

Trasplante de la laringe: ¿una opción terapéutica para el siglo XXI? Revisión de la literatura

Xavier León^a, Albert Pujol^b, Montserrat López^c, Jacinto García^a, Gemma Pons^b, José Ramón Sañudo^c, Jaume Masjà^b y Miquel Quer^a

^aServicio de Otorrinolaringología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

^bServicio de Cirugía Plástica. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

^cDepartamento de Anatomía y Embriología Humana I. Universidad Complutense. Madrid. España.

La presencia en los medios de comunicación del trasplante de órganos no vitales como las extremidades o la cara ha despertado el interés de nuestros pacientes, por la posibilidad de llevar a cabo el trasplante de un órgano tan trascendente para la comunicación como es la laringe. Los principales problemas que considerar para realizar un trasplante de la laringe son la viabilidad del órgano trasplantado, la tolerancia inmunológica y la capacidad funcional. A partir de la revisión de los estudios publicados, el presente trabajo pretende llevar a cabo una actualización de los conocimientos acumulados en relación con el trasplante laríngeo, así como explorar la posibilidad de que en un futuro este procedimiento pueda llegar a ser una opción terapéutica factible.

Palabras clave: Trasplante de laringe. Laringectomía total. Reinervación. Inmunotolerancia.

Larynx Transplant: A Therapeutic Option for the 21st Century? Literature Review

The time and space devoted recently in the mass media to the transplantation of non-vital organs, such as the hands or the face, have raised questions in our patients regarding the possibility of transplanting the larynx, an essential organ for communication. The main barriers to larynx transplantation are tissue viability of the transplanted organ, immunological tolerance and functional restoration. This review of the literature aims to update the compendium of knowledge about this procedure and to explore the prospects of larynx transplantation as a viable therapeutic option.

Key words: Larynx transplantation. Total laryngectomy. Reinnervation. Immune tolerance.

INTRODUCCIÓN

La presencia en los medios de comunicación de la realización en nuestro entorno inmediato de trasplantes de mano o de cara ha despertado el interés por las posibilidades técnicas y las consideraciones éticas alrededor del trasplante de órganos no vitales. En la actualidad, no es excepcional que algunos de nuestros pacientes soliciten información respecto a la posibilidad de llevar a cabo el trasplante de estructuras "nobles" de la región de cabeza y cuello, como pueden ser la lengua, la mandíbula y, sobre todo, la laringe.

Los avances experimentados durante los últimos años en el campo de la inmunosupresión, el conocimiento de la

neuroanatomía y la neurobiología de la laringe y las técnicas de preservación y trasplante de tejidos hacen que pueda vislumbrarse la posibilidad de llevar a cabo, en un futuro no lejano, el trasplante de un órgano tan complejo como es la laringe. De acuerdo con Genden et al¹, en lugar de clasificar los órganos candidatos a trasplante como "vitales" o "no vitales", en la actualidad resultaría más apropiado considerarlos "esenciales" o "no esenciales". A este respecto, tener una voz laríngea y una ventilación nasooral no sería vital, pero podría considerarse como esencial para conseguir una calidad de vida plena.

En el momento de plantear la realización de un trasplante de la laringe, hay tres elementos fundamentales que considerar: conseguir una preservación adecuada de la laringe del donante, su implantación y revascularización en el receptor; prevenir el rechazo, y conseguir una laringe funcional. Igualmente importante es clarificar los casos en que estaría indicado un tratamiento de este tipo, teniendo en cuenta las consideraciones éticas implicadas en un procedimiento complejo, con riesgo de complicaciones y que no es esencial para la supervivencia.

El objetivo del presente trabajo de revisión es resumir los estudios publicados relacionados con la realización del trasplante laríngeo, analizar la experiencia acumulada en

Los autores no manifiestan ningún conflicto de intereses.

Correspondencia: Dr. X. León.
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de Sant Pau.
Mas Casanovas, 90. 08041 Barcelona. España.
Correo electrónico: xleon@santpau.es

Recibido el 25-7-2007.

Aceptado para su publicación el 5-9-2007.

relación con este tema y evaluar las perspectivas de futuro del trasplante laríngeo como opción terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODO

Para la elaboración del presente estudio realizamos una revisión de los trabajos publicados en relación con el trasplante de la laringe. Se revisaron los artículos identificados a partir de una búsqueda en MEDLINE utilizando *transplantation* y *larynx* como palabras clave, así como artículos relacionados seleccionados a partir de la bibliografía de los trabajos consultados.

DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN

Se define como trasplante el procedimiento por el cual se implanta a un receptor un órgano o tejido procedente de un donante. De acuerdo con la relación genética existente entre el donante y el receptor, se clasifican como autotrasplantes cuando el propio paciente actúa como donante y como receptor, isotrasplantes cuando el órgano es trasplantado entre individuos genéticamente idénticos, alotrasplantes cuando el órgano es trasplantado entre individuos que no son genéticamente idénticos y, finalmente, xenotrasplantes cuando el órgano utilizado procede de un donante de una especie diferente de la del receptor.

Según la localización física del trasplante, hablamos de trasplante ortotópico cuando el órgano trasplantado ocupa

el mismo lugar que ocupaba el órgano dañado, y trasplante heterotópico cuando ocupa un lugar distinto.

EL PACIENTE DE CLEVELAND

El primer elemento que considerar es la definición de trasplante laríngeo. Se considera trasplante la transferencia completa del órgano con una conexión vascular y nerviosa del órgano trasplantado al paciente receptor. Antecedentes como el comunicado por Kluyskens et al² en 1970 de la transferencia de tejido laríngeo sobre el pericondrio del receptor sin revascularización deberían ser considerados como intentos de reparación laríngea con injertos cartilago-mucosos, y no como verdaderos trasplantes.

El primer caso comunicado en la literatura médica de trasplante laríngeo completado y con un seguimiento adecuado fue realizado por el equipo liderado por el Dr. Marshall Strome³ en la Cleveland Clinic Foundation (Philadelphia, Estados Unidos) el 4 de enero de 1998. En 2001 los autores publicaron una descripción pormenorizada del procedimiento y de los primeros 40 meses de seguimiento⁴.

El paciente era un varón de 40 años llamado Timothy Heidler, que a los 20 años de edad había sufrido un accidente de tráfico a consecuencia del cual se produjo una fractura y cicatrización de la laringe, con obstrucción completa del paso aéreo, unos aritenoides completamente fijados y un cricoides fragmentado. Al paciente se le habían practicado sin éxito varios intentos de reconstrucción, que requirieron una traqueostomía para su ventilación y el uso de un laringófono para la comunicación verbal. Como donante se escogió a un varón de 40 años con una compatibilidad completa del sistema antigénico principal de histocompatibilidad (HLA), que había fallecido como consecuencia de la rotura de una aneurisma cerebral y había estado intubado menos de 48 h antes de fallecer.

Se procedió a la exéresis de la laringe-hipofaringe del donante, incluyendo 6 anillos traqueales y las glándulas tiroideas y paratiroides, junto con los pedículos vasculares tiroideos superiores, las venas tiroideas medias drenando a la vena yugular interna, y los nervios laríngeos internos y recurrentes (fig. 1). La laringe se preservó en hielo y solución de la Universidad de Wisconsin, hasta su implantación a las 10 h de haberse obtenido el órgano donante.

El procedimiento de trasplante se inició mediante la microsutura vascular de la arteria tiroidea superior derecha del donante a la homónima del receptor, y el extremo proximal de la vena yugular interna derecha del donante al tronco de Farabeuf derecho del receptor, ocluyéndose el extremo distal de la vena yugular interna del donante. Una vez comprobada una perfusión adecuada del conjunto trasplantado, se procedió a la realización de una laringectomía en campo estrecho, preservado el hioides del receptor. A continuación se colocó el órgano trasplantado, para lo cual se incluyeron tres cuartas partes de la hipofaringe del donante suturadas a la mucosa hipofaríngea del receptor, se fijó el cartilago tiroides del donante al hioides del receptor mediante suturas irreabsorbibles, y se anasto-

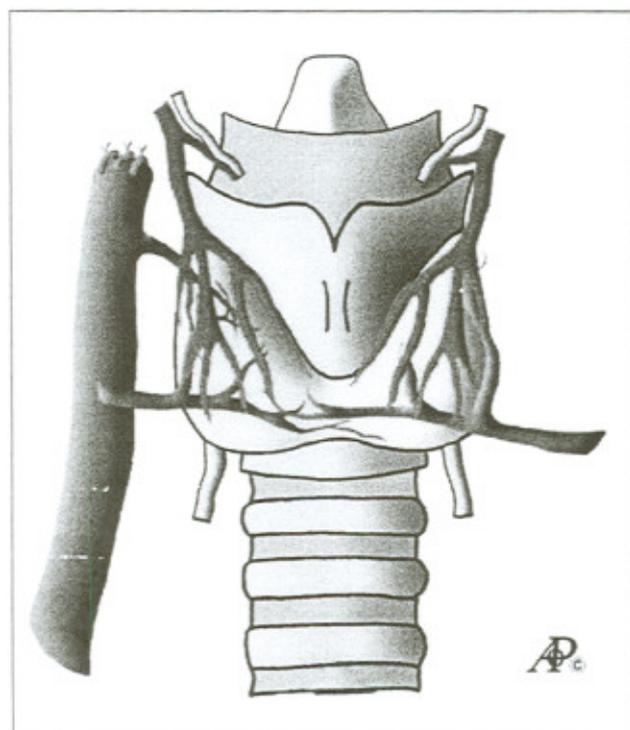


Figura 1. Bloque laríngeo obtenido del donante (modificado de Strome et al⁴).

mosó la tráquea del donante a la del receptor, creando un nuevo estoma traqueal sobre la tráquea del donante. Se complementaron las suturas vasculares en el lado izquierdo, anastomosándose la arteria tiroidea superior del donante a la homónima del receptor, y la vena tiroidea media del donante a la yugular interna del receptor mediante una sutura terminolateral. Finalmente se procedió a la realización de suturas nerviosas entre las ramas internas de los dos nervios laríngeos superiores y el recurrente derecho del donante con las correspondientes del receptor. No pudo ser identificado el nervio recurrente izquierdo del receptor, de manera que el extremo proximal del recurrente del donante se dejó incluido en la musculatura circundante (fig. 2).

Antes de la cirugía, el paciente receptor inició tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, azatioprina y metilprednisolona. Con posterioridad al trasplante, el tratamiento se continuó con ciclosporina, metilprednisolona, micofenolato mofetilo y un tratamiento durante 1 semana de anticuerpos anti-CD3. La dosis de inmunosupresores se fue reduciendo de forma progresiva a partir de la monitorización del posible rechazo mediante biopsias de la mucosa de la laringe trasplantada. A los 15 meses se produjo un episodio de rechazo coincidiendo con una reducción en la dosis de fármacos inmunosupresores, evidenciado a partir de un deterioro de la calidad de la voz y la edematización de la laringe, que respondió a la administración de corticoides. Con posterioridad a este episodio de rechazo, se sustituyó la ciclosporina por tacrolimus.

El paciente recibió nutrición enteral a través de una gastrostomía durante 14 semanas en el postoperatorio, tras lo cual reinició una nutrición oral normal. El tercer día postoperatorio el paciente inició la fonación laríngea, por primera vez en 20 años. Las cuerdas vocales pasaron desde una posición lateral al mes de la cirugía hasta una posición paramedia a los 6 meses, y mejoró la calidad de la voz en tanto que se limitaba la ventilación laríngea, lo que obligó a mantener la traqueostomía. Se propuso al paciente la realización de una cordotomía endoscópica en un intento de conseguir la descanulación, pero por el momento no se ha llevado a cabo este procedimiento.

De acuerdo con los resultados comunicados durante el Primer Symposium de Trasplantes en Cabeza y Cuello, llevado a cabo en Washington el año 2004, tras más de 7 años de seguimiento el paciente cuenta con una calidad de voz excelente, deglute con absoluta normalidad y considera que su calidad de vida ha mejorado de forma notable⁵.

Con posterioridad, el grupo del Hospital Universitario de San Vicente de Paul en Medellín, Colombia, liderado por el Dr. Luis Fernando Tintinago, comunicó la realización de un segundo trasplante de laringe en julio de 2002. El trasplante se realizó en un paciente varón de 38 años, con una laringe disfuncionante a consecuencia de un traumatismo por arma de fuego⁶. No existen referencias bibliográficas en la literatura médica indexada de los resultados obtenidos con este trasplante, si bien datos publicados en internet señalan el éxito del procedimiento a los 18 meses de efectuado el trasplante.

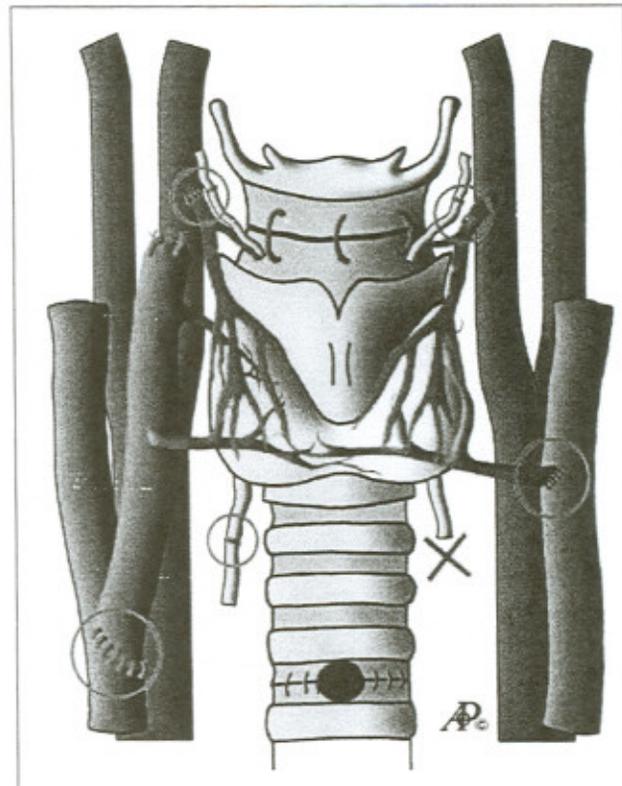


Figura 2. Laringe trasplantada, con anastomosis arteriales, venosas y nerviosas (modificado de Strome et al⁴).

ANTECEDENTES: LOS MODELOS PRECLÍNICOS

Los primeros autores en desarrollar un estudio preclínico del trasplante de la laringe fueron Work et al⁷ y Boles⁸, que a partir de 1965 comunicaron los resultados correspondientes a la realización del trasplante laríngeo en un modelo canino. Con posterioridad, grupos de trabajo liderados por laringólogos insignes como Ogura⁹ y Silver¹⁰ desarrollaron igualmente estudios experimentales basados en el modelo canino. La finalidad de estos trabajos era comprobar la factibilidad anatómica y técnica del trasplante, pero sin contar con el objetivo de una aplicación clínica inmediata.

El inicio de la "era científica" del trasplante de la laringe debe situarse en 1987, cuando el grupo dirigido por el Dr. Marshall Strome inició un programa sistemático de investigación con el objetivo final de conseguir el trasplante laríngeo.

Una gran parte de los estudios relacionados con el trasplante de la laringe han sido desarrollados a partir de un modelo de trasplante heterotópico descrito por Strome et al¹¹ en ratas. Los mejores resultados se obtuvieron con el trasplante heterotópico de un bloque formado por la laringe, la glándula tiroidea y los ejes carotídeos conectados con el bloque laringotiroideo mediante la arteria tiroidea superior. El bloque donante se coloca lateralmente al eje laringotraqueal del animal receptor, consiguiendo la revascularización arterial a partir de una sutura terminolateral entre una arteria carótida primitiva del donante y del receptor y

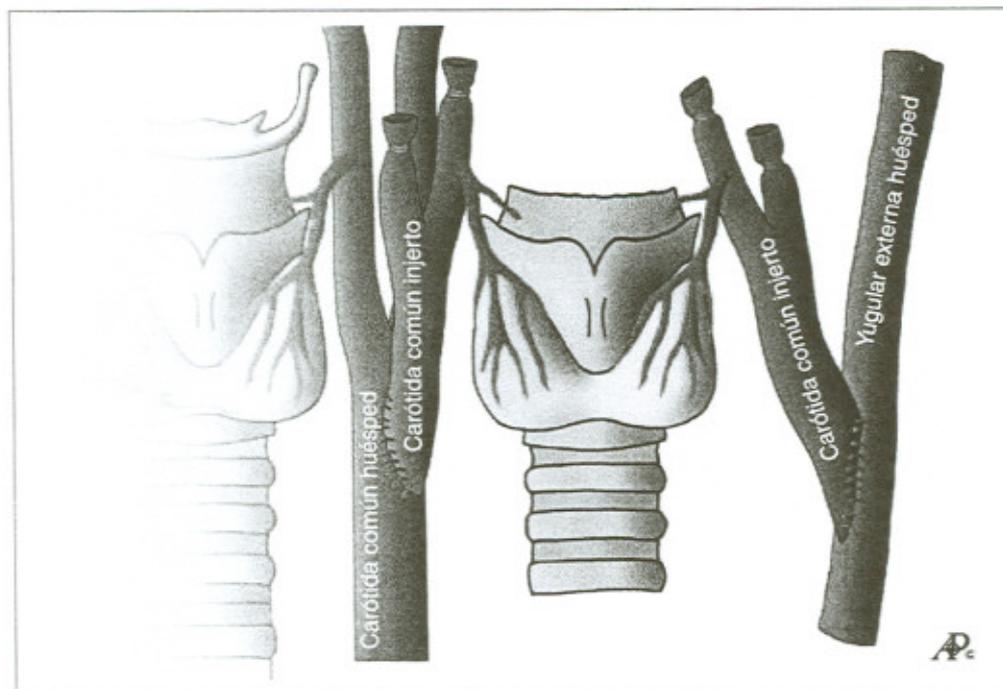


Figura 3. Modelo de trasplante heterotópico en rata, con anastomosis arteriales y venosas terminolaterales (modificado de Strome et al¹¹).

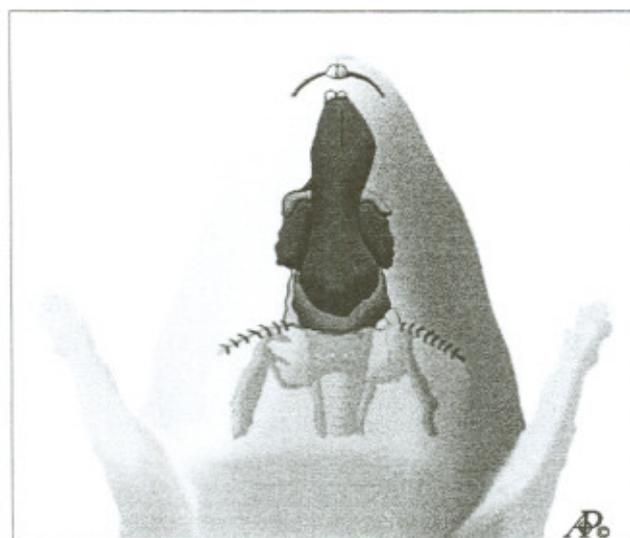


Figura 4. Modelo de trasplante heterotópico de bloque laringolingual en rata (modificado de Nakai et al¹²).

la venosa mediante una sutura terminolateral entre la otra arteria carótida del donante y la vena yugular externa del receptor (fig. 3). Las ventajas de este modelo experimental son su bajo coste, su elevada viabilidad y su facilidad de manejo postoperatorio. El principal inconveniente es que la laringe queda incluida en los tejidos del cuello sin un acceso externo, no son factibles estudios de reinervación y habitualmente se requiere el sacrificio del animal para valorar el estado del trasplante.

En la actualidad el grupo de Strome ha llevado a cabo miles de trasplantes siguiendo este modelo y, si bien en la descripción inicial había un porcentaje significativo de fracasos por mortalidad perioperatoria y alteración de la permeabilidad de las anastomosis, la viabilidad de los trasplantes ha ido mejorando con la experiencia del equipo, de manera que en los trabajos publicados en los últimos años se acerca al 100%.

Peng et al¹², de la Universidad de Gaundong en China, han propuesto una modificación del modelo del grupo de Cleveland, consistente en trasplantar un bloque laringofaríngeo, que incluye el esófago cervical y la base de la lengua, perfundido a través de las arterias tiroideas superiores y las faríngeas ascendentes. De acuerdo con esos autores, el modelo modificado contaría con mejores microcirculación y vitalidad.

Por su parte, Nakai et al¹³ han desarrollado un modelo en rata de trasplante heterotópico combinado de la laringe y la lengua. Para ello obtienen del donante un bloque que incluye la laringe, la lengua y la porción anterior de la mandíbula, que queda vascularizado a expensas de las arterias carótidas comunes y las venas yugulares externas. El trasplante se posiciona en la región anterior del cuello del receptor, llevando a cabo una anastomosis terminoterminal entre una de las arterias carótidas del donante y la correspondiente del receptor, y una anastomosis terminolateral entre las venas yugulares externas de donante y receptor de forma bilateral. La lengua y la porción adyacente de la faringe quedan exteriorizadas en la región cervical anterior y permiten una evaluación directa del trasplante, lo que facilita vigilar un posible rechazo (fig. 4). Una ventaja adicional es que permite el estudio experimental del

trasplante de lengua y hace posible realizar estudios de reinervación.

Los inconvenientes principales de los modelos heterotópicos son que la laringe queda incluida en los tejidos del cuello, lo que hace difícil su abordaje para el seguimiento, y que no es factible realizar estudios de reinervación. Para la consecución de trasplantes ortotópicos que permitan una evaluación de la función laríngea, se requieren animales de laboratorio de mayores dimensiones.

Tal como señalamos anteriormente, los primeros estudios experimentales realizados en los años sesenta utilizaron el modelo canino, pero la ausencia de un tratamiento inmunosupresor adecuado y las complicaciones inherentes al procedimiento motivaron resultados poco alentadores. Más recientemente, en la década de los noventa, Anthony et al¹⁴ publicaron los resultados obtenidos con técnicas de autotrasplante y alotrasplante ortotópico y heterotópico en perros. Los resultados de su estudio mostraron que el trasplante ortotópico conllevaba una elevada morbimortalidad, con sólo un 20% de los animales intervenidos con supervivencias superiores a los 2 meses. Por el contrario, el trasplante heterotópico, consistente en la inserción del alotrasplante en la región cervical, con revascularización y reinervación unilateral, y con los extremos craneal y caudal de la laringe trasplantada exteriorizados en forma de estomas, tuvieron una elevada viabilidad y menor probabilidad de complicaciones, permitiendo una fácil valoración del rechazo inmunológico y de la recuperación funcional. Igualmente, en un estudio de reinervación en alotrasplante ortotópico en perros, Berke et al¹⁵ encontraron un elevado porcentaje de fracaso a consecuencia de las complicaciones perioperatorias.

Las limitaciones en el trabajo con perros dependen del coste económico, de que se trata de animales muy susceptibles a los efectos de los inmunosupresores y que su anatomía laríngea está alejada de la de la especie humana. Gorti et al¹⁶, del grupo de la Universidad de Bristol dirigido por el Dr. Birchall, han propuesto como alternativa un modelo porcino, basándose en que la laringe porcina es anatómica e inmunológicamente bastante parecida a la humana, y además se trata del modelo experimental empleado con mayor frecuencia en trasplantes en la actualidad. De acuerdo con los resultados presentados por esos autores¹⁷, el porcentaje de viabilidad de los trasplantes tanto ortotópicos como heterotópicos fue elevado. Ese mismo grupo ha propuesto un modelo en cerdo para estudiar el daño asociado a la reperfusión tras un período de isquemia en frío, que podría ser utilizado para monitorizar intervenciones terapéuticas destinadas a minimizar el daño relacionado con la isquemia-perfusión¹⁸.

TRASPLANTE LARÍNGEO: FACTIBILIDAD TÉCNICA

El conocimiento acumulado con la preservación de toda clase de órganos y tejidos trasplantados es en principio extrapolable a la laringe. Además, existen trabajos experimentales que de forma específica han evaluado el tiempo

de tolerancia de la laringe trasplantada en un modelo canino¹⁹ y en otro de rata²⁰, y concluyen que la combinación de hipotermia y perfusión con la solución de la Universidad de Wisconsin, una solución que incluye aditivos hiperosmóticos y antioxidantes, conseguía incrementar el tiempo de isquemia hasta unas 20 h, tiempo suficiente para plantear el trasplante a nivel clínico. Estos resultados han sido confirmados por Li et al²¹, del grupo de investigación de trasplante laríngeo de la Universidad de Guangdong.

Otro de los aspectos estudiados en la etapa preclínica es la posibilidad de conseguir una adecuada revascularización de la laringe trasplantada. Anthony et al²² comprobaron, a partir de estudios de inyección en muestras de laringe humana, que la inyección unilateral de una de las arterias tiroideas conseguía una perfusión completa de la laringe y la porción proximal de la tráquea. Las arterias laríngeas superiores constituyen el pedículo vascular dominante para la laringe, y es suficiente una sola de dichas arterias para conseguir la reperfusión de la totalidad de la laringe.

A partir de la información existente, la preservación de la laringe donante y la revascularización no parecen ser factores limitantes en la consecución del trasplante de la laringe. Quedan pendientes los problemas relacionados con la tolerancia inmunológica y la reinervación del órgano trasplantado.

LA LARINGE COMO ÓRGANO INMUNOCOMPETENTE

La supervivencia de un trasplante alogénico depende en gran medida de la composición inmunitaria del tejido donante, especialmente de la expresión de antígenos relacionados con el complejo principal de histocompatibilidad de clase II. Utilizando técnicas de inmunofluorescencia sobre muestras de mucosa laríngea humana, Rees et al²³ demostraron que tanto los elementos epiteliales como los de la lámina propia de la mucosa contaban con antígenos del complejo principal de histocompatibilidad, si bien con grados de expresión variables. Las conclusiones de este estudio fueron considerar la mucosa laríngea como un tejido inmunológicamente activo, con la potencialidad de causar una respuesta de rechazo agudo.

Por su parte, en una evaluación de la mucosa laríngea en el cerdo, Barker et al²⁴ evidenciaron que la mucosa laríngea contiene todos los elementos necesarios para favorecer el reconocimiento antigénico (antígenos del complejo principal de histocompatibilidad) y la activación de los linfocitos T (linfocitos T CD4+). La presencia de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad en la mucosa era consecuencia de que en ella hay un entramado de células dendríticas, en tanto que las propias células epiteliales no expresarían este tipo de antígeno. Las células dendríticas son las células presentadoras de antígeno más potentes que se conoce, con una capacidad extraordinaria de activar los linfocitos T. Estas células se encuentran distribuidas por todos los tejidos del organismo, con la excepción del cerebro y la córnea. Actúan como verdaderos centinelas del sis-

tema inmunitario y son un elemento clave en el desarrollo de la respuesta de rechazo tras un trasplante. A partir de un estudio inmunohistoquímico, Friedman et al²⁵ estudiaron la distribución de estas células en la laringe de ratas, y evidenciaron su presencia sobre todo en el epitelio, punto donde se alcanzaba la densidad máxima. A nivel subepitelial las células dendríticas se reducían a un 25% de las existentes en el epitelio. Pudo apreciarse además un incremento progresivo en la densidad de las células dendríticas a medida que se desciende a lo largo de la luz laringotraqueal, con la excepción del plano glótico, que tiene un número de células dendríticas notablemente bajo. Por otra parte, con la excepción del cartílago, que no tiene células dendríticas, se evidenció la presencia de estas células en las estructuras extramucosas, pero con unas densidades celulares muy reducidas respecto a la mucosa. Los resultados de ese estudio confirman que la mucosa laringea es la estructura con una mayor capacidad antigénica, diana preferente del fenómeno de rechazo.

Se ha comprobado que en algunos modelos de trasplante el trastorno causado por la isquemia-reperfusion induce una sobrerregulación de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad, que en consecuencia incrementa la inmunogenicidad del órgano trasplantado²⁶. Barker et al²⁷ evaluaron los efectos de la isquemia-reperfusion en el modelo de trasplante laríngeo en cerdo, y obtuvieron unos resultados diferentes en función del segmento laríngeo analizado: a nivel supraglótico se produjo una disminución en el contenido de células inmunológicamente activas, en tanto que a nivel de la subglotis sucedió lo contrario, con un incremento significativo de este tipo de células. De todas formas, los cambios fueron de magnitud inferior a la variabilidad interindividual en la expresión de estos elementos celulares entre los diferentes especímenes, lo que cuestiona el verdadero significado biológico de estos hallazgos.

De los componentes histológicos de la laringe, la estructura cartilaginosa es la que cuenta con una menor expresión antigénica, y es la menos susceptible al rechazo. En un modelo de trasplante ortotópico de tráquea en rata, Genden et al²⁸ pudieron comprobar que se producía colonización y sustitución de la mucosa de la tráquea trasplantada por parte de la mucosa del receptor, de manera que a los 48-50 días la totalidad de la mucosa de la tráquea trasplantada estaba originada a partir de la reepitelización prove-

niente del receptor. La retirada del tratamiento inmunomodulador a partir de ese momento no conducía a la aparición de fenómenos de rechazo, lo que indica la existencia de un fenómeno de tolerancia o quimerismo local. No existen estudios que hayan evaluado los fenómenos de reepitelización de la mucosa laringea en alotrasplantes ni la posible repercusión que dicha reepitelización podría tener en la tolerancia del órgano trasplantado.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DEL RECHAZO

En 1992 Strome et al²⁹ desarrollaron la secuencia correspondiente al rechazo agudo de la laringe a partir del modelo murino, permitiendo disponer de un patrón clínico e histológico para valorar la viabilidad de los trasplantes. Los fenómenos de rechazo se iniciaban a las 24 h en forma de edematización de la mucosa e infiltrado leucocitario, que se vio sustituido con posterioridad por una infiltración linfocitaria y una desestructuración progresiva de las estructuras epiteliales, glandulares, musculares y esqueléticas, con destrucción completa de la arquitectura de la laringe trasplantada hacia el día 14 tras el trasplante, que queda sustituida por tejido de granulación. A partir de la experiencia ganada con centenares de trasplantes, el mismo grupo³⁰ llevó a cabo una redefinición del sistema de clasificación del rechazo a partir de una serie de criterios clínicos e histológicos. Se propusieron cinco niveles de tolerancia al trasplante, que se corresponderían con los cambios que presenta la laringe en función del tiempo transcurrido tras el trasplante. La tabla I muestra las características histológicas que definen los diferentes niveles de rechazo, de acuerdo con los resultados obtenidos por Lorenz et al³⁰.

Dada la naturaleza heterotópica de los trasplantes en el modelo definido por Strome et al³¹, el acceso a la laringe trasplantada es limitado y sólo se obtiene a partir de una nueva intervención quirúrgica. El trasplante laríngeo incluye el trasplante de la glándula tiroidea y paratiroides, por lo que el grupo de Cleveland llevó a cabo un estudio para evaluar la paratirina (PTH) como un marcador biológico del rechazo³¹. Se llevaron a cabo alotrasplantes en ratas sometidas previamente a una paratiroidectomía, y se observó que a las 24 h del trasplante la concentración de PTH se había normalizado y disminuía de forma progresiva a partir

Tabla I. Características histológicas que definen el rechazo tras el trasplante alógeno de la laringe³⁰

	Normal (24 h)	Mínimo (3 días)	Moderado precoz (5-7 días)	Moderado tardío (9-12 días)	Severo (15-20 días)
Epitelio	Multicapa	Multicapa	Multicapa	Monocapa	Ausente
Músculo	Normal	Normal	> 50 %	Ausente	Ausente
Glándulas salivales menores	Dilatadas	Dilatadas	Atrofiadas	Ausentes	Ausentes
Infiltración linfocitaria	Menor	Moderada	Extensa	Menor	Menor
Glándula tiroidea	Normal	> 50 %	< 50 %	Ausente	Ausente
Pericondrio (celularidad)	Normal	Normal	Normal	> 50 %	< 50 %
Cartilago (celularidad)	Normal	Normal	Normal	Normal	Disminuida

de ese momento a medida que el trasplante era rechazado. Pudo comprobarse que los cambios histológicos en las glándulas paratiroides seguían de forma paralela a los cambios histológicos de rechazo en otras áreas de la laringe. De acuerdo con los autores, la determinación de PTH sería un marcador biológico con capacidad de predecir el rechazo agudo del trasplante laríngeo.

PRIMER OBSTÁCULO: INMUNOSUPRESIÓN

El primer problema real al que se enfrenta el trasplante laríngeo es el relacionado con la tolerancia inmunológica y la medicación necesaria para evitar el rechazo. El elemento clave para que el trasplante de la laringe pueda plantearse como una alternativa terapéutica factible es la posibilidad de obtener la tolerancia al órgano trasplantado sin una comorbilidad importante. Por desgracia, la totalidad de los fármacos utilizados para evitar el rechazo tienen efectos adversos, lo que limita la implementación de los trasplantes de órganos considerados no vitales como parte de la práctica clínica habitual.

La investigación en este campo se ha beneficiado tanto de la información obtenida en el trasplante de otros órganos como del desarrollo de líneas de estudio específicas aplicadas al trasplante laríngeo.

Desde un punto de vista cronológico, Strome et al³² fueron los primeros autores que investigaron la respuesta al tratamiento inmunosupresor, evaluando la capacidad de la ciclosporina —un fármaco con capacidad de inhibir de forma selectiva la producción de interleucina (IL) 2 por los linfocitos— de prevenir el rechazo del alotrasplante de la laringe en un modelo murino. De acuerdo con esos autores³², es necesaria una dosis diaria de ciclosporina > 7,5 mg/kg, y en todo caso la concentración plasmática de ciclosporina no debería caer por debajo de los 250 ng/ml³³ para poder prevenir el rechazo agudo. El mismo grupo pudo constatar que la adición de esteroides al régimen inmunosupresor posibilitaba la reducción de la dosis de ciclosporina a 2 mg/kg, con la consiguiente disminución de efectos secundarios³⁴.

Con posterioridad se han venido ensayando otros fármacos inmunosupresores administrados de forma aislada o en combinación. Nelson et al³⁵, del grupo de Cleveland, evaluaron la actividad del tacrolimus, un fármaco con un mecanismo de acción similar al de la ciclosporina. El tacrolimus se administró de forma aislada o combinado con micofenolato mofetilo, un inhibidor de la síntesis de las purinas, una vía que es utilizada de forma selectiva durante la activación de los linfocitos. De acuerdo con sus resultados, existía una relación entre la dosis de tacrolimus y la tolerancia al trasplante. Además, la adición del micofenolato mofetilo también aumentaba la tolerancia de forma dependiente de la dosis, permitiendo dosis menores de tacrolimus. Dado que los mecanismos de acción, los perfiles de toxicidad y los efectos secundarios de los dos fármacos son diferentes, los autores consideran que una pauta de inmunosupresión basada en una combinación de ambos podría ser una alternativa válida en el tratamiento.

De manera paralela, ese mismo grupo de investigadores ha estudiado una estrategia alternativa de inmunosupresión en un grupo de 10 trasplantes alogénicos³⁶. Esta estrategia consistía en la administración de una combinación de tacrolimus y un anticuerpo monoclonal con capacidad de bloquear el receptor $\alpha\beta$ de los linfocitos T, lo que limita la presencia de linfocitos T alorreactivos en el receptor. De acuerdo con los resultados obtenidos, la administración conjunta de ambos fármacos iniciada unas horas antes del trasplante y mantenida tan sólo durante 5 días consiguió la tolerancia con unos niveles histológicos de rechazo aceptables en 8 de los alotrasplantes a los 100 días de efectuado el procedimiento. Un estudio de citometría de flujo en sangre periférica permitió constatar que la tolerancia del injerto no era consecuencia de un estado de inmunosupresión sistémica. Si bien se produjo una depleción superior al 90% de los linfocitos T- $\alpha\beta$ a los 7 días de efectuado el trasplante, en 2 meses se habían recuperado los valores habituales. Por otra parte, la realización de un aloinjerto cutáneo a los 100 días de realizado el trasplante indujo rechazo, lo que indica la ausencia de un estado de tolerancia inmunológica sistémica. Una vez transcurrido este período de 100 días, se producía una recuperación de la actividad inmunitaria contra el órgano trasplantado, con el consiguiente rechazo. Para explorar la posibilidad de inducir de nuevo un estado de inmunosupresión con pulsos de tratamiento, los autores diseñaron un estudio de características similares a las del anterior, pero con la repetición del pulso de tratamiento inmunosupresor a los 90 días de efectuado el trasplante³⁷. Los animales recibieron un tratamiento de 7 días de duración con everolimus, un análogo de la rapamicina que actúa interfiriendo la transducción de la señal intracelular causada por la unión de la IL-2 a su receptor, junto con un anticuerpo monoclonal con capacidad de bloquear el receptor $\alpha\beta$ de los linfocitos T. A los 90 días los animales recibieron un nuevo pulso del mismo tratamiento durante un período de 5 días. Dos grupos experimentales siguieron con dos dosis fijas diarias de everolimus, y un grupo sin ningún tipo de tratamiento ulterior. Los resultados a los 6 meses de efectuado el trasplante mostraron una ausencia de rechazo agudo para los tres grupos, con unas puntuaciones en la escala de rechazo histológico menores para los animales que habían continuado con el everolimus tras el segundo pulso de inmunosupresión. La trascendencia del estudio reside en haber constatado que el uso de pulsos limitados de inmunosupresión consiguieron mantener la viabilidad de los trasplantes durante largos períodos. La ventaja de este tipo de pauta reside en que es poco probable que cortos pulsos de tratamiento causen los efectos secundarios habituales asociados al uso crónico de inmunosupresores.

Otra aproximación estudiada en la inducción de tolerancia ha consistido en evaluar el efecto de la irradiación de la laringe del donante. En un primer estudio en ratas, Barthel et al³⁸ encontraron que la administración *in vitro* de una dosis única de 7,34 Gy a la laringe donante antes del trasplante conseguía disminuir la dosis mínima de ciclosporina requerida para evitar el rechazo. Sin embargo, los resultados de un estudio más extenso llevado a cabo por Lorenz et al³⁴ mostraron que la radioterapia sobre la laringe do-

nante no mejoraba los resultados de tolerancia cuando el régimen de inmunosupresión incluía ciclosporina y corticoides, lo que indicaría que el efecto de la radioterapia no se suma al conseguido con los corticoides.

En un estudio experimental realizado en un total de 289 ratas trasplantadas, Akst et al³⁹ valoraron la influencia de factores con capacidad de inducir tolerancia inmunológica. Ni la radioterapia ni la transfusión al receptor de linfocitos obtenidos del bazo del donante 1 h antes del trasplante consiguieron mejorar los niveles de rechazo de la laringe trasplantada. La única variable que influyó de forma significativa en la tolerancia fue la dosis de ciclosporina, influencia que se mantuvo en el estudio multivariable.

REINERVAÇÃO SENSORIAL Y MOTRIZ

El otro punto fundamental para poder considerar el trasplante laríngeo como una terapia válida es la posibilidad de obtener un órgano con una capacidad funcional que permita una mejora en la calidad de vida del paciente. La obtención de esta restitución funcional depende en gran medida de que se consiga una reinervación del órgano trasplantado tanto sensorial como motriz.

En caso de llevar a cabo un trasplante de la laringe, la obtención de una sensibilidad adecuada del órgano trasplantado es un objetivo de trascendencia igual o incluso superior a la de la restitución de la capacidad motriz. Sin embargo, la mayoría de los estudios clínicos y experimentales de reinervación se han centrado en la recuperación de la movilidad de la laringe, y son escasos los trabajos que evalúan la posibilidad de obtener la recuperación de la sensibilidad.

Blumin et al⁴⁰ llevaron a cabo un estudio experimental de reinervación de la rama interna del nervio laríngeo superior en perros. Comprobaron que la sección y la anastomosis bilateral del laríngeo superior conseguían una recuperación sensorial a los 6 meses, pero sin una restitución completa del reflejo de laringospasmo, lo que supone que la reinervación sensorial en este plazo no es completa o se produce de forma desorganizada.

Por su parte, Bouchetembé et al⁴¹ efectuaron un estudio experimental en conejos consistente en la sección bilateral de la rama interna del nervio laríngeo superior y su reanastomosis al laríngeo superior o a nervios sensitivos de la región como el lingual, el glossofaríngeo o el auricular mayor. A los 9 meses se evaluó el resultado a partir de una valoración de la sensibilidad supraglótica y la reinstauración del reflejo laríngeo. Cuando no hubo problemas con la anastomosis, se produjo una reinervación sensitiva funcional tanto en los casos en los que se llevó a cabo con el nervio laríngeo superior como cuando se utilizaron los otros nervios sensitivos, lo que pone en evidencia que es posible la recuperación de la sensibilidad laríngea a partir de nervios extralaríngeos. Este hallazgo confirma los resultados obtenidos por Aviv et al⁴² en 2 pacientes con antecedentes de accidente vascular cerebral que presentaban un déficit bilateral de sensibilidad laríngea. La anastomosis entre el nervio laríngeo superior y el nervio auricular mayor consi-

guió una restauración de la sensación supraglótica y una restitución de un reflejo laríngeo eficiente al año de la anastomosis en ambos pacientes.

No existe información del rendimiento de la reanastomosis del nervio laríngeo superior en humanos. En el caso del paciente de Cleveland, a los 6 meses tenía una recuperación de la sensibilidad en la supraglótis y ambas cuerdas vocales, de manera que un estímulo con un fibroscopio desencadenaba el reflejo tusígeno⁴³. El estímulo a través del traqueostoma mostraba sensibilidad en la parte derecha de la subglótis y la tráquea trasplantada, pero no en la parte izquierda. Cabe recordar que, al no encontrarse el recurrente izquierdo del receptor, no pudo procederse a su anastomosis con el recurrente de la laringe donante.

En relación con la movilidad de la laringe, el objetivo es conseguir una técnica de reinervación que permita reasumir los movimientos de abducción y aducción glótica, lo que junto con una restauración de la sensibilidad permitiría la obtención de una laringe funcionante. Existen evidencias clínicas y experimentales de que el intento de reinervación a partir de la anastomosis directa del tronco del nervio recurrente no ofrece resultados satisfactorios debido a la aparición de sincinesias y la reducción en el número de unidades motrices por problemas de progresión axonal a través de la sutura. Se han propuesto diferentes técnicas para conseguir una reinervación selectiva de los grupos musculares abductores y aductores de la laringe, utilizando para ello la anastomosis con diferentes ramas nerviosas, como el nervio frénico⁴⁴, el nervio hipogloso⁴⁵ o el asa del hipogloso⁴⁶ y procedimientos que utilizan pedículos neuromusculares⁴⁷. En un estudio experimental llevado a cabo en gatos en que se exploraban diferentes técnicas de reinervación laríngea, los resultados obtenidos por Van Lith-Bijl et al⁴⁸ mostraron que la reinervación selectiva de los grupos musculares abductores y aductores mediante la transferencia nerviosa del nervio frénico y el asa del hipogloso consiguió una restauración efectiva de la movilidad glótica, con unos resultados superiores a los obtenidos a partir de una reanastomosis directa del nervio recurrente.

Además, existen estudios experimentales que evalúan la actividad de sustancias con capacidad neurotrófica. De acuerdo con Motoyoshi et al⁴⁹, la adición local de un factor de crecimiento fibroblástico tras sección y anastomosis del nervio recurrente facilitó la regeneración del nervio, atenuó la atrofia muscular y mejoró la restauración de la función laríngea.

Finalmente, se ha descrito la posibilidad, en pacientes con parálisis laríngea bilateral, de llevar a cabo la reanimación de la laringe a partir de la estimulación eléctrica del músculo cricoaritenoides posterior mediante un estimulador laríngeo implantable⁵⁰, lo que puede ser una alternativa que considerar en el caso del trasplante laríngeo.

Si el trasplante de la laringe se llevara a cabo de forma diferida en un paciente sometido previamente a una laringectomía total, el estado de las ramas nerviosas del receptor tras un período de inactividad y su capacidad para restaurar la actividad fisiológica sensitiva y motriz de la laringe trasplantada deben ser cuestiones que considerar. En un intento de evaluar el mejor método para preservar

las ramas nerviosas tras una laringectomía total en espera de un trasplante, Peterson et al⁵¹ llevaron a cabo un estudio en perros consistente en seccionar las ramas del nervio recurrente y preservarlas anastomosándolas a ramas del asa cervical o incluyéndolas en un pedículo neuromuscular del músculo cricoaritenideo posterior, que se incluía a su vez en la musculatura infrahioidea. A los 6 meses, los autores restauraban la continuidad de las ramas del nervio recurrente o las transferían a los elementos musculares correspondientes. Finalmente se evaluaba la capacidad de reinervación 1 año después de realizada la reanastomosis a partir de estudios electromiográficos, de tensiometría y de análisis de la movilidad laríngea. Los resultados de ese estudio demostraron la posibilidad de obtener una reinervación laríngea mediante ambas técnicas de preservación de las ramas del nervio recurrente, con una recuperación del 75% del movimiento de excursión laríngea cuando las ramas se preservaron al anastomosarlas al asa cervical, y un 61% cuando se preservaron incluyéndolas en el pedículo neuromuscular.

Una de las limitaciones de los estudios preclínicos reside en el hecho de que los patrones de distribución de las ramas terminales del nervio recurrente difieren en función de la especie estudiada, lo que hace que en ocasiones no sean extrapolables los resultados obtenidos a partir de un modelo experimental determinado. Así, en perros⁵² y cerdos⁵³, se ha descrito que la inervación del músculo cricoaritenideo posterior, el único músculo abductor, depende de una rama colateral única, lo que facilita las técnicas de reinervación selectiva. En la especie humana los resultados de los estudios anatómicos son contradictorios. Algunos autores encuentran que, en la mayoría de las ocasiones, la inervación del cricoaritenideo posterior depende de una rama única o que, en caso de existir varias ramas, una es dominante, contando con calibre y longitud suficientes para llevar a cabo intentos de anastomosis selectiva⁵⁴. Por el contrario, en un estudio anatómico llevado a cabo por nosotros, pudimos constatar una mayor complejidad en el patrón de inervación del cricoaritenideo posterior, y la mayoría de los músculos recibían 2, 3 o 4 ramas nerviosas colaterales del nervio recurrente, lo que haría más compleja la consecución de una reinervación selectiva⁵⁵.

Además de beneficiarse de los conocimientos obtenidos de los estudios de reinervación tras parálisis laríngea, existen trabajos experimentales que evalúan de forma específica este aspecto en casos de trasplante. Berke et al¹⁵ llevaron a cabo un estudio de trasplante laríngeo en modelo canino procediendo a un intento de reinervación selectiva a partir de la sutura terminoterminal de la rama anterior del nervio recurrente del receptor a la correspondiente de la laringe trasplantada (rama aductora) e implantación de un pedículo neuromuscular del músculo cricoaritenideo posterior del receptor implantado en el músculo correspondiente de la laringe trasplantada. Los resultados a los 2 meses de realizado el procedimiento permitieron constatar la presencia de potenciales polifásicos de reinervación en la musculatura laríngea, así como movimientos limitados de abducción y aducción.

En el caso del paciente de Cleveland, si bien no se consiguió la movilización de las cuerdas vocales, que permanecieron

en la línea media, la realización de un estudio electromiográfico a los 4 años del trasplante demostró signos de reinervación de los músculos tiroaritenideo y cricotiroido de forma bilateral, con un patrón de reclutamiento que disminuía levemente con los intentos de vocalización en el lado izquierdo y moderadamente en el derecho⁵⁷.

LA APLICACIÓN CLÍNICA: PACIENTES CANDIDATOS A UN TRASPLANTE LARÍNCEO

Un último punto que considerar son las indicaciones del trasplante de un órgano no vital como es la laringe, teniendo en cuenta los riesgos que comporta este procedimiento. Un grupo de indicaciones estaría constituido por pacientes con un buen estado general pero con antecedente de lesiones traumáticas o estenóticas severas que causen una pérdida de función de la laringe, tal como sucedía con los pacientes trasplantados en Cleveland o Medellín. Si bien se trataría de la indicación ideal, está claro que este perfil representa un porcentaje mínimo de los pacientes potenciales candidatos a un trasplante laríngeo.

Sin duda, el mayor porcentaje de pacientes que podrían beneficiarse de este procedimiento son los tributarios de una laringectomía total o que han sido sometidos a dicho procedimiento por un tumor de la laringe. Si bien a priori parece contraindicada la realización de trasplantes en pacientes tumorales, existen antecedentes, como es el caso de trasplante hepático en pacientes afectados de hepatocarcinoma, con unos resultados oncológicos aceptables⁵⁶.

Es posible que el tratamiento inmunosupresor favorezca una recidiva tumoral y, en consecuencia, comprometa el pronóstico del paciente. Este riesgo justificaría evitar el trasplante de forma inmediata a la realización de la laringectomía total, que habría que diferir al menos 2 años, una vez superado el intervalo de mayor riesgo de aparición de una recidiva.

Por otra parte, se acepta que un paciente sometido a un trasplante alogénico en tratamiento inmunosupresor tiene un riesgo de aparición de un tumor maligno 3-5 veces el de la población general. Los tumores de mayor incidencia en los pacientes trasplantados son los carcinomas cutáneos, los linfomas y los sarcomas de Kaposi. Excluyendo los carcinomas de piel y labios, los carcinomas escamosos de cabeza y cuello representan un 4% de los tumores malignos que aparecen en pacientes trasplantados⁵⁷. Además, los carcinomas de cabeza y cuello en pacientes trasplantados se comportan más agresivamente y tienen peor pronóstico que los tumores equivalentes en pacientes no trasplantados^{57,58}.

Debe tenerse en cuenta que los pacientes que han sido diagnosticados y tratados de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello están en mayor riesgo de una segunda neoplasia, preferentemente un carcinoma de las vías aerodigestivas, en localizaciones relacionadas con los carcinógenos causales de la aparición del tumor índice en cabeza y cuello, como el tabaco y el alcohol⁵⁹. Es muy posible que en estos pacientes un tratamiento inmunosupresor crónico incremente aún más el riesgo de una segunda neoplasia.

Existen evidencias indirectas de la sinergia entre el tratamiento inmunosupresor y el antecedente de exposición a tabaco y alcohol en relación con la aparición de neoplasias en cabeza y cuello. En el trasplante de hígado, la incidencia de carcinomas de cabeza y cuello fue significativamente superior en los pacientes trasplantados a consecuencia de una cirrosis alcohólica que contaban con el antecedente de consumos excesivos de alcohol y habitualmente de tabaco que entre los pacientes con cirrosis no alcohólica⁶¹.

Los mecanismos moleculares a partir de los cuales la inmunosupresión es capaz de inducir la aparición de tumores y empeora su pronóstico son complejos y no del todo bien entendidos. En un trabajo reciente con un modelo de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, Tiu et al⁶² han descrito que la ciclosporina, además de inducir inmunosupresión, actuaría de diversas maneras en el proceso de carcinogénesis y es capaz de inducir la aparición de estos tumores.

En un estudio experimental, Khariwala et al⁶² evaluaron la capacidad del everolimus, un fármaco inmunosupresor utilizado en el trasplante cardíaco y renal, para inhibir el crecimiento tumoral en ratones inoculados con células de carcinoma escamoso. En los animales tratados con everolimus se produjo una disminución significativa del crecimiento tumoral ($p = 0,002$) y el número de metástasis ($p < 0,0001$) respecto a los tratados con ciclosporina o los no tratados. De acuerdo con los autores, la capacidad del everolimus como antineoplásico podría justificar su inclusión como fármaco inmunosupresor ante el antecedente de un tumor maligno, tal como sucede en la mayor parte de los pacientes potenciales candidatos al trasplante de la laringe, con lo que se podría ampliar las indicaciones de este procedimiento.

Otro punto que considerar es el riesgo que un paciente con una laringe no funcionante, laringectomizado o candidato a una laringectomía total estaría dispuesto a asumir para llevar a cabo un procedimiento como el trasplante de la laringe, que no es imprescindible para la vida. Existen estudios que muestran que, en la situación hipotética de enfrentarse a una laringectomía total, algunos pacientes preferirían arriesgar entre un 15 y un 30% de sus expectativas vitales con el fin de preservar la laringe⁶³.

En un trabajo reciente, Reynolds et al⁶⁴ evaluaron la aceptación de riesgos en relación con la realización de diferentes tipos de trasplante, incluido el trasplante laríngeo, en tres poblaciones: sujetos sanos, pacientes trasplantados renales y pacientes laringectomizados. Los resultados del estudio mostraron que la asunción de riesgos se relacionaba en gran medida con el órgano trasplantado, aceptándose más riesgo para el trasplante de riñón, ambas manos o la cara que para el trasplante de la laringe. Por otra parte, hubo diferencias en el grado de aceptación del trasplante de la laringe en función del grupo estudiado. El grupo de pacientes trasplantados renales era el más proclive a aceptar los hipotéticos riesgos que comportaría la realización de un trasplante laríngeo, en tanto que los pacientes laringectomizados fueron los más reticentes a este procedimiento.

Finalmente, un elemento que tener en cuenta es que haya un órgano donante apropiado para la realización del

trasplante. Tintinago et al⁶⁵ han enumerado los requisitos que debe cumplir el donante para considerar la idoneidad del trasplante: tratarse de un sujeto no fumador, del mismo sexo del receptor, menor de 60 años, dentro del 20% del peso y la talla del receptor, que no haya sufrido una intubación de más de 48 h, que no tenga lesiones estructurales visibles en la laringoscopia directa, tenga compatibilidad de grupo sanguíneo ABO y no tenga antecedentes de enfermedades infecciosas virales o crónicas.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

De la presente revisión, queda claro que se ha avanzado notablemente en el conocimiento de las bases clínicas que deben facilitar la realización del trasplante de la laringe en un futuro más o menos próximo. De todas formas, pensamos que todavía es necesario un extenso trabajo preclínico antes de poder llegar a que el trasplante de la laringe sea un procedimiento validado en el tratamiento de nuestros pacientes.

Desde un punto de vista teórico, consideramos que los ejes de investigación deberían centrarse en: *a)* el desarrollo de un modelo experimental que permita evaluar la posibilidad de llevar a cabo trasplantes ortotópicos tras laringectomía; *b)* validar el método de reinervación sensitiva y motriz que obtenga el mejor rendimiento en este tipo de situaciones, y *c)* optimizar las pautas de tratamiento inmunosupresor, considerando además que la mayoría de los pacientes potenciales candidatos a un trasplante laríngeo cuentan con un antecedente oncológico inmediato.

Finalmente, debería debatirse la conveniencia ética y las indicaciones del trasplante, de nuevo teniendo en cuenta que la gran mayoría de los pacientes potenciales candidatos son aquellos cuya pérdida de la función laríngea es por un tumor maligno.

Anticipando la posibilidad de que en unos años sea factible efectuar trasplantes laríngeos, sería conveniente que desde la Sociedad Española de Otorrinolaringología se elaborase un protocolo de actuación con la finalidad de facilitar su práctica. Una propuesta consistiría en identificar y dejar marcados con clips metálicos los segmentos proximales de los nervios laríngeos superiores y recurrentes, para facilitar hallarlos después, así como conservar el cuerpo del hueso hioides en las ocasiones en que su preservación no suponga un incremento del riesgo oncológico, para facilitar un punto al que poder anclar un posible órgano trasplantado.

CONCLUSIONES

En una época en que los medios de comunicación muestran la posibilidad de llevar a cabo trasplantes no vitales como los de cara o extremidades, no es excepcional que nuestros pacientes soliciten información acerca del trasplante de laringe. Tal como queda de manifiesto al revisar la experiencia adquirida con el paciente de Cleveland, el trasplante laríngeo es una posibilidad real de tratamiento. Sin embargo, los riesgos que hay que asumir, especialmen-

te en pacientes oncológicos, condicionan que por el momento se trate de un procedimiento en fase de desarrollo. Los avances experimentados en los últimos años en el conocimiento de las características inmunológicas de la laringe, su neuroanatomía, la posibilidad de reinervación sensitiva y motriz y, sobre todo, el campo del tratamiento inmunosupresor hacen previsible que a medio plazo la posibilidad de ofrecer un trasplante de la laringe a un paciente laringectomizado o candidato a laringectomía deje de ser una utopía y pueda convertirse en una realidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Genden EM, Urken ML. Laryngeal and tracheal transplantation: Ethical limitations. *Mt Sinai J Med*. 2003;70:163-5.
- Kluyskens P, Ringoir S. Follow-up of a human larynx transplantation. *Laryngoscope*. 1970;80:1244-50.
- Birchall M. Human laryngeal allograft: shift of emphasis in transplantation. *Lancet*. 1995;351:539-40.
- Strome M, Stein J, Esclamado R, Hicks D, Lorenz RR, Braun W, et al. Laryngeal transplantation and 40-months follow-up. *N Engl J Med*. 2001;344:1676-9.
- Birchall MA, Lorenz RR, Berke GS, Genden EM, Haughey BH, Siemionow M, et al. Laryngeal transplantation in 2005: A review. *Am J Transplantation*. 2006;6:20-6.
- Medellín, pionera en trasplantes. Trasplante de laringe. Disponible en: <http://altair.udesa.edu.co/trasplantes/trasplantelaringe.htm>
- Work WP, Boles R. Larynx: replantation in the dog. *Arch Otolaryngol*. 1965;82:401-2.
- Boles R. Surgical replantation of the larynx in dogs: a progress report. *Laryngoscope*. 1966;76:1057-67.
- Ogura JH, Kawasaki K, Takenouchi S. Replantation and transplantation of the canine larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1966;75:295-312.
- Silver CE, Lieber PS, Som ML. Autologous transplantation of the canine larynx. *Arch Otolaryngol*. 1967;86:95-102.
- Strome S, Sloman-Moll E, Samonte BR, Wu J, Strome M. Rat model for a vascularized laryngeal allograft. *Ann Rhinol Otol Laryngol*. 1992;101:950-3.
- Peng HW, Li H, Zeng ZY, Chen FJ. Establishment of a modified larynx transplantation model with inbred F344 rat. *Ai Zhong*. 2005;24:1412-5.
- Nakai K, Hosokawa K, Yano K, Sakai Y, Takagi S, Kubo T, et al. Rat model of laryngeal transplantation with normal circulation maintained by combination with the tongue. *Microsurgery*. 2003;23:135-40.
- Anthony JP, Allen DB, Trabulsi PP, Mahdavian M, Mathes SJ. Canine laryngeal transplantation: preliminary studies and a new heterotopic allotransplantation model. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1995;252:197-205.
- Berke GS, Ye M, Block RM, Sloan S, Secarz J. Orthotopic laryngeal transplantation: Is it time? *Laryngoscope*. 1993;103:857-64.
- Gorti GK, Birchall MA, Haverson K, Macchiarini P, Bailey M. A preclinical model for laryngeal transplantation: Anatomy and mucosal immunology of the porcine larynx. *Transplantation*. 1999;68:1638-42.
- Birchall MA, Bailey M, Barker EV, Rothkötter HJ, Otto K, Macchiarini P. Model for experimental revascularized laryngeal allotransplantation. *Br J Surg*. 2002;89:1470-5.
- Barker E, Macchiarini P, Murison P, Jones A, Haverson K, Bailey M, et al. An ex vivo model for reperfusion of laryngotracheal grafts. *Laryngoscope*. 2005;115:699-702.
- Kevoorkian KF, Secarz JA, Kim YM, Hong KH, Berke GS. Extended canine laryngeal preservation for transplantation. *Laryngoscope*. 1997;107:1623-6.
- Strome M, Wu J, Strome S, Brodsky G. A comparison of preservation techniques in a vascularized rat laryngeal transplantation model. *Laryngoscope*. 1994;104:666-8.
- Li H, Guo ZM, Peng HW, Chen FJ, Zeng ZY. In vitro preservation of laryngeal allograft for larynx transplantation. *Ai Zhong*. 2006;25:911-3.
- Anthony JP, Argenta P, Trabulsi PP, Lin RY, Mathes SJ. The arterial anatomy of larynx transplantation: Microsurgical revascularization of the larynx. *Clin Anat*. 1996;9:155-9.
- Rees LE, Ayoub O, Haverson K, Birchall MA, Bailey M. Differential major histocompatibility complex class II locus expression on human laryngeal epithelium. *Clin Exp Immunol*. 2003;134:497-502.
- Barker E, Haverson K, Stokes CR, Birchall M, Bailey M. The larynx as an immunological organ: immunological architecture in the pig as a large animal model. *Clin Exp Immunol*. 2005;143:6-14.
- Friedman AD, Dan O, Drazba JA, Lorenz RR, Strome M. Quantitative analysis of OX62-positive dendritic cell distribution in the rat laryngeal complex. *Ann Otol Laryngol*. 2007;116:449-56.
- Waddell TK, Goczyński RM, DeCampos KN, Patterson GA, Slutsky AS. Major histocompatibility complex expression and lung ischemia-reperfusion in rats. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:866-72.
- Barker E, Murison P, Macchiarini P, Jones A, Otto C, Rothkötter HJ, et al. Early immunological changes associated with laryngeal transplantation in a major histocompatibility complex-matched pig model. *Clin Exp Immunol*. 2006;146:503-8.
- Genden EM, Govindaraj S, Chavoki H, Cleven H, Federova E, Bromberg JS, et al. Reepithelialization of orthotopic tracheal allografts prevents rejection after withdrawal of immunosuppression. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:279-88.
- Strome S, Brodsky G, Darrell J, Wu J, Strome M. Histopathologic correlates of acute laryngeal allograft rejection in a rat model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101:156-60.
- Lorenz RR, Dan O, Fritz MA, Nelson M, Strome M. Rat laryngeal transplant model: technical advancements and a redefined rejection grading system. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111:1120-7.
- Nelson M, Dan O, Strome M. Evaluation of parathyroid hormone as a functional biological marker of rat laryngeal transplant rejection. *Laryngoscope*. 2003;113:1483-6.
- Strome M, Strome S, Darrell J, Wu J, Brodsky G. The effects of cyclosporine A on transplanted rat allografts. *Laryngoscope*. 1993;103:394-5.
- Haug M, Dan O, Wimberley S, Fritz M, Lorenz RR, Strome M. Cyclosporine dose, serum trough levels, and allograft preservation in a rat model of laryngeal transplantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:506-10.
- Lorenz RR, Dan O, Haug M, Strome M. Effects of adding steroids, in vitro irradiation, or both to cyclosporine immunosuppression in the murine laryngeal transplantation model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111:455-9.
- Nelson M, Fritz M, Dan O, Worley S, Strome M. Tacrolimus and mycophenolate mofetil provide effective immunosuppression in rat laryngeal transplantation. *Laryngoscope*. 2003;113:1308-13.
- Akst LM, Siemionow M, Dan O, Izycki D, Strome M. Induction of tolerance in a rat model of laryngeal transplantation. *Transplantation*. 2003;76:1763-70.
- Khariwala SS, Knott D, Dan O, Klimczak A, Siemionow M, Strome M. Pulsed immunosuppression with everolimus and anti- $\alpha\beta$ T-cell receptor: laryngeal allograft preservation at six months. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115:74-80.
- Barthel SW, Dan O, Myles J, Strome M. Effects of in vitro irradiation of donor larynges on cyclosporine requirements and rejection rates in rat laryngeal transplantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110:20-4.
- Akst LM, Dan O, Strome M. The effect of donor-specific transfusion upon rejection in a rat model of laryngeal transplantation. *Am J Otolaryngol*. 2006;27:13-7.
- Blumstein JH, Ye M, Berke GS, Blackwell KE. Recovery of laryngeal sensation after superior laryngeal nerve anastomosis. *Laryngoscope*. 1999;109:1637-41.
- Bouchetembé P, Marcolla A, Lacoume Y, Verin E, Dehesdin D, Marie JP. Laryngeal sensation recovery by reinnervation in rabbits. *Laryngoscope*. 2007;117:897-902.
- Aviv JE, Mohr JP, Blüetzer A, Thomson JE, Close LG. Restoration of laryngopharyngeal sensation by neural anastomosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123:154-60.
- Lorenz RR, Hicks DM, Shields RW, Fritz MA, Strome M. Laryngeal nerve function after total transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:1061-8.
- Van Lith-Bijl JT, Stoik RJ, Tonnaer JA, Groenhout C, Konings PN, Mahieu HF. Laryngeal abductor reinnervation with a phrenic nerve transfer after a 9-month delay. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:393-8.
- Paniello RC. Laryngeal reinnervation with the hypoglossal nerve: II. Clinical evaluation and early experience. *Laryngoscope*. 2000;110:739-48.
- Lee WT, Milstein C, Hicks D, Akst LM, Esclamado RM. Results of ansa to recurrent laryngeal nerve reinnervation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136:450-4.
- Tanaka S, Asato R, Hiratsuka Y. Nerve-muscle transplantation to the paraglottic space after resection of recurrent laryngeal nerve. *Laryngoscope*. 2004;114:1118-22.
- Van Lith-Bijl JT, Mahieu HF. Reinnervation aspects of laryngeal transplantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1998;255:515-20.
- Motoyoshi K, Hyodo M, Yamagata T, Gyo K. Restoring vocal fold movement after transection and immediate suturing of the recurrent laryngeal nerve with local application of basic fibroblast growth factor: an experimental study in the rat. *Laryngoscope*. 2004;114:1247-52.
- Zealear DL, Billante CR, Courvey MS, Netterville JL, Paniello RC, Sanders I, et al. Reanimation of the paralyzed human larynx with an implantable electrical stimulation device. *Laryngoscope*. 2003;113:1149-56.
- Peterson KL, Andrews RJ, Secarz JA, Kevoorkian K, Ye M, Blackwell KE, et al. Comparison of nerve banking techniques in delayed laryngeal reinnervation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108:689-94.
- Stavroulaki P, Birchall M. Comparative study of the laryngeal innervation in humans and animals employed in laryngeal transplantation research. *J Laryngol Otol*. 2001;115:257-66.
- Knight MJ, McDonald SE, Birchall MA. Intrinsic muscles and distribution of the recurrent laryngeal nerve in the pig larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:281-5.
- Damrose EJ, Huang RY, Ye M, Berke GS, Secarz JA. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve: implications for laryngeal reinnervation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:434-8.

55. Maranillo E, León X, Ibañez M, Orús C, Quer M, Sañudo JR. Variability of the nerve supply patterns of the human posterior cricoarytenoid muscle. *Laryngoscope*. 2003;113:602-6.
56. Shetty K, Timmins K, Brensinger C, Furth EF, Rattan S, Sun W, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transplant*. 2004;10:911-8.
57. Pollard JD, Hanasono MM, Mikulec AA, Le QT, Terris DJ. Head and neck cancer in cardiothoracic transplant recipients. *Laryngoscope*. 2000;110:1257-61.
58. Preciado DA, Matas A, Adams GL. Squamous cell carcinoma of the head and neck in solid organ transplant recipients. *Head Neck*. 2002;24:319-25.
59. León X, Quer M, Díez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J. Second neoplasms in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 1999;21:204-10.
60. Saigal S, Norris S, Muiosan I, Rela M, Heaton N, O'Grady J. Evidence of differential risk for post-transplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transplant*. 2002;8:482-7.
61. Tiu J, Li H, Rassekh C, Van der Sloot P, Kovach R, Zhang P. Molecular basis of posttransplant squamous cell carcinoma: The potential role of cyclosporine A in carcinogenesis. *Laryngoscope*. 2006;116:762-9.
62. Khariwala SS, Kjaergaard J, Lorenz R, Van Lente F, Shu S, Strome M. Everolimus (RAD) inhibits in vivo growth of murine squamous cell carcinoma (SCC VII). *Laryngoscope*. 2006;116:814-20.
63. McNeil BJ, Weichselbaum R, Pauker SG. Speech and survival. Tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1981;305:982-7.
64. Reynolds CC, Martinez SA, Furr A, Cunningham M, Bumpous JM, Lentsch EJ, et al. Risk acceptance in laryngeal transplantation. *Laryngoscope*. 2006;116:1770-5.
65. Tintinago L, White A, Lopez B, Casas C. Trasplante de laringe y tráquea superior como opción terapéutica en trauma laringotraqueal irreparable. *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello (Colombia)*. 2002;30 Supl 4: 102-9.