

Trasplante de útero

Uterus Transplant

Edel M. Sánchez Redonet^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0468-1555>

Denisse Sosa Cintras¹ <https://orcid.org/0000-0001-5045-8384>

Eliamne López Savón¹ <https://orcid.org/0000-0002-3677-1822>

Raimundo Capote Arce¹ <https://orcid.org/0000-0003-3289-7775>

Pedro Montes de Oca Santiago¹ <https://orcid.org/0000-0002-4900-2093>

Rodolfo Enríquez Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4021-3038>

¹Hospital Ginecobstétrico “Ramón González Coro”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: sedel832@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La infertilidad por factor uterino absoluto afecta aproximadamente una de cada 500 mujeres en edad fértil y era considerado como el único factor femenino no tratable. Las causas son la ausencia de útero –congénita o quirúrgica- o determinadas por alteraciones anatómica uterinas, que no permiten al útero llevar adelante una gestación. El trasplante de útero es un caso único en el que se conjugan aspectos de la reproducción asistida con aspectos del trasplante de órganos.

Objetivo: Describir los aspectos básicos de la investigación de trasplante uterino en humanos y las experiencias preliminares.

Métodos: Se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos bibliográficas nacionales e internacionales de la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed (PubMed/Medline, Lilacs, SciELO, BMC, Cumed). Para ello se utilizó el vocabulario estructurado y multilingüe DeCS. Los materiales seleccionados permitieron elaborar la evolución histórica de la temática, así como su comportamiento en diferentes etapas. Como resultado se obtuvieron 432 documentos de los cuales 57 se utilizaron para elaborar el artículo de revisión.

Conclusiones: Este tipo de trasplante es un campo aún en evolución pero que puede ser considerado una opción terapéutica para pacientes con infertilidad que deseen tener hijo y no tengan otra alternativa. Esta técnica es recomendada siempre y cuando se realice en centros donde exista experiencia en el tema y con el apego de estrictas normas éticas.

Palabras clave: trasplante de útero; histerectomía; embarazo; infertilidad femenina.

ABSTRACT

Introduction: Absolute uterine factor infertility affects approximately one in 500 childbearing-age women and it was considered the only untreatable female factor. The causes are the congenital or surgical absence of the uterus or determined by uterine anatomical alterations, which do not allow the uterus to carry out a pregnancy. Uterus transplantation is a unique case in which aspects of assisted reproduction are combined with aspects of organ transplantation.

Objective: To describe the basic aspects of uterine transplant research in humans and the preliminary experiences.

Methods: An extensive bibliographic search was carried out in different national and international bibliographic databases of Infomed Virtual Health Library (PubMed/Medline, Lilacs, SciELO, BMC, Cumed). To do so, the structured and multilingual DeCS vocabulary was used. The selected materials allowed elaborating the historical evolution of the theme, as well as its behavior in different stages.

As a result, 432 documents were obtained, 57 of them were used to prepare the review article.

Conclusions: This type of transplant is a field that is still evolving, but it can be considered a therapeutic option for patients with infertility who wish to have a child and have no other alternative. This technique is recommended as long as it is performed in centers where there is experience in the subject and with observance to strict ethical standards.

Keywords: uterus transplant; hysterectomy; pregnancy; feminine infertility.

Recibido: 05/08/2021

Aceptado: 20/12/2021

Introducción

Más de 150 mil mujeres en edad reproductiva en Europa, y aproximadamente 1,5 millones de mujeres en todo el mundo se ven afectadas por la infertilidad por factor uterino absoluto. Pueden clasificarse en causas congénitas o adquiridas. Dentro de estas la ausencia anatómica del útero después de la histerectomía o el síndrome de *Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser*, también pueden manifestarse como disfunciones uterinas causadas por radioterapia, leiomioma, síndrome de Asherman o malformaciones uterinas congénitas ocurridas como consecuencia de alteraciones durante la formación, de la vida fetal o en el desarrollo o fusión de los conductos de *Müller*. La adopción y la subrogación gestacional han sido durante mucho tiempo las únicas dos opciones disponibles para las mujeres con infertilidad por factor uterino absoluto, que desean perseguir la maternidad, e importantes implicaciones legales, éticas y sociales definen la viabilidad de una opción u otra.⁽¹⁾

El 5 de octubre de 2014, luego de 15 años de investigación, el equipo del Dr. *Brannström* reportó el éxito de un trasplante uterino de una paciente de 35 años que sufría de ausencia congénita del útero (síndrome de *Rokitansky*) y se sometió a un trasplante de útero en 2013 en el Hospital Universitario *Sahlgrenska*, Gotemburgo, Suecia. El útero fue donado por una mujer viva de 61 años. El tratamiento de fecundación in vitro de la receptora y su pareja se había realizado antes del trasplante, del que se mantuvieron en criopreservación 11 embriones.

La paciente ingresa con preclampsia a las 31 semanas completas y 5 días, y 16 h después se realiza una cesárea por anormalidad de la cardiotocografía. Nació un bebé varón con un peso normal al nacer para la edad gestacional (1775 g) y con puntajes APGAR 9, 9, 10.⁽²⁾

Más de 50 procedimientos de trasplante de útero humano se han realizado en Europa, Asia y América.⁽¹⁾

El trasplante de útero es un caso único en el que se conjugan aspectos de la reproducción asistida con aspectos del trasplante de órganos, por lo cual se requiere una mayor justificación ya que su objetivo es mejorar la calidad de vida y no “salvar una vida” como ocurre con los trasplantes de otros órganos vitales.⁽³⁾

El objetivo de la investigación fue describir los aspectos básicos de la investigación de trasplante uterino en humanos y las experiencias preliminares.

Métodos

Se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica en algunas de las diferentes bases de datos bibliográficas de la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed (PubMed/Medline, LilaCS, SciELO Regional, BMC: Reproductive Health y Cumed). Para ello se utilizó el vocabulario estructurado y multilingüe DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) de BIREME.

En la estrategia de búsqueda se utilizaron los descriptores: útero, útero/trasplante, histerectomía, embarazo y el operador booleano de unión Y (and), que permite combinar los términos.

Como criterios de inclusión se consideraron: artículos originales, cartas al editor y revisiones a texto completo tanto nacionales como extranjeras. Primero con un carácter general y después los limitamos a humana, femenino y con edad adulta entre 19 y 44 años.

Esto permitió ir de lo general a lo particular, hacer reflexiones y valoraciones críticas sobre los estudios encontrados, establecer criterios de selección que permitieron determinar cuáles artículos respondían a las necesidades informativas, eran relevantes al tema y podían ser incluidos en el trabajo. Estos materiales seleccionados permitieron elaborar la evolución histórica de la temática, así como su comportamiento en diferentes etapas.

Se obtuvieron como resultado un total de 432 documentos de los cuáles 57 se utilizaron para elaborar el artículo de revisión.

Análisis y síntesis de la información

Historia de trasplante de órganos genitales femeninos

El cirujano escocés Jhon Hunter es considerado el padre de la cirugía experimental. Este autor fue, posiblemente, el primero en distinguir claramente la probabilidad de éxito de los aloinjertos con respecto a los autoinjertos.⁽⁴⁾ La historia del trasplante de órganos genitales es tan antigua como la historia del trasplante de órganos no genitales, y los primeros trabajos publicados datan de la segunda mitad del siglo XIX.⁽⁵⁾

Trasplante genital en animales

El ovario fue el primer órgano genital trasplantado, fue Bert en 1863, el primero en realizar en ratas, tal intervención.⁽⁵⁾ Tres años más tarde, en 1866, Knauer realizó autotrasplantes de ovario en coneja. En uno de los cuatro casos estudiados el ovario funcionaba normalmente a los seis meses de la intervención. Posteriormente, diversos autores realizaron diversos intentos de trasplante ovárico experimental, aunque ninguno de ellos obtuvo éxitos funcionales bien documentados.⁽⁵⁾

En 1918 *Hesselberg* realizó los primeros intentos de homo y autotrasplante uterino, con lo que demostró que los homotrasplantes de este órgano eran destruidos de manera similar a como lo eran los de otros órganos.⁽⁶⁾

En 1927 *Bykow* autotrasplantó úteros en perras, la revascularización, no intentada por *Hesselberg*, se realizó con epiplón. *Bykow* comunicó casos de supervivencia del órgano trasplantado de hasta ocho meses.⁽⁷⁾

En 1962, *Butcher* practicó autotrasplantes de útero en cerdas, aunque comunicó una tasa de éxitos muy baja.⁽⁸⁾ *Zhordania*,⁽⁹⁾ y *Duby*⁽¹⁰⁾ en 1965 trabajaron con hámsteres, realizaron trasplantes de pequeños segmentos uterinos en el espesor del epiplón, y consiguieron la viabilidad de los mismos en todos los casos practicados.

Eraslan^(11,12) en 1966, llevó a cabo los primeros casos con vascularización directa, al realizar autotrasplante de útero en perras con el primer parto exitoso luego del trasplante. La anastomosis vascular se realizó a nivel de los vasos hipogástricos. *Truta*^(13,14,15) en el mismo año, publicó el primero de sus trabajos sobre autotrasplante uterino, aunque a diferencia del anterior autor, realizaba las anastomosis vasculares indistintamente sobre el paquete hipogástrico, o sobre el uterino. Ambos autores fueron los primeros en obtener resultados positivos en forma de gestaciones 16 % en los trabajos de *Eraslan*^(11,12) y 7 % en los de *Truta*.^(13,14,15,16)

Truta,^(13,14,15,16) y *Ravina*^(19,20) en 1968, realizaron autotrasplantes parciales de útero en perras, la revascularización se conseguía anastomosando los vasos hipogástricos o los uterinos, estos autores no consiguieron ningún embarazo. En 1969, *Schaffer* y *Hulka*⁽²¹⁾ realizaron la primera aproximación al estudio del rechazo en el trasplante de órganos genitales. Para ello trasplantaron tejido ovárico, no administraron fármacos inmunosupresores y, a pesar de ello, observaron viabilidad en el 50 % de los casos practicados. *Yonemoto*,⁽²²⁾ en 1969, realizó autotrasplantes del aparato genital en

bloque en perras, realizó las anastomosis vasculares a nivel de los vasos hipogástricos, pero no obtuvo gestaciones. En el mismo año, 1969, el autor argentino, *Blanco*⁽²³⁾ realizó autotrasplantes de trompa y ovario en perras, y obtuvo un 40 % de gestaciones. La corriente vascular fue restablecida mediante anastomosis de la arteria uterina.

En 1969 también se publicó el primer trabajo del grupo de *Paldi y Barzilai*, estos autores realizaron trasplantes de útero en perras, obteniendo un 3 % de gestaciones.^(24,25)

En 1970, *Bird* trasplantó fragmentos de útero en situación heterotópica, en ratas de diferentes edades con el objeto de averiguar si existían diferencias en su aceptación según la edad del donante o del receptor. No se encontraron diferencias en los resultados observados en las diferentes series.⁽²⁶⁾

Wingate en 1970 realizó trasplantes de útero y anejos en perras.⁽²⁷⁾ Este autor tiene el mérito de haber sido el primero en administrar fármacos inmunosupresores para evitar el rechazo del injerto. Con el objetivo de evitar las trombosis vasculares observadas por otros autores realizó las anastomosis vasculares a nivel de la arteria aorta y la vena cava, pese a todo ello, ninguno de los animales trasplantados por él quedó gestante.

También en 1970, *Mattingly*⁽²⁸⁾ realizó homotrasplantes de útero y anejos en perras y la corriente sanguínea se restableció mediante anastomosis del paquete arteriovenoso hipogástrico. Este autor obtuvo solo un 3,5 % de gestaciones, pero su trabajo fue el primero en que se valoró la viabilidad del órgano trasplantado mediante el estudio de la secreción hormonal del animal receptor, determinando los niveles urinarios de gonadotrofinas.

En 1970 *Scott*, uno de los autores que más ha trabajado sobre el tema del trasplante genital, publicó el primero de sus artículos,⁽²⁹⁾ donde presentó una técnica de trasplante uterino en que se restablecía la circulación mediante epiplón pediculado. En este mismo año, *Betteridge*⁽³⁰⁾ demostró la posibilidad de controlar el funcionamiento de los ovarios trasplantados mediante el estudio de la respuesta de los mismos (valoración del número de cuerpos lúteos formados) a la inyección de gonadotropina coriónica exógena para inducir la ovulación.

Todas estas investigaciones se vieron desmotivadas por la introducción de la fertilización *in vitro* por *Steptoe y Edwards* en 1978 y otras técnicas de reproducción asistida.⁽²⁹⁾

Trasplantes de útero en humanos⁽¹⁾

- Dresden Womens Clinic, Alemania 1931. Primer trasplante de útero de la historia. Donante desconocida, fallecida 3 meses luego de la cirugía, a causa de una infección.
- Arabia Saudita 2000. Paciente de 26 años, con APP de histerectomía obstétrica por una hemorragia postparto. Donante paciente viva de 46 años. Evolución desfavorable; el órgano tuvo que ser removido después de 99 días, debido a trombosis de la anastomosis y necrosis.
- Akdeniz Hospital Universitario, Turquía 2011. Paciente de 21 años, con síndrome de Rokitansky. Donante, por primera vez de paciente fallecida. El trasplante fue viable, la paciente se sometió a una transferencia embrionaria 18 meses después de la cirugía y presentó 2 embarazos con abortos espontáneos antes de las 6 semanas de gestación.
- Sahlgrenska Hospital Universitario, Suiza 2012. Primer ensayo clínico donde participaron 9 mujeres que recibieron úteros de donantes vivos. Dos de ellas, una de 32 años y la otra de 37 años que carecía de útero, una había sufrido de cáncer cervicouterino y la otra con síndrome de Rokitansky. Primeros trasplantes de madre a hija. Una de las pacientes tuvo un embarazo exitoso a término, con 2 recién nacidos por cesárea en septiembre de 2014. Primer nacimiento de útero trasplantado.
- Cleveland Clinic, Estados Unidos 2016. Paciente femenina de 26 años. Donante fallecida de 30 años, que murió súbitamente según la clínica. El trasplante fue fallido, debido a una infección por *Candida Albicans*, que causó daños en la arteria local, comprometió el flujo sanguíneo al útero y requirió de una extracción un mes después.
- Hospital Das, Sao Paulo, Brasil 2016. Paciente de 32 años con síndrome de Rokitansky. Donante fallecida, madre de 3 niños, fallecida por una hemorragia cerebral. Primer embarazo exitoso de donante fallecida. Recién nacida femenina en 2017.

- Baylor Univ. Medical Center, Dallas, EE.UU., 2017. Paciente femenina que nació sin útero. Mujer viva de 36 años, donante no directo. Primer nacimiento, resultado de un trasplante útero en los EE.UU.
- Belgrade Univ. Children´s Hospital, Serbia 2017. Paciente femenina de 38 años, que nació sin útero debido a malformación genética. Primer trasplante entre hermanas gemelas, favorable. La paciente dio a luz a finales de 2018 en Italia.
- Galaxy Care Hospital, Pune, India 2017. Paciente femenina de 26 años, que nació sin útero. Donante de 44 años. Cesárea exitosa en octubre de 2018.
- Bellevue Medical Center, Líbano 2018. Paciente femenina de 26 años, que sufría de infertilidad por factor uterino. Donante de 50 años. Primer trasplante realizado en el Medio Oriente. Aun no se han informado los resultados.

Desde 2014, el procedimiento revolucionario de alotrasplante de útero en humanos⁽³¹⁾ ha permitido la posibilidad de dar a luz a un hijo genéticamente relacionado a las mujeres que tienen infertilidad uterina absoluta.^(32,33,34)

Además, ha respaldado el concepto de cirugía reproductiva que se introdujo previamente con la estrategia de trasplante de tejido ovárico.^(32,33,34)

Puntos claves de la extracción y el trasplante de útero

Histerectomía

El procedimiento para la extracción del útero es similar a una histerectomía radical donde los vasos se ligan lo más lateralmente posible para asegurar pedículos vasculares largos para el trasplante. Hasta la fecha, la cirugía ha requerido de 10 a 13 h.^(32,37)

Pasos clave para extraer un útero de un donante vivo:

- Extracción de un colgajo peritoneal grande de peritoneo vesical que se utilizará más tarde para asegurar el injerto del útero en el receptor y cubrir la fosa vesicouterina abierta.
- Identificación de los uréteres distales a su paso sobre los vasos ilíacos, con el cuidado de evitar cualquier daño a la arteria uterina y venas uterinas que cruzan por encima y por debajo del uréter en el túnel ureteral. Todas las pequeñas ramas de los vasos uterinos en esta ubicación deben ligarse o suturarse para evitar fugas después de la perfusión del órgano en el receptor.

- Disección de las trompas de Falopio de su suministro vascular.
- Disección de la vena superior uterina u ovárica. La rama de la cornual uterina se disecciona y se lava con solución salina heparinizada. Esta rama se puede utilizar para la anastomosis terminolateral (durante la preparación en la mesa posterior) a la vena uterina o a un extremo en el segmento de la vena ilíaca interna para aumentar el flujo sanguíneo desde el útero después de la anastomosis. Algunos autores han sugerido usar solo las venas ováricas para proporcionar un flujo de salida venoso.^(38,39)
- Disección de la irrigación arterial al útero. La vasculatura arterial del útero es diseccionada proximalmente a la bifurcación entre la rama anterior principal de la arteria iliaca y la arteria glútea. El segmento arterial entre la bifurcación de la rama posterior de la arteria iliaca y el cuello uterino se mantiene en el injerto, mientras que todas las otras ramas: arteria iliolumbar, arteria sacra lateral, glútea superior e inferior, arteria pudenda, arteria rectal media, arteria vaginal, arteria obturatriz y arteria umbilical se ligan y permanecen en el donante.
- Disección de las venas uterinas. La disección de las venas comienza en la pared lateral pélvica, para identificar la vena ilíaca interna y se avanza hacia el útero. El objetivo de la disección venosa consiste en crear un conducto de salida a cada lado del útero. Los tamaños y las posiciones de las venas determinan si se elige la vena o si se usarán varias venas uterinas más pequeñas como venas drenaje. El pedículo vascular venoso debe contener en su extremo un segmento de la vena ilíaca interna, con el fin de obtener una vena con paredes bien definidas que hará la cirugía de anastomosis en el receptor más fácil. Si el flujo de salida a través de la(s) vena(s) uterina(s) en un lado se prevé que sea bajo debido al pequeño tamaño de los vasos, las ramas de las venas útero-ováricas se diseccionan y luego se anastomosan al segmento venoso iliaco para aumentar el drenaje venoso.
- Disección del espacio rectovaginal. Se abre el espacio rectovaginal y los ligamentos uterosacros se dividen, preferiblemente de 10 a 15 mm desde el cuello uterino, para facilitar la posterior fijación uterina en la receptora. La extensa disección de la vagina aumenta su movilidad, lo que permite que se mueva hacia atrás, hacia el borde proximal de los ligamentos uterosacros (que permanecen en el donante) para realizar una colpoplastia McCall. Por lo tanto, el vértice vaginal

posterior se estira hasta el soporte de las estructuras uterosacros, colocado en una posición normal.

- Disección del suministro vascular vaginal. Las arterias y venas vaginales que están firmemente unidas a las porciones laterales de la vagina superior. La vagina es entonces seccionada y se deja un borde vaginal de 15 a 20 mm en el lado uterino.

Extracción del útero

Una vez completadas las disecciones, el útero solo se une mediante los pedículos vasculares arteriales y venosos bilaterales. Luego se colocan pinzas vasculares, primero en las arterias ilíacas internas justo distal a la ramificación de las arterias glúteas, y en las venas ilíacas internas para obtener segmentos de esta en cada lado. Los vasos se dividen distalmente a las pinzas, y el útero se lleva rápidamente a la mesa posterior, donde se enfría lavando la solución de conservación fría a través de las arterias. Cualquier fuga vascular se repara en la mesa posterior y se realizan reconstrucciones, como la anastomosis de la vena uterina superior. La cirugía de la donante se completa con el cierre de los pedículos vasculares abiertos y la vagina bóveda.

Trasplante de útero

Procedimiento

La cirugía en el receptor del órgano no se inicia hasta aproximadamente 30 minutos antes de la hora prevista para la extracción del órgano del donante. Los autores retrasaron la cirugía del receptor hasta que el órgano del injerto se retiró del donante y estaba claramente bien perfundido con solución conservante. Es importante destacar que la receptora recibe su primera dosis de medicación inmunosupresora al inicio de la cirugía.

Los siguientes pasos son determinados por la anatomía pélvica de la mujer receptora.

Las arterias y venas ilíacas externas se disecan y limpian a una distancia de aproximadamente de 3 - 4 cm para dejar espacio para una anastomosis posterior. Los autores colocan suturas de fijación no reabsorbibles 1-0 bilateralmente en los ligamentos uterosacros, los ligamentos, y en el tejido que será lateral al cuello uterino.

Luego, el útero se coloca dentro de la pelvis, se realiza la cirugía de anastomosis, en cada lado. Se une primero la vena y luego la arteria. Cada anastomosis requiere aproximadamente de 15 a 30 minutos. Una vez que se han completado las anastomosis, se retiran las pinzas vasculares y se reparan las fugas anastomóticas. Posteriormente se

abre la vagina de la receptora con una incisión vertical para evitar lesiones en los uréteres. La longitud de la incisión vertical se extiende para corresponder con el diámetro del anillo vaginal del injerto. El útero injertado se anastomosa a la cúpula vaginal abierta con una sutura continua absorbible y bilateralmente se fijan los ligamentos sacrouterinos, ligamentos redondos y tejidos paracervicales. Como último punto de fijación, el peritoneo de la vejiga se sutura en la parte superior del fondo de la vejiga.^(33,34,34,36)

Complicaciones

La cirugía en las receptoras y donantes se complica principalmente por alteraciones vasculares e infecciones uterinas con un impacto negativo en la supervivencia y el mantenimiento del injerto.^(31,32,33,34) El mayor riesgo intraoperatorio para la receptora del útero es la anastomosis, las fugas suelen ser inmediatamente visibles y se reparan con sutura de polipropileno. Antes del cierre, los autores colocan un drenaje pasivo en la pelvis, posterior al útero, para ayudar a identificar el sangrado intrabdominal durante el postoperatorio inmediato. En el ensayo sueco, de nueve trasplantes de útero, una mujer desarrolló un hematoma retroperitoneal y requirió una transfusión de sangre.^(37,38,39)

Una complicación que es exclusiva del receptor del injerto es la trombosis de cualquier anastomosis de vasos uterinos. Los autores evaluaron el flujo de la arteria uterina intraoperatoriamente, todos los días durante la primera semana postrasplante, y luego una vez a la semana hasta el final del primer mes. Si existe preocupación por la trombosis de los vasos, los autores sugieren repetir la laparotomía para evaluar la permeabilidad de los vasos sanguíneos y aclarar cualquier trombosis con posible reconstrucción de los vasos del injerto o sitios de anastomosis.^(40,41,42,43,44,45)

Rechazo

Aunque ya en el 2006 *El-Akouri* y otros⁽⁴⁴⁾ describieron el proceso de rechazo del injerto uterino trasplantado y demostraron la interacción entre las células del útero del donante y el sistema inmunológico del receptor, así como las diferentes respuestas inmunes que conducen al rechazo del injerto uterino.^(43,44,45,46,47,48,49,50,51) Cuando se detecta temprano, el rechazo de órganos a menudo se puede revertir con un aumento de la inmunosupresión de mantenimiento o con un ciclo corto de corticosteroides. Los autores plantean la necesidad de controlar a los receptores de trasplantes con biopsias cervicales para detectar el rechazo.^(33,41,42)

En 2013 comenzó en Suecia el primer ensayo clínico de trasplante uterino en humanos. El objetivo fue trasplantar diez mujeres con úteros de donantes vivas. Finalmente, nueve

pacientes fueron incluidas en el estudio. En resumen, siete trasplantes fueron exitosos, y hasta ahora han nacido ocho bebés sanos en seis mujeres. La séptima mujer ha tenido múltiples abortos espontáneos tempranos, pero ningún parto hasta ahora. Dos úteros fallaron poco después del trasplante por trombosis e infección, respectivamente. Se estableció un protocolo de programación de biopsias según el cual se realizaron biopsias semanales durante el primer mes y luego mensualmente hasta la gestación. Solamente se planificaron dos biopsias durante el embarazo, alrededor de las 20 semanas de gestación y 30, como medida de seguridad. Basados en la evaluación histológica y tras la reevaluación de todas las biopsias, después de 3 años del ensayo, se desarrolló un esquema de rechazo. En total, se tomaron 163 biopsias de los siete trasplantes funcionales durante los primeros 36 meses del ensayo de *Mölne* y otros, en 2017.⁽⁴⁸⁾ Trece biopsias (8 %) mostraron rechazo y otras 15 (9 %) se clasificaron como cambios limítrofes, mientras que 135 (83 %) fueron normales. Todas las biopsias de seguimiento después de episodios de rechazo mostraron normalización de los hallazgos después del tratamiento inicial, excepto en un paciente. Tuvo un período de 3 meses de repetición o episodios de rechazo en curso y finalmente un rechazo de grado 3, que se trató con globulina anti-timocitos. No hubo evidencia de rechazo humoral en ninguna de las biopsias, ya que todas fueron negativas. Los hallazgos muestran que los rechazos son relativamente infrecuentes en el trasplante de útero al utilizar un protocolo de inmunosupresión similar al de trasplante renal. Sin embargo, los hallazgos también demuestran que los rechazos son clínicamente silenciosos, lo que subraya la necesidad de un protocolo de biopsias.^(47,48,48,50,51,52)

Trombosis:

Se han descrito trombosis arteriales y venosas después de otros tipos de trasplante de órganos abdominales y también son un factor para el trasplante de útero.⁽⁴⁷⁾ Las técnicas de ultrasonido y de imágenes transversales son efectivas en la detección de coágulos en los vasos del injerto.⁽⁵¹⁾ Las posibles explicaciones incluyen trombosis, secundarias a un flujo sanguíneo arterial inicial bajo, problemas de flujo venoso o constricciones de las líneas de anastomosis.

Infección:

El útero trasplantado puede ser más susceptible a una infección intrauterina debido al estado inmunodeprimido del receptor. Para prevenir infecciones, los pacientes reciben

4 g de piperacilina / tazobactam antes de la operación y tres veces al día durante tres días. En el ensayo sueco de nueve mujeres sometidas a trasplante, un útero trasplantado requirió remoción en el día 105 postoperatorio debido a una infección persistente con *Enterococcus faecalis* que no respondió a la antibioticoterapia ni a la cirugía. El análisis histopatológico informó extensas áreas de necrosis e inflamación dominadas por neutrófilos, pero sin signos de rechazo.⁽⁵¹⁾

Extracción de injerto no planificada

La técnica quirúrgica para la extracción de injerto no planificada es relativamente sencilla cuando la cirugía ocurre dentro de las dos primeras semanas después del trasplante, porque aún no se han formado adherencias firmes y se puede recuperar fácilmente a través de la incisión de la línea media. El cese del flujo sanguíneo de las arterias uterinas se confirma con ecografía Doppler intraoperatoria⁽⁵¹⁾ y palpación manual de las arterias uterinas antes de que se inicie la histerectomía. Los puntos de fijación del útero y la línea de anastomosis vagina-vagina se identifican fácilmente. Estas líneas de sutura se abren primero para facilitar la disección de los vasos uterinos hasta los puntos de anastomosis en los vasos iliacos externos. Es importante eliminar la totalidad de los vasos injertados para evitar el debilitamiento, y posiblemente la ruptura en estos puntos. Cuando la inmunosupresión es suspendida podría producirse el rechazo de cualquier tejido extraño retenido.

Costos

No existen análisis de los costos involucrados en el trasplante de útero, en cambio *Liu Y* plantea que en China, el costo equivale a \$62 406 - \$78 008, similar a EE.UU., (\$70 000), no hemos encontrado en la bibliografía revisada otra referencia a los costos de este novedoso tratamiento.⁽⁵³⁾

Un estudio suizo publicado recientemente plantea que los costos totales para las investigaciones preoperatorias, incluida la fertilización *in vitro* y el trasplante de útero de donante vivo, y los costos posoperatorios durante 2 meses, se calcularon en 74 564 € (media), y señala que los costos de la receptora son algo más altos que los de la donante.⁽⁵⁴⁾

En este acápite se han descrito con detalles los aspectos técnicos de los abordajes quirúrgicos del trasplante uterino en donantes y receptores de acuerdo con lo planteado en la literatura revisada.^(53,54,55,56,57)

Consideraciones finales

El trasplante de útero se encuentra todavía en su etapa clínica experimental, pocas instituciones han compartido sus investigaciones y datos a través de publicaciones científicas, pero a pesar de esto los datos clínicos encontrados son dignos de referencia. Las primeras pruebas de trasplante uterino han sido más prometedoras que las primeras fases del trasplante de otros órganos sólidos, como riñón, corazón e hígado. Sin embargo, las primeras cirugías de trasplante de útero requirieron mucho tiempo en cirugía. En el futuro, tras la realización de un mayor número de casos y con la mejora de las técnicas quirúrgicas, este tiempo será reducido, tal como se ha observado en la evolución de los trasplantes de otros órganos.

Podemos afirmar que el trasplante de útero ha demostrado ser un éxito debido a los resultados de nacidos vivos, tanto después de los procedimientos de donantes vivos como de donantes fallecidos. El trasplante de útero es una nueva y viable opción terapéutica, siempre y cuando sea realizado en centros de experiencia que se especialicen en estas técnicas de reproducción.

El trasplante de útero es un proceso complejo de varios pasos que involucra a un donante, un receptor y a un padre genético. La extirpación quirúrgica del útero de la donante requiere un tipo radical de histerectomía e implica una cirugía vascular extensa.

En esta revisión, los autores han esbozado brevemente los resultados y los puntos claves de los trasplantes de útero notificadas en seres humanos en el mundo. No se han analizado las consideraciones bioéticas y legales de este proceder, pues estas se deben establecer y legislar en nuestro país después de un gran y profundo debate profesional, que no estará ajeno a los avances en este campo y podrán ser abordados en próximos estudios.

Agradecimientos

Se agradece a los siguientes especialistas por su participación y colaboración en los diferentes pasos que hicieron posible la realización y presentación de esta investigación: Dr. Rafael Ramírez Castro, Dra. Daysi Hernández Duran, Dr. Venancio Vera Fernández. (Cada una de estas personas autorizó a ser mencionada)

Referencias bibliográficas

1. Daolio J, Palomba S, Paganelli S, Falbo A, Aguzzoli L. Uterine transplantation and IVF for congenital or acquired uterine factor infertility: A systematic review of safety and efficacy outcomes in the first 52 recipients. PLoS ONE. 2020;15(4):e0232323. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal>
2. Brannström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, *et al.* Livebirth after uterus transplantation. Lancet. 2015;385:607-16. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61728-1PMID:253015053](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61728-1PMID:253015053)
3. Ciamatori CI. Trasplante de útero y algunos aspectos críticos para analizar. Reproducción. 2016 [acceso 20/12/2021];31(1):3-6. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/imagenes/EDITORIAL>
4. Bollinger RR, Stickel DL. Historical aspects of Transplantation. En: Sabiston DC ed. Textbook of surgery. The biological basis of modern surgical practice. Philadelphia: WB Saunders Company; 1968. p. 370.
5. Bernard JM. Greffes ovariennes. Etude Bibliographique [Tesis doctoral]. Clermont Ferrand: Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina. Clermont; 1976.
6. Hesselberg C, Kerwin W, Loer L. Auto and homotransplantation of the uterus in the guinea-pig. J Med Res. 1918;38:11.
7. Bykow S, Kakuschkin N. Ein versuch von uterusüberflnzung bei tieren. Monatsschr. Geburtsh Gynak. 1925;71:181.
8. Butcher RL, Chu KY, Melampy RM. Effect of uterine autotrasplantations of the estrous cycle in the Guinea pig. Endocrinology. 1962;70:442. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo-70-3-442>
9. ZHordania IF, Gotsiridze OA. Activite vitale de l'uterus et des annexes anlevees et autotransplantées dans l'epiploon. Acta Chir Plast. 1964;6:30.
10. Duby RT, McDaniel JW, Black DL. Homotransplantation of the hamster uterus. Nature. 1965;205:720.
11. Eraslan S, Hamernik RJ, Hardy JD. Replantation of uterus and ovaries in dogs, with successful pregnancy. Arch Surg. 1966;92:9. DOI: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1966.01320190011002>
12. Hamernik RJ, Eraslan S, Hardy JD. Uterine reimplantation of uterus and ovaries in dogs. Surg Forum. 1964;15:383.

13. Truta E, Ionescu M, Truta F. Autotransplantarea cornului uterinea la catea. Rev Med (Turgu Murer). 1966;12:284.
14. Truta E, Pop D, Popa I, Deac R, Truta F. Autotrasplantarea experimentală a organelor genitale interne feminine în stare de stare de gestație. Rev. Med (Turgu Murer). 1967;12:340.
15. Truta E, Pop D, Popa I, Deac R, Truta F. Transplantations experimentales des organes genitaux internes. Bull Soc Int Chir. 1969;28:153.
16. Truta E, Ionescu M, Truta F. Autotransplantarea cornului uterinea la catea. Rev Med (Turgu Murer). 1966;12:284.
17. Ravina JH, Hartman JP, Scharmn B. Technique de la Transplantations uterine chez le chien. Gynec Obstet. 1968;672:251.
18. Ravina JH. Transplantations allogeniques d'uterus et d'ovaries. Bull Fed Gynec Obstet Franc. 1968;20:369.
19. Shaffer CF, Hulka JF. Ovarian transplantation. Graft- host interactions in corneal encapsulated homografts. Am J Obstet Gynecol. 1969;103:78.
20. Yonemoto RH, Du Sold WD, Deliman RM. Homotransplantation of uterus and ovaries in dogs. A preliminary report. Am J Obstet Gynecol. 1969;104:1143.
21. Blanco R, Domínguez M, Olivera C. Autotrasplantes ortotopicos de organos genitales femeninos en perros. Pren Med arg. 1969;56:979.
22. Barzilai A, Paldi E. Reimplantation of the internal genital organs in the bitch. Harefuah. 1969;77:58.
23. Paldi E, Gal D, Barzilai A, Hampel N, Malberger E. Genital Organs. Auto and homotrasplantation in forty dogs. Int J Fertil. 1975;20:5.
24. Bird CC. Histological studies of allografts of uterine tissues in rats. J Path. 1970;105:100
25. Wingate MB, Karasewich E, Wintage L, Lauchian S. Experimental uterotubarian homotransplantations in the dog. Am J Obstet Gynecol. 1970;106:1171.
26. Mattingly RF, Clark DO, Lutsky II, Huang WY, Stafil A, Maddison FE. Ovarian function in uteroovarian homotransplantations. Amer J Obstet Gynecol. 1970;108:773.
27. Scott JR, Anderson WR, Kling TG, Yannone ME. Uterine transplantation in dogs. Gynec Invest. 1978;1:140.
28. Betteridge KJ. Homotransplantation of ovaries with vascular anastomoses in rabbit. Response of transplants to human Chorionic Gonadotrophing. J Endocrinol. 1970;47:451.

29. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2:366.
30. Brannström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Enskog A, Mölne J, Kvarnström MN. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril*. 2014;101:1228-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.024> PMID:24582522
31. Silva A, Garcia F, Fernando L, Pina A. Meta-analysis on uterine transplantation: Redefining the limits of reproductive surgery. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2016;62(5):474-7. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.05.474>
32. Akar ME. Might uterus transplantation be an option for uterine factor infertility? *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015;16:45-48. DOI: <https://doi.org/10.5152/jtgga.2015.15107>
33. Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, Ernst E, Humaidan P, Andersen CY. 86 successful birth and ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34:325-36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0843-9> PMID:28028773
34. Agich GJ. Extension of organ transplantation: some ethical considerations. *Mt Sinai J Med*. 2003;70:141-147.
35. Wei L, Xue T, Tao KS. Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months. *Fertil Steril*. 2017;108:346.
36. Arnolds K, Gomez N, Berry A. Assessment of an Alternative to the Uterine Vein for Venous Drainage in Human Uterine Transplantation: A Case Series Following Laparoscopic Hysterectomy. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81:436.
37. Fageeh W, Raffa H, Jabbar H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;76:245-251. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(01\)00597-5](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(01)00597-5)
38. Flyckt R, Kotlyar A, Arian S, Eghtesad B, Falcone T, Tzakis A. Deceased donor uterine transplantation. *Fertil Steril*. 2017;107:e13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.009>
39. Testa G, Koon EC, Johannesson L, McKenna GJ, Anthony T, Klintmalm GB, *et al*. Living donor uterus transplantation: a single center's observations and lessons learned

- from early setbacks to technical success. *Am J Transplant.* 2017;17:2901-10. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.14326>
40. Chmel R, Novackova M, Janousek L, Matecha J, Pastor Z, Maluskova J, *et al.* Revaluation and lessons learned from the first 9 cases of a Czech uterus transplantation trial: Four deceased donor and 5 living donor uterus transplantations. *Am J Transplant.* 2018;19:855-64. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.15096>
41. Brucker SY, Brännström M, Taran FA, Nadalin S, Königsrainer A, Rall K, *et al.* Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297:675-684. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4626-z>
42. Mölne J, Broecker V, Ekberg J. Monitoring of Human Uterus Transplantation With Cervical Biopsies: A Provisional Scoring System for Rejection. *Am J Transplant.* 2016.
43. Pareja E, Cortes M, Navarro R. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc.* 2010;42:2970.
44. El-Akouri RR, Molne J, Groth K, Kurlberg G, Brannström M. Rejection patterns in allogeneic uterus transplantation in the mouse. *Hum Reprod.* 2006;21:436-42. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dei349>
45. Groth K, Akouri R, Wranning CA, Mölne J, Brannström M. Rejection of allogenic uterus transplant in the mouse: time-dependent and site-specific infiltration of leukocyte subtypes. *Hum Reprod.* 2009;24:2746-54. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep248>
46. Wranning CA. Auto-transplantation of the uterus in the domestic pig (*Sus scrofa*): surgical technique and early reperfusion events. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006;32:358-67. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2006.00426.x>
47. Wranning CA, Akhi SN, Kurlberg G, Brannström M. Uterus transplantation in the rat: model development, surgical learning and morphological evaluation of healing. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:1239-47. DOI: <https://doi.org/10.1080/0001634080248496>
48. Mölne J, Broecker V, Ekberg J, Nilsson O, Dahm-Kähler P, Brannström M. Monitoring of human uterus transplantation with cervical biopsies: a provisional scoring system for rejection. *Am J Transplant.* 2017;17(6):1628-36.

49. Nixon JN, Biyyam DR, Stanescu L. Imaging of pediatric renal transplants and their complications: a pictorial review. *Radiographics*. 2013;33:1227.
50. Johannesson L, Kvarnström N, Mölne J. Uterus transplantation trial: 1-year outcome. *Fertil Steril*. 2015;103:199.
51. Flyckt RL, Farrell RM, Perni UC. Deceased Donor Uterine Transplantation: Innovation and Adaptation. *Obstet Gynecol* 2016;128:837.
52. Davidson T, Ekberg J, Sandman L, Brannström M. The costs of human uterus transplantation: a study based on the nine cases of the initial Swedish live donor trial. *Hum Reprod*. 2021 Jan 25;36(2):358-66. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa301> PMID: 33247912.
53. Liu Y, Zhang Y, Ding Y, Chen G, Zhang X, Wang Y, *et al*. Clinical applications of uterus transplantation in China: Issues to take into consideration. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2020;46:357-368. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.14199>
54. Jones BP, Saso S, Bracewell-Milnes T, Thum MY, Nicopoulos J, Diaz-Garcia C, *et al*. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. *BJOG*. 2019;126:1310-1319. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15863>
55. Brännström M, Enskog A, Kvarnström N, Ayoubi JM, Dahm-Kähler P. Global results of human uterus transplantation and strategies for pre-transplantation screening of donors. *Fertil Steril*. 2019;112:3-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.030>
56. Brannström M, Dahm Kahler P, Greite R, Mölne J, Diaz-Garcia C, Tullius SG. Uterus transplantation: rapidly expanding field. *Transplantation*. 2018;102:569-77. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002035> PMID: 29210893
57. Brannström M. Current status and future direction of uterus transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23:592-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000568> PMID: 30138148

Conflicto de intereses

No se declara ningún conflicto de intereses.