

Trasplantes de laringe y tráquea, una opción para el presente y el futuro

LUIS FERNANDO TINTINAGO, FIDEL CANO, BYRON LÓPEZ, ALFONSO WHITE,
CLARA CASAS, ELMER GAVIRIA, FRANCISCO MARTÍNEZ

RESUMEN

LAS FUNCIONES PERDIDAS DE LA LARINGE O LA TRÁQUEA se pueden reemplazar de diferentes maneras; sin embargo, ninguna alternativa es fisiológica y los pacientes quedan con dificultades funcionales y de autoestima que alteran la calidad de sus vidas. El trasplante de estos órganos es una alternativa útil, pero deben cumplirse ciertos requisitos básicos en cuanto a la revascularización, la reinervación y la inmunosupresión. El primero se logró con el conocimiento de los territorios vasculares y los avances en las técnicas quirúrgicas. Las dificultades para la reinervación todavía no se han superado totalmente, pero se puede lograr tono en los pliegues vocales y obtener funcionalidad manipulando su posición. La inmunosupresión se logra con ciclosporina cuyos requerimientos se definieron en modelos experimentales. La principal razón para hacer estos y otros trasplantes es mejorar la calidad de vida de las personas que han sufrido la pérdida de un órgano. Se presenta una revisión de aspectos importantes a tener en cuenta para llevar a cabo estos trasplantes.

.....
DOCTOR LUIS FERNANDO TINTINAGO, Cirujano de laringe y tráquea; DOCTOR FIDEL CANO, Cirujano cardiovascular y de tórax, DOCTOR BYRON LÓPEZ, Otorrinolaringólogo; DOCTOR ALFONSO WHITE, Otorrinolaringólogo; FONOAUDIÓLOGA CLARA CASAS, DOCTOR ELMER GAVIRIA, Anestesiólogo; INSTRUMENTADOR FRANCISCO MARTÍNEZ.

Todos son Especialistas pertenecientes al Grupo de trasplantes de vía aerodigestiva superior del Hospital Universitario San Vicente de Paúl – Universidad de Antioquia.

Fecha de recepción: 19 de enero de 2004

Fecha de aceptación: 24 de febrero de 2004

INTRODUCCIÓN

EN LA CLÍNICA CLEVELAND, Ohio, en EE.UU., se llevó a cabo en 1998 (1) el primer trasplante exitoso de laringe; con ello, este tipo de trasplante empezó a constituirse en una opción fisiológica para restaurar las funciones perdidas después de una laringectomía por neoplasia, por causas traumáticas o por otras causas. El paciente recuperó la fonación y pudo deglutir adecuadamente aunque debió continuar respirando por traqueostomía. A pesar de esta limitación ha manifestado su satisfacción por el resultado. El éxito se basó en la adecuada revascularización del órgano implantado.

FUNCIONES DE LARINGE Y TRÁQUEA

LA LARINGE es un órgano fibrocartilaginoso cuyas principales funciones, además de la fonación, son: proteger la vía aérea inferior durante la deglución, regular el aire que pasa a la tráquea durante la respiración y servir como soporte de los músculos de la parrilla costal para realizar esfuerzos. La tráquea transporta el aire desde y hacia los pulmones y lleva las secreciones hacia el exterior por medio del movimiento ciliar.

La persona que pierde su laringe queda privada de la capacidad normal de fonación y respiración y requiere una traqueostomía, lo cual le genera alteraciones en los sentidos del olfato y el gusto. Como consecuencia de lo anterior, disminuye notablemente la capacidad laboral y hay tendencia a la depresión y al aislamiento y, en algunos casos, al suicidio (2,3). Las opciones para restaurar la fonación en los pacientes con pérdida de la laringe son la llamada "voz esofágica", la electrolaringe y la voz con fístula traqueoesofágica. Sin embargo,

ninguna de estas opciones es fisiológica y los pacientes continúan experimentando algún grado de limitación funcional.

En el caso de la tráquea, la pérdida total de su función ocurre fundamentalmente por estenosis de más de la mitad de su longitud, lo cual plantea un problema complejo pues aún no se ha descrito el sustituto ideal y en esta situación no es técnicamente factible resecar el segmento estenótico y hacer anastomosis término-terminal para garantizar su permeabilidad.

Una encuesta realizada en el Reino Unido en 372 pacientes con traqueostomía reveló que al menos el 75% aceptaría un trasplante de laringe si fuera seguro para ellos; el 58% lo aceptaría si hubiera la oportunidad de recuperar algo de voz aunque permaneciera el traqueostoma y el 50%, aunque la voz no fuera normal (4).

Las estenosis traqueales pueden ser causadas por daño iatrogénico, trauma externo, malformaciones congénitas o procesos inflamatorios. A pesar de las múltiples técnicas practicadas en la reconstrucción traqueal, el restablecimiento de su permeabilidad después de daños extensos, es decir más de la mitad de su longitud, es un problema no resuelto ya que no se ha podido encontrar el sustituto ideal. Algunos autores han utilizado sin éxito injertos periósticos, colgajos mioóseos, pericárdicos y costales (5,6). Los aloinjertos vascularizados son actualmente uno de los métodos quirúrgicos más confiables para reparar defectos traqueales largos (7).

El Grupo multidisciplinario de trasplantes de laringe y tráquea del Hospital Universitario San Vicente de Paúl-Universidad de Antioquia ha logrado desarrollar una técnica quirúrgica efectiva para hacer trasplantes exitosos de laringe y tráquea.

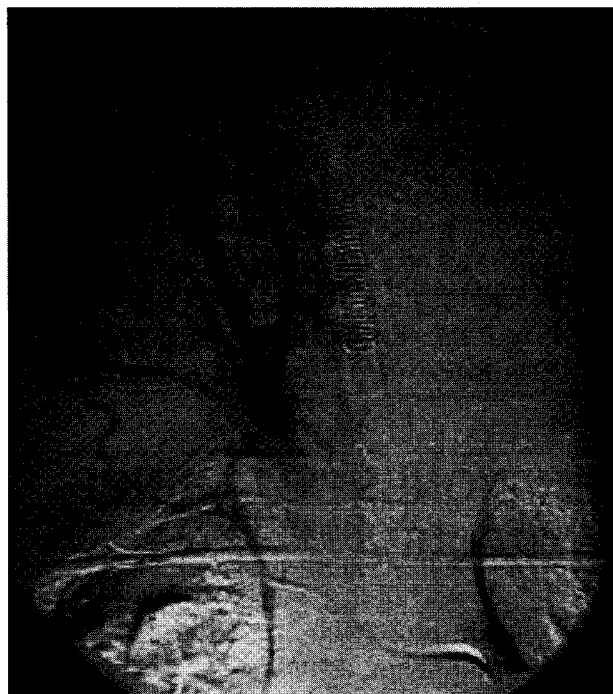
Su éxito se basó, entre otros aspectos, en la manera de revascularizar el órgano. Ya algunos autores habían reportado la revascularización exitosa de la laringe y la tráquea en modelos experimentales (8,9). Un trasplante de estos órganos debe realizarse con segmentos vascularizados tanto desde el punto de vista arterial como venoso. En caso contrario, el órgano trasplantado tiende a la estenosis o la malacia (10).

ASPECTOS FUNDAMENTALES PARA TRASPLANTAR LA LARINGE Y LA TRÁQUEA

Revascularización

LOS TERRITORIOS VASCULARES de la laringe y la tráquea dependen básicamente de las arterias tiroideas superior e inferior. La revascularización de estos órganos se delineó desde mediados del siglo XX en un modelo canino para el trasplante laríngeo (11). Sin embargo, sólo a finales de dicho siglo se determinó que la anatomía vascular se debía estudiar de manera dinámica evidenciando hasta dónde llegaban los flujos en condiciones de presión similares a las fisiológicas. Bajo estas condiciones se determinó que la arteria tiroidea superior puede nutrir hasta 13 anillos traqueales (12). Las amplias anastomosis de estos territorios permiten revascularizar grandes segmentos de tráquea. Sin embargo, se debe tener precisión en el borde inferior de la tráquea trasplantada pues su parte más distal depende de otros territorios vasculares como la arteria subclavia, la suprema intercostal, la mamaria interna y las bronquiales. La permeabilidad vascular es fundamental para mantener viable el trasplante (**Figura Nº 1**).

Figura Nº 1
TRÁQUEA REVASCULARIZADA RODEANDO
EL TUBO ANILLADO. SE SEÑALA LA ARTERIA
TIROIDEA INFERIOR SALIENDO DE LA CARÓTIDA
EN FORMA DE PARCHE.



Reinervación

LA REINERVACIÓN es uno de los aspectos más difíciles de lograr pues la mayoría de los experimentos se han realizado en modelos animales y existen marcadas diferencias de una especie a otra (13). En el caso de la laringe, el objetivo de la reinervación es lograr un estado fisiológico que permita restaurar la sensibilidad y los movimientos de aducción y abducción. La sensibilidad de la tráquea se logra recuperando las funciones propias de los sistemas simpático y parasimpático que van con los grandes vasos que nutren el órgano. Es posible obtener reinervación laríngea por anastomosis directas entre los nervios laríngeos superiores (14); la sensibilidad se obtiene alrededor de los tres meses después del trasplante, con lo cual los pacientes pueden reanudar la vía oral sin sufrir broncoaspiración.

Los movimientos de aducción y abducción permiten la apertura y cierre de los pliegues vocales y su coordinación depende de la reinervación del nervio laríngeo recurrente y de la rama externa del nervio laríngeo superior (15). La anastomosis directa de los nervios laríngeos recurrentes genera sinquinesis, fenómeno que hace que los movimientos se produzcan de manera aberrante sin lograr coordinación. La anastomosis de las ramas terminales de estos nervios podría hacer recuperar algo de la movilidad de los pliegues vocales; otra opción sería practicar la anastomosis directa de los pedículos neuromusculares pues no se produce sinquinesis (16). Aunque no se logren movimientos efectivos, la recuperación del tono pudiera permitir cirugías sobre el esqueleto laríngeo para mejorar sus funciones (Figura Nº 2).

Figura Nº 2
PLIEGUES VOCALES DE UNA LARINGE
TRASPLANTADA, EN LA QUE SE UTILIZARON
PEDÍCULOS NEUROMUSCULARES; UN AÑO DESPUÉS
SE OBSERVAN TONO Y LUZ AÉREA.



Sólo cuando se hayan llevado a cabo suficientes trasplantes laríngeos en humanos se conocerá la forma ideal de reinervar el órgano trasplantado.

Por ahora se recurre a los pedículos neuromusculares, la anastomosis de los nervios laríngeos superiores y las laringoplastias o tiroplastias para manipular las posiciones de los pliegues vocales según la prioridad de los pacientes.

Inmunomodulación

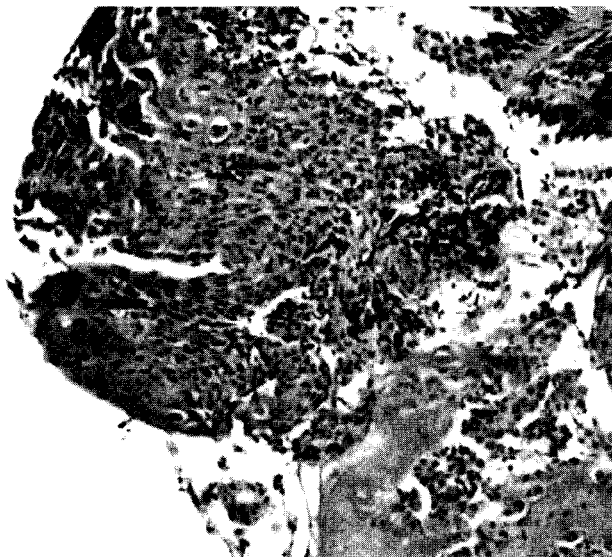
OTRO ASPECTO FUNDAMENTAL en el éxito de un trasplante es la prevención del rechazo. En el caso de la laringe y la tráquea, el éxito empieza desde la selección del donante. Debe haber compatibilidad entre éste y el receptor, aunque más importante que la compatibilidad basada en los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad es la manera de reaccionar de los órganos entre sí, dato que se obtiene con anticuerpos citotóxicos detectados por métodos como la citometría de flujo. Adicionalmente, se puede establecer con anticipación un panel de reactividad, que predice la reacción con la población general.

Entre las drogas inmunosupresoras más importantes está la ciclosporina, la cual determinó desde su introducción un gran avance en la prevención del rechazo y permitió el progreso de nuevos trasplantes. Los requerimientos de la misma en el trasplante de laringe ya han sido definidos experimentalmente (17). En la actualidad se cuenta con otros agentes más selectivos y que ocasionan menos reacciones adversas, como el tacrolimus. Los anticuerpos monoclonales se utilizan para inducir la inmunosupresión, para sostenerla y para el rescate en pacientes con rechazo agudo. En el caso de algunos trasplantes se considera que la prevención del rechazo agudo previene también el rechazo crónico. La timoglobulina, potente inmunosupresor que tiene efectos sobre toda la población de linfocitos, se puede utilizar para la inducción y se asocia con cualquier inhibidor de la interleukina 2, principalmente el FK 506, el cual puede continuarse después como monoterapia (18).

La radioterapia externa aplicada a la laringe puede disminuir la respuesta inmune por destrucción de antígenos y células linfoides en tránsito. Con ella se logra disminuir el rechazo, generar tolerancia y disminuir los requerimientos de las drogas inmunosupresoras hasta llegar incluso a no requerirlas (19). Para algunos injertos de tráquea se ha utilizado de manera experimental la radioterapia, sin necesidad de inmunosupresores (20). Estos casos no pueden considerarse como verdaderos trasplantes por no tener vasos de nutrición y drenaje pero sirven como modelo para la modulación.

El seguimiento y control de la compatibilidad en los trasplantes de laringe y tráquea se realiza con biopsias de mucosa y submucosa, pues allí se encuentran los blancos de la respuesta inmune (21) (Figura N° 3).

Figura N° 3
BIOPSIA DE MUCOSA Y SUBMUCOSA
EN TRASPLANTE DE LARINGE



Obsérvese la arquitectura preservada, con leve acúmulo de linfocitos y discreta metaplasia del epitelio.

CONCLUSIÓN

LA LARINGE se puede considerar un órgano no vital, pues aunque al extraerla se pierden sus funciones en la deglución y la respiración, el paciente puede sobrevivir con una traqueostomía; sin embargo, hay una justificación ética para el trasplante por la posibilidad de ofrecerle al paciente una mejoría sustancial en su calidad de vida. Los avances en la medicina actual han logrado que la expectativa de vida del ser humano supere los 74 años en la mayor parte de los países del mundo. Con estos índices de sobrevivencia cada vez más altos, se pone de relieve la importancia de la calidad de vida en la cual juega un papel fundamental la laringe, pues su pérdida priva al paciente de la fonación, la respiración fisiológica, el gusto y el olfato, y lo somete a sobre alteraciones cosméticas y psicológicas. El trasplante de laringe se convierte, según se ha expuesto, en una alternativa real para estos pacientes. Hasta la fecha se han practicado 6 trasplantes de laringe en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl y próximamente serán publicados sus resultados.

SUMMARY

TRANSPLANTATION OF LARYNX AND TRACHEA: BOTH A PRESENT AND FUTURE OPTION

LOST FUNCTIONS of the larynx and the trachea may be restored by different means, but none of them is physiologic and patients are left with functional difficulties and self-esteem disorders that alter the quality of their lives. Transplantation of these organs is an useful alternative but certain basic requirements concerning revascularization, reinnervation and immunosuppression should be fulfilled. The former has been achieved through the knowl-

edge of surgical have no can be ity may tion. Imm rine whi periment out the the qual the loss portant a when pe

BIBLIO

1. STROBERT R. Transplanta 344:
2. MCQUINN the dia Clin N
3. ACKER Comm after 295-3
4. POTTE laryng 438.
5. LENOT Transp Revasc procc
6. YOKOM Trache Applic
7. ROSE allotra
8. KHALI trache comp Surg 1
9. MACC DULME

edge of vascular territories and the advances in surgical techniques. Difficulties for reinnervation have not yet been thoroughly overcome but tone can be achieved in the vocal folds and functionality may be obtained by manipulation of their position. Immunosuppression is produced with cyclosporine which requirements were determined in experimental models. The main reason for carrying out these and other transplantations is to improve the quality of life of persons who have suffered the loss of an organ. A review is presented on important aspects that have to be taken into account when performing these transplantations.

BIBLIOGRAFÍA

1. STROME M, JEANINE S, RAMON E, DOUGLAS H, ROBERT R, WILLIAM B, et al. Brief Report: Laryngeal transplantation and 40 months follow-up. *New Engl J Med* 2001; 344: 1.676-1.679.
2. MCQUELLON RP, HURT GJ. The psychosocial impact of the diagnosis and treatment of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 1997; 30: 231-241.
3. ACKERSTAFF AH, HILGERS FJ, AARONSON NK, BALM AJ. Communication, functional disorders and lifestyle changes after total laryngectomy. *Clin Otolaryngol* 1994; 19: 295-300.
4. POTTER C, BIRCHALL MA. Laryngectomees' views on laryngeal transplantation. *Transpl Int* 1998; 11: 433-438.
5. LENOT B, MACCHIARINI P, DARTEVELLE P. Tracheal Transplantation. An experimental Technique with Revascularization and Venous Drainage. *Transplantation proceedings* 1995; 27: 1.684-1.685.
6. YOKOMISE H, INVI K, WADO H, VEDA M, HITOMI S. Tracheal Transplantation in Dogs for Future Clinical Application. *Transp Proced* 1996; 28: 1.763-1.764.
7. ROSE KG, SESTERHENN K, WUSTROW F. Tracheal allotransplantation in man. *Lancet* 1979; 1: 433.
8. KHALIL-MARZOUK JF. Allograft replacement of the trachea. Experimental synchronous revascularization of composite thyrotracheal transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 242-246.
9. MACCHIARINI P, LENOT B, DE MONTPREVILLE V, DULMET E, MAZMANIAN GM, FATAL M, et al. Heterotopic pig model for direct revascularization and venous drainage of tracheal allografts. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 383-386.
10. LEVASHOV YN, YABLONSKY PK, CHERNY SM, et al. One-stage allotransplantation of thoracic segment of the trachea in a patient with idiopathic fibrosing mediastinitis and marked tracheal stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 383-386.
11. WORK WP, BOLES R. Larynx: Replantation in the dog. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1965; 82: 401-404.
12. SHAARI C, GANON P, SALMERON J, SANDERS I, URKE M. Tracheal transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 180-183.
13. STAVROULAKI P, BIRCHALL M. Comparative study of the laryngeal innervation in human and animals employed in laryngeal transplantation research. *J Laryngology Otol* 2001; 115: 257-266.
14. BLUMIN J, YE M, BERKE G, BLACKWELL K. Recovery of laryngeal sensation after superior laryngeal nerve anastomosis. *Laryngoscope* 1999; 109: 1.637-1.641.
15. SAÑUDO JR, MARANILLO E, LEON X, MIRAPEIX RM, ORÚS C, QUER M. An anatomical study of anastomosis between the laryngeal nerves. *Laryngoscope* 1999; 109: 983-987.
16. TUCKER HM. Human laryngeal reinnervation: Long term experience with the nerve pedicle technique. *Laryngoscope* 1978; 88: 598-604.
17. STROME M, STROME S, DARRELL J, WU J, BRODSKY G. The effects of cyclosporin A on transplanted rat allografts. *Laryngoscope* 1993; 103: 394-398.
18. STARZL T, MURASE N, ABU-ELMAGD K, GRAY E, SHAPIRO R, EGHTEHAD B. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003; 361: 1.502-1.510.
19. GRILLO MC, WRIGHT CD, VLAHAKES GJ. Congenital tracheal stenosis by means of slide tracheoplasty or resection and reconstruction, with long term follow-up of growth after slide tracheoplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 142-152.
20. YOKOMISE H, INUIT K, WADA H, GOH T, YAGI K, HITOMI S, et al. High-dose irradiation prevents rejection of canine tracheal allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1.391-1.397.
21. GORTI G, BIRCHAL M, HAVERSON K, MACCHIARINI P, BAILEY M. A preclinical model for laryngeal transplantation: Anatomy and mucosal immunology of the porcine larynx. Experimental transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 1.638-1.642.