinjertos. La triple terapia inmunosupresora (tacrolimus + micofenolato mofetil + esteroides) se asocia a complicaciones médicas de tipo infeccioso, metabólico y oncológico que pueden poner en peligro la vida de los pacientes.⁽⁴⁾ El uso de triple terapia de forma crónica ha permitido la supervivencia de los aloinjertos durante al menos 16 años en el caso más antiguo. Una parte importante de la investigación clínica se encuentra enfocada en diseñar protocolos de inmunosupresión menos tóxicos para los receptores. Se han intentado protocolos con administración corta de corticoides o sin ellos, con escaso éxito. También se han descrito casos de trasplante simultáneo de células hematopoyéticas pluripotenciales con un solo fármaco, logrando éxitos moderados a corto plazo. A largo plazo, un número importante de pacientes han cambiado la medicación de tacrolimus por sirolimus debido a un perfil oncológico de menor riesgo.⁽⁴⁾ Todavía no existe un protocolo que haya demostrado un menor perfil de complicaciones en comparación con otros, aunque el pequeño número de casos y el elevado número de diferentes combinaciones de inmunosupresión limitan las conclusiones que se pueden extraer.

Los efectos secundarios de la inmunosupresión limitan la aplicación de los trasplantes reconstructivos de ma-

nera universal, como por ejemplo en amputaciones unilaterales o multidigitales. En nuestra consulta de trasplante advertimos a los pacientes de una lista de complicaciones que pueden ocurrir con cierta frecuencia (a saber: hiperglucemia, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diarrea, esofagitis grave, proteinuria, insuficiencia renal, cataratas, ceguera, osteoporosis, necrosis avascular de cabeza femoral, neurotoxicidad, cáncer enfermedad linfoproliferativa postrasplante, infecciones oportunistas por virus herpes simplex, varicela zoster, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, Pneumocistis jirovecii, hongos cutáneos). Los pacientes pueden entonces tomar su propia decisión, de manera informada, sobre los beneficios funcionales que se esperan y las posibles complicaciones a las que se pueden enfrentar.⁽⁵⁾ Dado que no existe forma de cuantificar el balance entre riesgos y beneficios del procedimiento, son los pacientes quienes en último término deben tomar la decisión de seguir adelante. Sin embargo, nuestro consejo es que los pacientes adaptados a prótesis no deben exponerse a las complicaciones derivadas de la inmunosupresión.

En los primeros años de los trasplantes reconstructivos parecía que cualquier tipo de trasplante era posible. Las limitaciones al trasplante aparentaban ser sólo de aspecto técnico, mientras que los requerimientos de la inmunosupresión parecían solventados. Sólo los seguimientos más largos y los casos más recientes de trasplantes combinados y trasplantes de grandes cantidades de tejido han demostrado que todavía existen notables limitaciones, tanto técnicas como inmunológicas, en este campo. Los trasplantes combinados de cara y manos han acabado en fallecimiento de los pacientes o bien en la pérdida de los aloinjertos de manos.⁽⁶⁾ Los trasplantes masivos como el de cuatro extremidades han acabado en fallecimiento del paciente.^(7,8) Por su parte, el único trasplante de piernas se vio complicado por la aparición de un linfoma cerebral tras recibir dosis altas continuadas de inmunosupresión.⁽⁹⁾

La investigación básica en trasplante de tejidos compuestos en la actualidad se centra principalmente en averiguar las maneras de disminuir los requerimientos de inmunosupresión crónica, bajo la hipótesis de que un menor grado de inmunosupresión se acompañará de un menor número e intensidad de efectos secundarios. Actualmente se trata de dilucidar los mecanismos y la consecución del quimerismo como herramienta de tolerancia.⁽¹⁰⁾ También en los mecanismos moleculares de reconocimiento y tráfico celular.⁽¹¹⁾ El rechazo crónico en forma de oclusión vascular por hiperplasia intimal es una causa descrita de pérdida de los aloinjertos de tejidos compuestos. La prevención del rechazo crónico también es foco de investigación tanto básica como clínica,⁽¹²⁻¹⁴⁾ y es el ámbito donde actualmente nuestro grupo trabaja con más intensidad.

Los trasplantes de tejidos compuestos han llamado la atención de los profesionales y de los medios de comunicación. Su aplicación a gran escala todavía no es posible debido a los inconvenientes que presenta la medicación inmunosupresora. Su estudio ha generado notables cantidades de literatura en experimentación básica y en documentación clínica. Se trata de un campo que combina cirugía e inmunología y que requiere un abordaje

multidisciplinar. No por ello las decisiones últimas deben pesar a otros especialistas, sino que los cirujanos deben tomarlas en función de la rentabilidad funcional que los pacientes obtienen del procedimiento. Es un campo interesante desde el punto de vista médico y quirúrgico, aunque es posible que en las próximas décadas pueda ser superado por otras técnicas como la ingeniería de tejidos.

landinsurgery@gmail.com

Bibliografía

1. Cavadas P.C., Landin L., Thione A., Rodriguez-Perez J.C., Garcia-Bello M.A., Ibanez J., Vera-Sempere F., Garcia-Cosmes P., Alfaro L., Rodrigo J.D. and Castro F. The Spanish experience with hand, forearm, and arm transplantation. *Hand Clin.* 2011;27(4):443-453.
2. Landin L., Bonastre J., Casado-Sanchez C., Diez J., Ninkovic M., Lanzetta M., del Bene M., Schneeberger S., Hautz T., Lovic A., Leyva F., Garcia-de-Lorenzo A. and Casado-Perez C. Outcomes with respect to disabilities of the upper limb after hand allograft transplantation: a systematic review. *Transpl Int.* 2012;25(4):424-432.
3. Landin L., Cavadas P.C., Gonzalez E., Rodriguez J.C. and Caballero A. Functional outcome after facial allograft transplantation in rats. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61(9): 1034-1043.
4. Bonastre J., Landin L., Diez J., Casado-Sanchez C. and Casado-Perez C. Factors influencing acute rejection of human hand allografts: a systematic review. *Ann Plast Surg.* 2012; 68(6): 624-629.
5. Dickenson D. and Hakim N.S. Ethical issues in limb transplants. *Postgrad Med J.* 1999;75(887):513-515.
6. Westvik T.S., Dermietzel A. and Pomahac B. Facial restoration by transplantation: the Brigham and Women's face transplant experience. *Ann Plast Surg.* 2015;74 Suppl 1: S2-8.
7. Nasir S., Kilic Y.A., Karaaltin M.V. and Erdem Y. Lessons learned from the first quadruple extremity transplantation in the world. *Ann Plast Surg.* 2014;73(3):336-340.
8. Landin L., Dominguez A. and Sanchez-Sanchez M. Discussion of lessons learned from the first quadruple extremity transplantation in the world: the logic of massive allograft transplantation. *Ann Plast Surg.* 2014;73(3):341-342.
9. Cavadas P.C., Thione A., Blanes M. and Mayordomo-Aranda E. Primary Central Nervous System Posttransplant Lymphoproliferative Disease in a Bilateral Transfemoral Lower Extremity Transplantation Recipient. *Am J Transplant.* 2015; (10): 2758-2861.
10. Siemionow M. and Klimczak A. Chimerism-based experimental models for tolerance induction in vascularized composite allografts: Cleveland clinic research experience. *Clinical & developmental immunology.* 2013: 831410.
11. Hautz T., Brandacher G., Zelger B., Muller H.G., Lee A.W., Fuchs D., Margreiter R. and Schneeberger S. Indoleamine 2,3-dioxygenase and foxp3 expression in skin rejection of human hand allografts. *Transplant Proc.* 2009;41(2):509-512.
12. Munding G.S., Munivenkatappa R., Drachenberg C.B., Ha J.S., Vaca E.E., Shipley S.T., Papadimitriou J.C., Bartlett S.T., Rodriguez E.D. and Barth R.N. Histopathology of chronic rejection in a nonhuman primate model of vascularized composite allotransplantation. *Transplantation.* 2013; 95(10): 1204-1210.
13. Morelon E., Kanitakis J. and Petruzzo P. Immunological issues in clinical composite tissue allotransplantation: where do we stand today? *Transplantation.* 2012;93(9):855-859.
14. Kaufman C.L., Ouseph R., Blair B., Kutz J.E., Tsai T.M., Scheker L.R., Tien H.Y., Moreno R., Ozyurekolu T., Banegas R., Murphy E., Burns C.B., Zaring R., Cook D.F. and Marvin M.R. Graft vasculopathy in clinical hand transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(4):1004-1016.