

Pasado, presente y futuro del trasplante facial en el mundo y en la Argentina

Pedro I. Picco, Juan J. Larrañaga, Eduardo L. Mazzaro y Marcelo F. Figari

RESUMEN

El año 2005 marcó un cambio de paradigma en la reconstrucción facial. En Amiens, Francia, se llevó a cabo con éxito el primer trasplante de cara. Desde entonces, se han planteado varios interrogantes; entre ellos el desafío técnico, el manejo inmunológico y el dilema ético. El presente trabajo es una revisión de la literatura publicada hasta la actualidad. Se analiza la historia, implicaciones, resultados hasta hoy y su futuro. Asimismo, se evalúa la situación actual y factibilidad en la Argentina.

Palabras clave: trasplante facial, reconstrucción facial, trasplante de tejidos compuestos

PAST, PRESENT AND FUTURE OF FACIAL TRANSPLANT IN THE WORLD AND IN ARGENTINA

ABSTRACT

Since 2005 a paradigm shift occurred in facial reconstruction: Amiens, France, successfully held the first face transplant. Since then, several questions were carried out, including the technical challenge, the immunological management and the ethical dilemma. The present work is a review of the published literature. History, implications, results to date and future were analyzed. It also assesses the current status and feasibility in Argentina.

Key words: facial transplantation, facial reconstruction; composite tissue allotransplantation

INTRODUCCIÓN

El trasplante de cara es hoy una realidad. Desde el año 2005,¹ al menos 18 trasplantes parciales y totales de cara se han realizado en varios países, entre ellos, Francia,¹⁻⁴ China,⁵ Estados Unidos,^{6,7} España⁸ y recientemente Turquía. Las primeras referencias escritas sobre trasplantes datan de varios siglos antes de Cristo, aunque el primer trasplante exitoso de un órgano (riñón) se llevó a cabo recién a mediados del siglo XX. Sobre la base de los avances en inmunología, control del rechazo e infecciones, sumados a la experiencia y éxito de diversos trasplantes de órganos sólidos, en 1998 se realizó el primer trasplante exitoso de tejidos compuestos (ATC, Alotrasplante de Tejido Compuesto).⁹ A diferencia del trasplante de órganos sólidos, los ATC comprenden un grupo heterogéneo de tejidos que incluyen piel, tejido celular subcutáneo, músculo, nervios, cartílagos y, en varias oportunidades, huesos, cada uno de ellos con su particular función y antigenicidad.^{10,11}

El rostro humano es una estructura compleja y representa un desafío reconstructivo, debido a su anatomía, su sensibilidad, percepción y su compleja función. A ello se suma la estrecha relación con la propia identidad.

Los pequeños defectos pueden ser reconstruidos con colgajos locales, los más grandes con colgajos microvascu-

larizados. Sin embargo, en algunos casos, estas técnicas pueden ser suficientes para cubrir los defectos pero son incapaces de restablecer la función y el movimiento.¹² El objetivo máximo en la reconstrucción facial no es solo cubrir el defecto sino que "la cara, sea cara" y esto implica función y apariencia normales.¹³

La reciente introducción del trasplante de tejidos compuestos de cara mostró que es una técnica factible, segura y reproducible, y que tiene el potencial de resolver todos los problemas asociados con las técnicas convencionales de reparación y reconstrucción.^{14,15}

El objetivo de esta revisión es facilitar el análisis de las indicaciones, implicaciones, requerimientos y seguimiento del trasplante de cara, así como de su factibilidad en la Argentina.

ANTECEDENTES Y ACTUALIDAD

Breve historia del trasplante

Desde la Antigüedad se conocen pinturas y manuscritos referidos a trasplantes. A comienzos del siglo XX ya se describe con éxito el trasplante de córneas. En 1933 se realizó exitosamente el primer trasplante renal. Gracias al adelanto de la inmunosupresión, las técnicas quirúrgicas y los programas y protocolos nacionales e internacionales, hoy se realizan con muy buenos resultados trasplantes de

córnea, riñón, hígado, hueso, pulmón, corazón, intestino, páncreas, extremidades y, recientemente, de cara.

Ser su mismo donante

Más allá de los avances del último siglo, se dice que la gran inspiración en el trasplante facial ocurrió luego de que una niña del norte de la India, tras un evento traumático, perdió el rostro completo. Su médico, Abraham Thomas, anastomosó varios pedículos vasculares. La cirugía fue un éxito y se convirtió en el "primer autotrasplante de cara".¹³

Alotrasplante de tejido compuesto

El gran hito que permitió pensar que el trasplante de cara era factible fue la realización del primer trasplante de mano exitoso en Francia, en 1998 (el primer caso data del año 1963, pero debió ser "explantado" a las 3 semanas). A diferencia del trasplante de órganos sólidos, en el cual la tolerancia es bien conocida y controlada, los ATC incluyen piel, grasa, músculos, nervios, ganglios linfáticos, cartilago, ligamentos e incluso hueso y médula ósea.^{10,11,16} Todos ellos con su particular función y, en especial, antigenicidad determinan en el receptor una respuesta más potente que en el trasplante de órganos sólidos. Al día de hoy, los ATC incluyen: mano, pared abdominal, rodilla, nervios, laringe y lengua, entre otros. Particularmente la piel es el compartimento más inmunogénico y, debido a ello, se necesitan protocolos de inmunosupresión más enérgicos. El éxito de los protocolos usados en corazón, riñón e hígado utilizando tacrolimus, micofenolato y prednisona (junto con inducción con globulinas antitimocitos) permitieron, sin duda, el éxito de los ATC y con ello la posibilidad del trasplante de cara.¹³

El trasplante de cara, una realidad

En noviembre de 2005, el equipo del Dr. Dubernard realizó en Francia el primer trasplante facial parcial, que incluyó nariz, labios y mentón.¹ A la inmunosupresión citada previamente se agregó médula ósea del donante. Al día de hoy, los resultados funcionales y estéticos son muy satisfactorios.³ En abril de 2006, el equipo chino del Dr. Guo Shuzhong realizó el segundo trasplante parcial de cara que incluyó: nariz, labio superior, mejilla izquierda y derecha, hueso malar y glándulas salivales.⁵ Los resultados iniciales fueron satisfactorios, pero el equipo falló en la selección del paciente, el cual abandonó la medicación por medicina folclórica y falleció 2 años después.¹⁷ Un año más tarde se realizó el tercero, también en Francia, y en 2008 el cuarto en los Estados Unidos, a cargo de la Dra. Siemionow. Este último fue el primer trasplante casi total,^{6,7} que incluyó nariz, párpado inferior, labio superior, piso de órbita, maxilar superior, cigoma, paladar, dientes y parótida. Poco después de la cirugía, la paciente, víctima de un disparo, pudo respirar por la nariz, tragar sólidos y líquidos, oler y hablar inteligentemente. Al quinto mes co-

menzó a retornar la sensibilidad y luego la función motora. En el año 2010, luego de 5 años y 11 trasplantes parciales o casi totales de rostro, el equipo del Dr. Barret realizó en Valencia, España, el primer trasplante total de cara.⁸ El injerto se extendía desde la línea de implantación capilar hasta el cuello y desde la región preauricular a la contralateral. También incluyó ambos párpados, boca, paladar duro, mucosa yugal, arcada dentaria superior e inferior junto con la mandíbula. A los 4 meses postoperatorios, la sensibilidad era casi total (excepto labios) y la motricidad, parcial. Presentó algunos episodios de rechazo agudo tratados satisfactoriamente con bolos de corticoides. No presentó complicaciones infecciosas severas. Desde entonces, se registran 4 trasplantes totales de cara.⁸

Al día de hoy, casi 7 años después del primer trasplante, son al menos 18 los pacientes que recibieron un trasplante de cara parcial o total con resultados alentadores y promisorios. Sin embargo, y a pesar de los beneficios, aún son varios los interrogantes y potenciales riesgos que rodean al trasplante facial, lo que lo ubica en una delgada línea entre lo experimental y lo realmente terapéutico.

INDICACIONES

Interrogantes

Las deformaciones faciales secundarias a accidentes, quemaduras, tumores o enfermedades congénitas representan un desafío para el cirujano y para el propio paciente. A pesar de los grandes avances logrados en colgajos locales y microvascularizados, la delicada y peculiar anatomía y función del rostro hacen que los resultados sean, en muchas oportunidades, insatisfactorios. Es difícil lograr que los colgajos aporten un color y una textura adecuados. Aún más difíciles de lograr son la sensibilidad y motilidad faciales y la apariencia normal del rostro humano.

Cuando se comenzó a discutir la posibilidad del trasplante facial, se dijo que "sólo pacientes que agotaron todas las instancias previas de procedimientos reconstructivos y presentan discapacidad severa en realizar funciones faciales básicas" podrían ser posibles candidatos.⁸ Llevó 4 años de fracasos a lo largo de 20 procedimientos en el mismo rostro, antes de que se realizara el primer trasplante parcial de cara. Así como nos preguntamos si es ético plantear una solución "experimental" como el trasplante de cara frente a una enfermedad (o deformidad) no letal ni terminal, deberíamos también plantearnos si es ético someter a un paciente a 23 cirugías a lo largo de 4 años, sabiendo que difícilmente podían restablecer la forma y función originales.⁷ ¿Cuán temprano se debe considerar el trasplante de cara? ¿El riesgo que representa la inmunosupresión justifica los beneficios de este nuevo tratamiento? ¿Estamos ante un cambio de paradigma?^{16,18}

Sabemos positivamente que la rehabilitación estética y funcional a la que arribamos debe justificar el riesgo de la inmunosupresión de por vida. Hay que recordar que

la mayoría de estos pacientes están desfigurados pero son sanos y que el trasplante de cara, a diferencia de otros trasplantes, es una situación que no solo pone en peligro la vida, sino que tampoco la salva.^{1,19} Petit lo describe como un procedimiento de alto riesgo frente a beneficios inciertos.⁹ Aunque hasta el día de hoy no se ha descrito ningún caso en el trasplante de cara, otro punto para considerar es qué sucedería en ocasión de rechazo crónico y la eventual necesidad de "explante". Esto implicaría afrontar devastadoras consecuencias quirúrgicas, funcionales, estéticas y, sobre todo, psicológicas, que llevarían al paciente a una posición peor que la previa al trasplante.²⁰

Sinno y cols.²¹ sostienen en su estudio que la desfiguración facial plausible de trasplante es comparable con una enfermedad renal terminal, HIV avanzado o diabetes mellitus tipo 1 avanzado. Su población, 256 participantes, dijeron que se arriesgarían a un 34% de probabilidad de muerte y cambiarían 12 años de su vida por realizarse el trasplante. Sin embargo, el autor aclara que otros autores sostienen que muchos de los pacientes afectados se ajustan a su condición e integran su imagen a su vida.

Se realizaron numerosas escalas de calidad de vida y deformidad facial, pero ¿existe alguna escala que justifique o contraindique el procedimiento?

Selección de pacientes

Dada la complejidad, riesgo, dificultosa rehabilitación, implicaciones éticas, reinserción social y laboral y consecuencias psicológicas, la selección de pacientes candidatos a recibir un trasplante facial es el elemento más importante para considerar.

El punto inicial obligatorio (y criterio común en todas las publicaciones y grupos de trabajo) debe ser que el defecto facial no pueda ser de ninguna manera (aceptable) reconstruido utilizando las técnicas convencionales.^{12,13,17,22,23} Se deben considerar pacientes que requieran restablecer tanto el aspecto como la función. Se considera que la región central de la cara (en la cual las deformaciones más severas pueden incluso alterar la continencia oral, provocar dificultad para comer, beber o incluso hablar) es donde las técnicas de reconstrucción habitual son menos capaces de restaurar la funcionalidad y apariencia.

Los "candidatos ideales" son los pacientes con defectos periorales y periorbitarios, así como también los quemados.^{17,24} Otros candidatos serían los que presentan tumores benignos localmente agresivos como los neurofibromas, cuya importante deformación produce graves secuelas funcionales. También podríamos considerar a pacientes que no requieran iniciar inmunosupresión debido a un trasplante previo.

Lantieri²³ los clasifica en 2 grupos basados en la necesidad de reconstrucción muscular: trasplante parcial (que puede ser *superior* cuando requiere restitución del orbicular de los párpados o *inferior* que restituye el orbicular de los labios) y trasplante total que combina los dos.

Quizá se podría modificar la frase original que establecía "donde fallan todos los métodos reconstructivos" por "donde fallan o se espera que fallen".³ Ello evitaría intentos reconstructivos con poca expectativa de éxito y padecimientos innecesarios.

Indudablemente también se deben considerar el nivel socioeconómico, la residencia, el estado psicológico, la contención familiar y social, las expectativas, como también cuestiones técnicas como color de piel, grupo sanguíneo, complejo mayor de histocompatibilidad, etc. Recordemos que la muerte del caso realizado en China no se debió a problemas técnicos o estrictamente médicos sino a la mala selección del paciente, pues sus limitaciones socioeconómicas y nivel educativo limitaron su adherencia a la medicación inmunosupresora.¹⁷

Consentimiento informado

De esta manera, queda claro que el elevado riesgo del trasplante de cara solo debe ser considerado cuando no existe posibilidad alguna de que los métodos reconstructivos convencionales satisfagan aceptablemente la función y el aspecto de pacientes con grandes defectos centofaciales. El riesgo de la cirugía (pérdidas sanguíneas excesivas, infecciones severas, muerte), del injerto (enfermedad injerto *versus* huésped) como también de la inmunosupresión de por vida (infecciones oportunistas, hipertensión, insuficiencia renal, dislipidemias e incluso neoplasias) debe estar claro para el paciente y para el equipo y, desde ya, justificar el procedimiento.

Pero más importante es que el equipo tratante y el paciente sepan que, si este último por alguna razón no tolera el injerto (tanto por razones quirúrgicas como inmunológicas o psicológicas), el injerto debe ser retirado, con la consecuencia posible de una deformidad mayor y peor que la preexistente.⁶ El consentimiento deberá describir claramente la extensión del proceso, la necesidad de una larga y enérgica rehabilitación, las probables cirugías secundarias y las alternativas convencionales existentes.

Algunos autores⁷ registran en video la realización del consentimiento informado.

PROGRAMAS DE TRASPLANTE

En el año 2004 se aprobó en Estados Unidos el primer protocolo institucional para el trasplante de cara.^{25,26} Desde entonces son numerosos los equipos y países que han realizado o están preparados para realizar el trasplante facial. A partir de la experiencia y publicaciones de la Dra. Siemionow, del Dr. Gordon y más recientemente de los Dres. Losse²⁷ y Pomahac^{28,29} y de los programas existentes de trasplante, se pueden describir las siguientes etapas.

Etapa pretrasplante

A) Selección del paciente

- Defecto facial candidato a tratamiento mediante trasplante de cara.

- Evaluación médica, física y social que descarte contraindicaciones preexistentes.
- Evaluación psiquiátrica.
- Un comité que incluya al menos a un cirujano trasplantólogo, un inmunólogo, un infectólogo, un psiquiatra y un asistente social.

La Cleveland Clinic desarrolló un sistema de puntajes F.A.C.E.S. para candidatos potenciales.²⁵

Recordar que muchos pacientes, sobre todo los traumatizados o los quemados, permanecieron en unidades de terapia intensiva donde se expusieron a potenciales transfusiones o necesidad de asistencia respiratoria mecánica, modificando su carga de anticuerpos y microorganismos colonizadores. Las drogas inmunosupresoras, el estrés postoperatorio, las pérdidas sanguíneas y las transfusiones afectan de manera directa las funciones cardíaca, renal, gastrointestinal y demás sistemas, por lo que la evaluación pretrasplante debe garantizar una adecuada reserva funcional capaz de afrontar dichas eventualidades.

B) Consentimiento informado

Una vez considerados y aceptados los puntos previos, se firmará un consentimiento informado. El paciente deberá saber con gran detalle la envergadura del proceso y sus riesgos. Luego se realizarán los tests y *screening* pertinentes similares a los de los trasplantes de órganos sólidos. Una vez concluida esta etapa, se podrá considerar al paciente en lista.

C) Criterios de inclusión y exclusión del donante

Al ser el receptor de un trasplante de cara un paciente sin condiciones que amenazan la vida, los criterios estándares de inclusión para donantes deben ser más rigurosos y evidenciar así cualquier enfermedad o condición preexistente (Tabla 1). Además, a diferencia del trasplante de órganos sólidos, se deben considerar raza, sexo, proporciones del esqueleto facial, color y tono de piel y pelo.²⁵

Aunque existen algunas diferencias en estos puntos entre los distintos grupos que han realizado el trasplante facial, queda en claro que, al ser este un procedimiento novedoso y aún en fases experimentales, cada caso será analizado en forma particular.

D) Criterios de inclusión y exclusión del receptor

Sin duda es más fácil establecer las contraindicaciones que las indicaciones.²² Ya se han explicado los potenciales casos pasibles de recibir trasplante de cara. La tabla 2 resume algunos criterios.²⁵

E) Evaluaciones complementarias

La tomografía multipista y la reconstrucción tridimensional, la angiografía y la electromiografía, entre otros estudios, ayudarán a la identificación de los vasos y nervios receptores, así como al planeamiento quirúrgico.³⁰ Recordemos

TABLA 1. Criterios de inclusión y exclusión del donante

<i>Criterios de inclusión</i>	
Muerte cerebral documentada + estabilidad hemodinámica	
Comorbilidades médicas y quirúrgicas mínimas	
Laboratorio dentro de límites normales	
AB0 compatibles y crossmatch negativo. HLA	
Serologías Epstein-Bar, citomegalovirus, HIV, hepatitis negativas	
Imágenes radiográficas craneofaciales que descarten anomalía ósea	
Imágenes tomográficas y angiotomográficas que descarten anomalías vasculares craneofaciales	
Radiografía panorámica que descarte caries u otras alteraciones mandibulares	
<i>Criterios de exclusión</i>	
Malformaciones congénitas craneofaciales	
Enfermedades del tejido conectivo	
Parálisis facial	
Historia de traumatismo craneofacial	
Falla orgánica terminal	
Historia de enfermedad neoplásica < 5 años	
Fumador activo > 1 paquete/día	
Anormalidades en la mímica facial congénita, traumática o adquirida	
Septum nasal perforado (abuso de cocaína)	

Fuente: modificado de Siemionow MZ, Gordon CR. Institutional Review Board-Based Recommendations for Medical Institutions Pursuing Protocol Approval for Facial Transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Oct;126(4):1232-9.

que los pacientes tendrán grandes defectos y posiblemente más de un intento reconstructivo. Esto conllevará que los posibles vasos y nervios receptores estén afectados. No se han informado en la literatura fallas agudas del injerto. Sin embargo, tanto el paciente como el equipo trasplantológico deberán considerar esta posibilidad y un eventual plan de rescate con la consiguiente reconstrucción convencional (en el caso de que esa posibilidad existiera), sus implicaciones y potenciales resultados. Ya se ha explicado con anterioridad la necesidad de las evaluaciones relacionadas con el estado clínico, inmunológico, infeccioso, pulmonar, cardiovascular, renal, gastrointestinal, etcétera.

Etapa del trasplante

A) Preparación y práctica (cadavérica)

Al no haber dos defectos iguales, posiblemente los injertos que se van a obtener también sean todos distintos. Una

TABLA 2. Criterios de inclusión y exclusión del receptor

<i>Criterios de inclusión</i>
Fuerte deseo y conocimiento del proceder con el trasplante de cara
Dispuesto a dedicar al menos entre 2 y 4 años de rehabilitación postoperatoria
Edad entre 18 y 60 años
Mínimas enfermedades coexistentes y laboratorios y sistemas dentro de rangos normales
Período desde el traumatismo/daño al trasplante > 6 meses
Estabilidad psicológica acorde con exigencias del trasplante (evaluación pretrasplante)
Aceptado por todo el equipo trasplantológico (evaluación pretrasplante)
<i>Criterios absolutos de exclusión</i>
Historia de falta de cooperación con los tratamientos médicos
Incapacidad de recibir inmunosupresión
Incapacidad de realizar rehabilitación postrasplante
Limitación geográfica de seguimiento
ASA 5
Falla terminal de un órgano
Deformidad facial autoinducida
Desorden psiquiátrico significativo pasado o presente
Historia de intento de suicidio
<i>Criterios relativos de exclusión</i>
Tabaquista severo (> 1 paquete diario)
Infección bacteriana, viral activa
CMV (dador positivo, receptor negativo)
Historia de adicciones
Diabetes mellitus tipo 1
Enfermedad del tejido conectivo
Falla orgánica avanzada
Historia de enfermedad oncológica reciente (< 5 años)

Fuente: modificado de Siemionow MZ, Gordon CR. Institutional Review Board-Based Recommendations for Medical Institutions Pursuing Protocol Approval for Facial Transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Oct;126(4):1232-9.

vez completada la etapa pretrasplante, estudiados mediante reconstrucción tomográfica el defecto y sus posibles injertos, la práctica en cadáveres de la ablación podría mejorar la sincronización, disminuir el posible tiempo de isquemia y anticipar inesperadas dificultades, así como también mejorar el trabajo en equipo.

B) Dador identificado y ablación

Una vez identificado un posible dador, se deberán seguir todos los protocolos y algoritmos previamente establecidos

de avisos y preparación del equipo, institución y paciente. Idealmente, la obtención del injerto se realizará antes que la de los órganos sólidos²⁸ ya que se puede realizar bajo circulación continua.¹⁵ Sin embargo, si las condiciones del dador no lo permiten, la obtención de los órganos sólidos tendrá prioridad y se evaluará entonces la suspensión del operativo acorde con las normas y leyes locales y nacionales vigentes acerca de la procuración de órganos. El grupo español sostiene la ablación en simultáneo.¹⁴

Técnicamente tanto el grupo de Boston como el de la Cleveland Clinic²⁸ describen que la ablación se puede efectuar en donantes tras paro cardíaco como también en aquellos hemodinámicamente estables con muerte cerebral. Esta última, al persistir la circulación, es la situación preferida ya que permite mayor control de la hemostasia, disminuyendo las pérdidas sanguíneas durante el implante. Además permitiría mayor tiempo de movilización del equipo de trabajo. El tiempo de isquemia no debería superar las 4 horas ya que el tejido muscular es considerablemente sensible.

También, de acuerdo con el tipo de injerto que se va a obtener, se evaluará la necesidad de realizar una traqueotomía que facilite esa obtención. Se procederá según protocolo a la medicación y soluciones necesarias para el dador (antibioticoterapia, perfusión con solución de la Universidad de Wisconsin o Georges Lopez, inmunomodulador).¹ Algunos autores⁵ realizaron irradiación (4 Gy) y otros proceden a obtener médula ósea^{3,4} ya que esta reduciría el riesgo de rechazo crónico, aunque aún no hay estudios confirmatorios.

El grupo trasplantológico deberá asegurar la restitución de la silueta y el rasgo facial preservando la dignidad del donante y haciendo el trasplante facial más aceptable para la familia y la sociedad.²⁸

C) Trasplante

Las cuestiones técnicas dependerán del defecto que se va a tratar, de las características del injerto (*grafi*) y de la estrategia programada por el equipo. Como pasos generales estándares, el trasplante comienza con la osteosíntesis inicial o provisoria del hueso trasplantado a los cabos óseos del defecto, seguido de una anastomosis vascular unilateral. Luego se realizan las anastomosis vasculares contralaterales y se continúa con las nerviosas. Por último se completa la osteosíntesis definitiva y la sutura de tejidos y piel. Se comenzará con la inducción de la inmunosupresión según el protocolo establecido.

Etapa postrasplante

A) Evaluación del paciente

La evaluación física (a cargo del grupo intensivista actuante, del grupo quirúrgico e infectológico) será estricta y permanente. Se evaluará la función hematológica, renal y el metabolismo según protocolos y necesidades,

de acuerdo con la evolución del paciente. Se evaluará la perfusión del injerto mediante monitorización Doppler y de saturación de este.

B) Vigilancia de injerto

Aún no existen guías internacionales, pero todas las publicaciones existentes indican un riguroso y estricto protocolo de biopsias con el objeto de detectar rechazo. Inicialmente se efectúan cada 72 horas a 1 semana durante los primeros meses, para luego disminuir a 1 vez por mes o bimestre hasta el primer año. El protocolo depende también de la sospecha clínica de rechazo. Tampoco hay una escala establecida, pero la mayoría de los autores concuerda en utilizar la clasificación de Banff para rechazo. Algunos autores^{3,4} colocan un colgajo centinela de piel (submamario) donde se realizan las biopsias.

C) Rehabilitación

La rehabilitación física y funcional comenzará tan pronto como la condición clínica del paciente lo permita. Algunos autores recomiendan iniciarla 48 horas después de la cirugía. Se realizará tratamiento de foniatría, rehabilitación sensitiva y motora, así como asistencia psiquiátrica diaria. De ser posible se usarán tablas, escalas (por ejemplo *Medical Research Council Scale* modificada por *Mackinnod y Dellon*) y estudios (resonancia funcional, sensores de presión, electromiografía, etc.) para registrar y objetivar la evolución.

LOS TRES OBSTÁCULOS

Entre las dificultades que conciernen al trasplante de cara, podemos resaltar 3 grandes aspectos: el desafío técnico, el manejo inmunológico y el dilema ético.⁹

Desafío técnico

El avance de los ATC propició el terreno para el trasplante de cara en cuanto a la factibilidad biológica, pero no modifica el desafío técnico que la cara plantea. Los equipos actuantes deberán estar familiarizados con el manejo de la cirugía oncológica de cabeza y cuello, la cirugía reconstructiva y reparadora, ortognática y del traumatismo. Deberán dominar la práctica de colgajos locales y microvascularizados como también de otras facetas de la cirugía plástica.

Con respecto a la irrigación, originalmente los estudios sugerían que la arteria maxilar interna era necesaria para la perfusión del maxilar superior y el paladar. Pomahac y la experiencia actual en trasplantes demuestran que el maxilar y el paladar se pueden irrigar por medio de perfusión perióstica a partir de las ramas de la arteria facial sin necesidad de la arteria maxilar interna.³¹⁻³³ De esta manera, la ligadura de la carótida externa (por encima de la emergencia de la arteria facial) en el donante evitaría las excesivas pérdidas sanguíneas durante la realización

de las osteotomías tipo Le Fort III. Los tejidos blandos profundos, como la bola adiposa de Bichat y los músculos de la masticación, si necesitarían de la arteria maxilar para nutrirse. Sin embargo, esos tejidos no se trasplantan.

El estudio angiotomográfico preoperatorio del receptor es elemental.³⁰ Recordemos la importancia de los vasos receptores, ya que estos pacientes, debido a la causa que genera el trasplante o a sus frustradas reconstrucciones, pueden tener grandes distorsiones de la anatomía y compromiso de la vasculatura (elemento esencial que puede llevar a la necrosis de la cara trasplantada).

El éxito del trasplante de cara no es solo el reemplazo de "manzanas por manzanas", sino que el injerto trasplantado luzca como una cara.⁹ Para ello, la sensibilidad y el movimiento son esenciales.¹² El movimiento va a depender de la musculatura y de la regeneración nerviosa. Algunos autores⁹ sostenían que si el nervio facial se disecciona muy proximal a su emergencia, donde técnicamente es más fácil anastomosarlo e incluye todas las ramas, la regeneración tardará mucho y probablemente nunca se adquirirá un adecuado movimiento o habrá riesgo de *mismatch*.³³ Claro está que cuanto más distales sean las anastomosis, o sea cuanto más cercanas al efector, menor será la distancia para recorrer por los axones y el tiempo de regeneración y, con ello, mejores las posibilidades.³⁴ Sin embargo, el tiempo que este procedimiento acarrea (disección, identificación, parotidectomía, múltiples anastomosis), también puede influir negativamente. Está demostrado el éxito, con aceptables resultados motores, de disecciones proximales, incluso con interposición de nervios (neumogástrico, hipogloso) debido al gran defecto previo. Por lo tanto, estas son válidas.⁷ Sin duda, cada caso será único y se deberá analizar de acuerdo con el defecto de tejidos, nervios y cicatrices existentes.

La sensibilidad táctil grosera y fina, la propiocepción y la termoalgesia también repercuten en el éxito. Al igual que la motricidad, también va a depender del defecto previo, la presencia de cicatrices, el estado de los nervios y el injerto por trasplantar. Es fundamental una temprana y continua rehabilitación, así como el objetivado del estado inicial y los avances (por ejemplo, como se ha mencionado, la *Medical Research Council Scale* modificada por *Mackinnod y Dellon*). A pesar de que existen al menos 5 caminos de recuperación de vías sensoriales,^{35,36} sin duda unos adecuados nervios receptores y una apropiada rafia serán las mejores alternativas para poder llegar a una sensibilidad casi normal. Numerosos estudios también describen las capacidades regenerativas del tacrolimus, uno de los inmunosupresores utilizados en estos trasplantes. Se estima que al menos la sensibilidad tardará 3 a 6 meses en retornar y la función motora, de 9 a 12 meses.³⁷

Dilema ético

Recordemos que ninguna tabla o protocolo indicará o rechazará en forma absoluta la oportunidad de un tras-

plante de cara. También hay que recordar que pasamos de una enfermedad estable y no letal a los riesgos de la inmunosupresión, los efectos psicológicos y la posibilidad de fracaso del injerto, pudiendo llegarse a un estado peor que el previo al trasplante. Sin embargo, la deformidad y las restricciones funcionales que dominan la vida del paciente candidato a trasplante facial pueden considerarse grandes limitantes en la vida diaria, tal como se observa en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica (recordemos el dilema insulina y hemodiálisis *versus* trasplante renopancreático). Algunos índices utilizados: *Short Form 36*, *Face Disability Index*.

Ante toda situación médica y más aún en el trasplante facial se deberán respetar los principios de la bioética.²³ No se debe caer en el sensacionalismo de hacer públicas fotografías de personas gravemente mutiladas para justificar un trasplante.⁹ Se deberá respetar la dignidad del donante mediante máscaras u otras alternativas. Dado el gran impacto social de estos eventos, el grupo de trabajo deberá contar con un conveniente equipo de Relaciones Públicas que se encargue del manejo apropiado de la información. Diversos estudios realizados en familiares demostraron que la adaptación de la piel al nuevo esqueleto hace que la identidad del donante no sea transferida al receptor, creando entonces una nueva cara híbrida.²¹

El trasplante de cara es hoy una alternativa potencial y factible para un grupo muy particular de pacientes con desórdenes funcionales, psicológicos y estéticos muy graves. Se necesita un equipo multidisciplinario, así como también establecer leyes y protocolos específicos. Es mandatorio el compromiso del equipo en publicar sus resultados, logros y fracasos y así facilitar el progreso.

Manejo inmunológico

Además de las dificultades técnicas y discusiones éticas, sin duda la mayor barrera, dificultad y limitante del trasplante de cara es la cuestión inmunológica.^{11,16}

Como se explicó anteriormente, el trasplante de cara incluye numerosos tejidos y con ellos su peculiar antigenicidad, en especial la piel. El rechazo traería consecuencias devastadoras. Basados en la experiencia de órganos sólidos y el alotrasplante de mano, hasta hoy los regímenes más utilizados en el trasplante de cara fueron los de tacrolimus, micofenolato y corticoides (prednisona) junto al uso de globulinas antitimocito.

Aún no existe consenso acerca de cuántos complejos mayores de histocompatibilidad deben compartir el dador y el receptor. En el primer caso hubo 5,^{1,3,4} mientras que en otros hubo 1 o 2.⁷

El rechazo agudo es casi inevitable^{23,37} y todos los receptores tuvieron entre 1 y 3 episodios.^{4,6,14,17,18} Sin embargo, todos fueron exitosamente revertidos con corticoides. Algunos autores⁴ describen el uso de foto-

quimioterapia extracorpórea, la que evitaría el aumento de dosis de inmunoterapia y el uso de corticoides en altas dosis.

Vasilic y cols.¹⁶ dividen los riesgos de la inmunosupresión en dos grandes grupos: inmunológicos (subdividido a su vez en sobreinmunosupresión y subinmunosupresión) y no inmunológicos.

1. Inmunológicos

a) Subinmunosupresión:

Rechazo agudo

¿Rechazo crónico?

b) Sobreinmunosupresión:

Infecciones oportunistas

Enfermedad linfoproliferativa

Otras neoplasias

2. No inmunológicos (por toxicidad):

Hipertensión arterial (tacrolimus, micofenolato-MMF)

Diabetes (tacrolimus, corticoides)

Falla renal (tacrolimus)

Osteopenia (corticoides)

Gastrointestinales (MMF, corticoides)

Cabe destacar que hasta la actualidad los mecanismos de rechazo crónico no están bien definidos.¹⁶ La hipótesis sería la de una alorreactividad huésped *versus* injerto subclínica que llevaría a la vasculopatía, con la consiguiente hiperplasia neointimal, fibrosis y pérdida del injerto.³⁸ El uso de médula ósea del donante para disminuir el riesgo de rechazo crónico⁴ no ha demostrado aún beneficios ciertos.^{10,11}

A continuación se resumen las drogas más utilizadas.

Tacrolimus

Inhibidor de la calcineurina, una variante más moderna de la ciclosporina. Se utiliza en una concentración sanguínea de 5 a 25 ng/mL. Posee capacidades neuroregenerativas, muy útiles en los trasplantes que incluyen nervios. Algunos trabajos describen un aumento en el crecimiento axonal de 1 mm/día a 2 o 3 mm.³⁵

Uno de sus principales efectos adversos es la nefrotoxicidad, que puede exigir la suspensión o el cambio por sirolimus. Su otro efecto adverso (y dosis-dependiente) es la hiperglucemia. En el primer trasplante chino⁵ (utilizado en altas dosis), llegó incluso a desencadenar diabetes mellitus. Se debe monitorizar de manera periódica su concentración sanguínea, glucemia y función renal (al comienzo, incluso más de una vez al día).

Micofenolato

Variante moderna de la azatioprina, es un antimitótico que evita la división del linfocito. Se utiliza en dosis de 750 a 3000 mg/día (puede ser en dos tomas). Principales efectos adversos: hematopoyéticos y gastrointestinales. Control y monitorización con frotis y protección gástrica (por ejemplo, omeprazol).

Corticoides

El uso de corticoides y sus efectos adversos en trasplante están muy bien difundidos. Todos los trasplantes utilizaron metilprednisolona y prednisona. También fue la droga (junto con el aumento de los títulos de tacrolimus) más utilizada en los episodios de rechazo agudo. Sus riesgos más definidos: hiperglucemia y osteoporosis.

Otras consideraciones

Se explicó previamente que la monitorización del rechazo deberá ser sistemática y protocolizada con el uso de biopsias seriadas. La escala más utilizada es la de Banff.³⁹ Los signos de rechazo agudo son el edema y el eritema. Algunos autores sostienen que el uso de colgajos centinela podría evitar eventuales confusiones, como la exposición al sol o la hiperemia por otras causas. También evitarían las biopsias seriadas sobre la piel del rostro.

Por otro lado, en los trasplantes sucesivos se observó que el rechazo histológico aparecía en la mucosa mucho antes que en la piel.¹⁷ La mucosa sería más antigénica y un predictor temprano del rechazo agudo.

En comparación con el trasplante de órganos sólidos es sorprendente que, a diferencia de la cantidad de rechazos agudos, no se hayan detectado rechazos crónicos. Pushpakumar¹³ describe cuatro posibles causas: 1) corto tiempo de seguimiento, 2) falta de factores secundarios asociados (hipertensión, dislipidemia), 3) diferente susceptibilidad vascular del parénquima a los efectos tóxicos de la medicación y 4) rápida identificación y tratamiento agresivo del rechazo agudo. No obstante, ante la eventual falla, las alternativas serán el retrasplante, la sustitución por piel artificial o el uso de colgajos convencionales.²¹

RESULTADOS HASTA HOY

Hasta marzo de 2012,¹⁸ se realizaron al menos 17 trasplantes parciales o totales de cara. Recientemente, la televisión dio a conocer un nuevo caso en Turquía. De los 17 primeros casos hay 15 varones y 2 mujeres con un rango etario de 27 a 59 años. Las principales causas fueron: en el 60% traumatismo (10/17: 8 por arma de fuego, 2 por ataque animal); 17,5% por enfermedades congénitas (neurofibromatosis), 17,5% por quemaduras y 1 caso por lesión tumoral (5%). Hay 2 muertes informadas. Una de ellas, el primer caso chino, debido a una falta de adhesión y cumplimiento del régimen inmunosupresivo, producida a los 2 años. La segunda muerte se observó en un paciente del grupo del Dr. Lantieri, que sufrió un paro cardiorrespiratorio en quirófano durante una de las reintervenciones secundarias a un cuadro de sepsis por citomegalovirus.

En el primer caso comunicado (Amiens, Francia; 2005; Dubernard),^{1,3} la paciente sufrió 2 episodios de rechazo agudo y falla renal, lo que obligó a la suspensión del tacrolimus. Se describen también herpes labial, molusco contagioso y microangiopatía trombótica, con buena respuesta al trata-

miento. Además, un carcinoma *in situ* del cérvix uterino requirió una conización. En este caso también se realizó trasplante de médula ósea. La paciente se encuentra viva con resultados muy buenos y satisfactorios.

La tabla 3 resume los casos hasta hoy.

SITUACIÓN EN LA ARGENTINA

La República Argentina siempre ha sido pionera en el área de la trasplantología. Ya en la década de 1920, Antonio Manes realizó el primer trasplante de córneas en el Hospital Rawson. Le siguieron los Dres. Lanari, Bellizi y Favalaro, entre tantos otros. El Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) centraliza y coordina todos los trasplantes del territorio. Nuestra institución desde sus comienzos ha procurado y estimulado el trasplante en la Argentina. Ya en el año 1949, el Dr. Otolengui realizó en nuestra institución el primer trasplante de hueso. En 1988 el Dr. de Santibañes practicó el primer trasplante hepático de la Argentina. En la actualidad se realizan trasplantes de córnea, hueso, hígado, intestino delgado, riñón, renopáncreas, páncreas, corazón y pulmón.

Sin duda, una institución en planes de desarrollar un programa de trasplante facial debe contar con equipos altamente entrenados en el tratamiento de lesiones trau-

TABLA 3. Trasplantes faciales desde 2005 hasta 2012

1	Nov 2005	Francia	F	Traumatismo	P	Vivo
2	Abr 2006	China	M	Traumatismo	P	Muerto (2 años)
3	Ene 2007	Francia	M	Neurofibroma	P	Vivo
4	Dic 2008	EE.UU.	M	Traumatismo	CT	Vivo
5	Mar 2009	Francia	M	Traumatismo	P	Vivo
6	Abr 2009	Francia	M	Quemadura	P	Muerto (2 meses)
7	Abr 2009	EE.UU.	F	Quemadura	P	Vivo
8	Ago 2009	Francia	M	Traumatismo	P	Vivo
9	Ago 2009	España	M	Tumor	P	Vivo
10	Nov 2009	Francia	M	Traumatismo	P	Vivo
11	Ene 2010	España	M	Neurofibroma	P	Vivo
12	Mar 2010	España	M	Traumatismo	T	Vivo
13	Jun 2010	Francia	M	Neurofibroma	T	Vivo
14	Mar 2011	EE.UU.	M	Quemadura	T	Vivo
15	Abr 2011	Francia	M	Traumatismo	P	Vivo
16	Abr 2011	Francia	M	Traumatismo	P	Vivo
17	Abr 2011	EE.UU.	F	Quemadura	T	Vivo
18	2012	Turquía	M	Quemadura		Vivo

Fuente: modificado: Siemionow MZ, Ozturk C. Face Transplantation: Outcomes, Concerns, Controversies, and Future Directions. *J Craniofac Surg.* 2012 Jan;23(1):254-9. (P=Parcial; CT=Casi Total; T=Total)

máticas y neoplásicas de cabeza y cuello, un programa de reconstrucción microquirúrgica de excelencia, una terapia intensiva y plantel infectológico experimentado y un grupo de patólogos entrenados en piel y mucosas. La institución debe asegurar ella misma o mediante la cobertura médica del paciente el soporte financiero necesario tanto para el momento del trasplante como para la evaluación previa y para el seguimiento, que hasta el día de hoy debe considerarse de por vida. El establecimiento y el programa deben asegurar personal de reemplazo idóneo.

El pasado, presente y futuro de nuestro país y muchos de sus profesionales e instituciones en el área de la trasplantología nos hace considerarlo en condiciones óptimas para afrontar el trasplante facial en la Argentina.

FUTURO

Hace solo 10 años, el trasplante facial era ficción; hace no más de 7 se convirtió en una realidad.

Cada día son más los equipos multidisciplinarios que se forman y preparan para enfrentar todos los dilemas que conciernen al trasplante facial. Sin duda aún quedan muchas preguntas por responder. La discusión, la creación de nuevos protocolos y el tratado de nuevas leyes responderán a algunas de esas preguntas. Otras serán solo develadas con el paso del tiempo.

Como se estableció anteriormente, el obstáculo más difícil de sortear es el inmunológico. Hoy en día el objetivo máximo es el desarrollo de la tolerancia, lo que implicaría función y anatomía patológica normales sin el uso de inmunosupresión.¹¹

CONCLUSIONES

De todas las deformidades y/o deficiencias, la socialmente más devastadora es la desfiguración facial.^{3,17} A ella se

suma la imposibilidad de comer, beber o incluso hablar. Los trastornos psíquicos, físicos y sociales muchas veces llevan a estos pacientes a lo que Grayling describe como "ser prisioneros en sus propias casas".⁴⁰

Como contrapartida, algunos autores sostienen que el eventual daño que existe por la potencial pérdida del injerto es lo suficientemente grande para no justificar el procedimiento.¹ No obstante, hasta la actualidad, eso no ha ocurrido. El trasplante de cara demostró ser una estrategia segura, factible y reproducible, que brinda una alternativa válida para un problema que no las tenía o eran claramente insuficientes.¹⁴ Ofrece una solución mediante un procedimiento, con la particularidad de que no solo "cubre" sino que intenta restituir forma y función.¹

Cada día son más las instituciones y los países que se preparan para este procedimiento y la Argentina es uno de ellos.

NOTA DE LOS AUTORES

Desde la elaboración del presente manuscrito a mediados de 2012 al día de hoy se han registrado otros casos de trasplante facial. La suma hasta mayo 2013 es de 26 y Bélgica otro de los países involucrados. Las muertes registradas son 4 (a las conocidas se suma el caso de Turquía y un caso Español). El trasplante más amplio registrado incluyó la totalidad de la cara, el maxilar, la mandíbula y la lengua a cargo del Dr. Rodriguez en Baltimore, EEUU). Los largos períodos posoperatorios, tiempos para evaluar resultados, protección de receptores y donantes llevan: a que no todos estén científicamente publicados al día de la fecha. El vertiginoso avance en el manejo y los buenos resultados hasta hoy hacen pensar que cada año serán más los pacientes, instituciones y países involucrados en el trasplante facial.

REFERENCIAS

1. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B, et al. First human face allograft: early report. *Lancet*. 2006;368(9531):203-9.
2. Lantieri L, Meningaud JP, Grimbert P, et al. Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008;372(9639):639-45. Comentario: Dubernard JM, Devauchelle B. *Face transplantation*. *Lancet*. 2008;372(9639):603-4.
3. Dubernard JM, Lengelé B, Morelon E, et al. Outcomes 18 months after the first human partial face transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2451-60. Comentario: Guntinas-Lichius O. Outcomes 18 months after the first human partial face transplantation. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2179-80; author reply 2180.
4. Petruzzo P, Testelin S, Kanitakis J, et al. First human face transplantation: 5 years outcomes. *Transplantation*. 2012;93(2):236-40.
5. Guo S, Han Y, Zhang X, et al. Human facial allotransplantation: a 2-year follow-up study. *Lancet*. 2008;372(9639):631-8.
6. Siemionow MZ, Papay F, Djohan R, et al. First U.S. near-total human face transplantation: a paradigm shift for massive complex injuries. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(1):111-22.
7. Siemionow MZ, Papay F, Alam D, et al. Near-total human face transplantation for a severely disfigured patient in the USA. *Lancet*. 2009;374(9685):203-9.
8. Barret JP, Gavalda J, Bueno J, et al. Full face transplant: the first case report. *Ann Surg*. 2011;254(2):252-6.
9. Petit F, Paraskevas A, Minns AB, et al. Face transplantation: where do we stand? *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(5):1429-33.
10. Siemionow MZ, Kulahci Y, Bozkurt M. Composite tissue allotransplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(6 Suppl):e327-39.
11. Siemionow MZ, Klimczak A. Tolerance and future directions for composite tissue allograft transplants: part II. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(1):7e-17e.
12. Park EE, Genden EM. Facial transplantation: the next frontier in head and neck reconstruction. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2009;17(2):271-7.
13. Pushpakumar SB, Barker JH, Soni CV, et al. Clinical considerations in face transplantation. *Burns*. 2010;36(7):951-8.
14. Barret JP, Serracanta J, Collado JM, et al. Full face transplantation organization, development, and results - the Barcelona experience: a case report. *Transplant Proc*. 2011;43(9):3533-4.
15. Lantieri L, Hivelin M, Audard V, et al. Feasibility, reproducibility, risks and benefits of face transplantation: a prospective study of outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11(2):367-78.
16. Vasilic D, Alloway RR, Barker JH, et al. Risk assessment of immunosuppressive

- therapy in facial transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(3):657-68.
17. Hui-Chou HG, Nam AJ, Rodriguez ED. Clinical facial composite tissue allotransplantation: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(2):538-46.
18. Siemionow MZ, Ozturk C. Face transplantation: outcomes, concerns, controversies, and future directions. *J Craniofac Surg.* 2012;23(1):254-9.
19. Yi C, Guo S. Facial transplantation: lessons so far. *Lancet.* 2009;374(9685):177-8.
20. Strong C. An ongoing issue concerning facial transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1115-6.
21. Sinno HH, Thibaudeau S, Duggal A, et al. Utility scores for facial disfigurement requiring facial transplantation [outcomes article]. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(2):443-9.
23. Lantieri L. Face transplant: a paradigm change in facial reconstruction. *J Craniofac Surg.* 2012;23(1):250-3.
22. Hollenbeck ST, Erdmann D, Levin LS. Current indications for hand and face allotransplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(2):495-8.
24. Pomahac B, Diaz-Siso JR, Bueno EM. Evolution of indications for facial transplantation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(11):1410-6.
25. Siemionow MZ, Gordon CR. Institutional review board-based recommendations for medical institutions pursuing protocol approval for facial transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(4):1232-9.
26. Siemionow MZ, Gordon CR. Overview of guidelines for establishing a face transplant program: a work in progress. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1290-6.
27. Losee JE, Fletcher DR, Gorantla VS. Human facial allotransplantation: patient selection and pertinent considerations. *J Craniofac Surg.* 2012;23(1):260-4.
28. Pomahac B, Papay F, Bueno EM, et al. Donor facial composite allograft recovery operation: Cleveland and Boston experiences. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(3):461e-467e.
29. Bueno EM, Diaz-Siso JR, Pomahac B. A multidisciplinary protocol for face transplantation at Brigham and Women's Hospital. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(12):1572-9.
30. Soga S, Wake N, Bueno EM, et al. Non-invasive vascular images for face transplant surgical planning. *Eplasty.* 2011;11:e51.
31. Pomahac B, Lengele B, Ridgway EB, et al. Vascular considerations in composite midfacial allotransplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(2):517-22.
32. Mathes D. Discussion: Vascular considerations in composite midfacial allotransplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(2):523-4.
33. Pomahac B, Pribaz J. Facial composite tissue allograft. *J Craniofac Surg.* 2012;23(1):265-7.
34. Pomahac B, Pribaz J, Eriksson E, et al. Three patients with full facial transplantation. *N Engl J Med.* 2012;366(8):715-22.
35. Siemionow MZ, Gharb BB, Rampazzo A. Pathways of sensory recovery after face transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(5):1875-89.
36. Chong T. Discussion. Pathways of sensory recovery after face transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(5):1890-1.
37. Gordon CR, Siemionow M, Papay F, et al. The world's experience with facial transplantation: what have we learned thus far? *Ann Plast Surg.* 2009;63(5):572-8.
38. Leonard DA, Gordon CR, Sachs DH, et al. Immunobiology of face transplantation. *J Craniofac Surg.* 2012;23(1):268-71.
39. Cendales LC, Kanitakis J, Schneeberger S, et al. The Banff 2007 working classification of skin-containing composite tissue allograft pathology. *Am J Transplant.* 2008;8(7):1396-400.
40. Grayling AC. Face transplantation and living a flourishing life. *Lancet.* 2008;371(9614):707-8.