

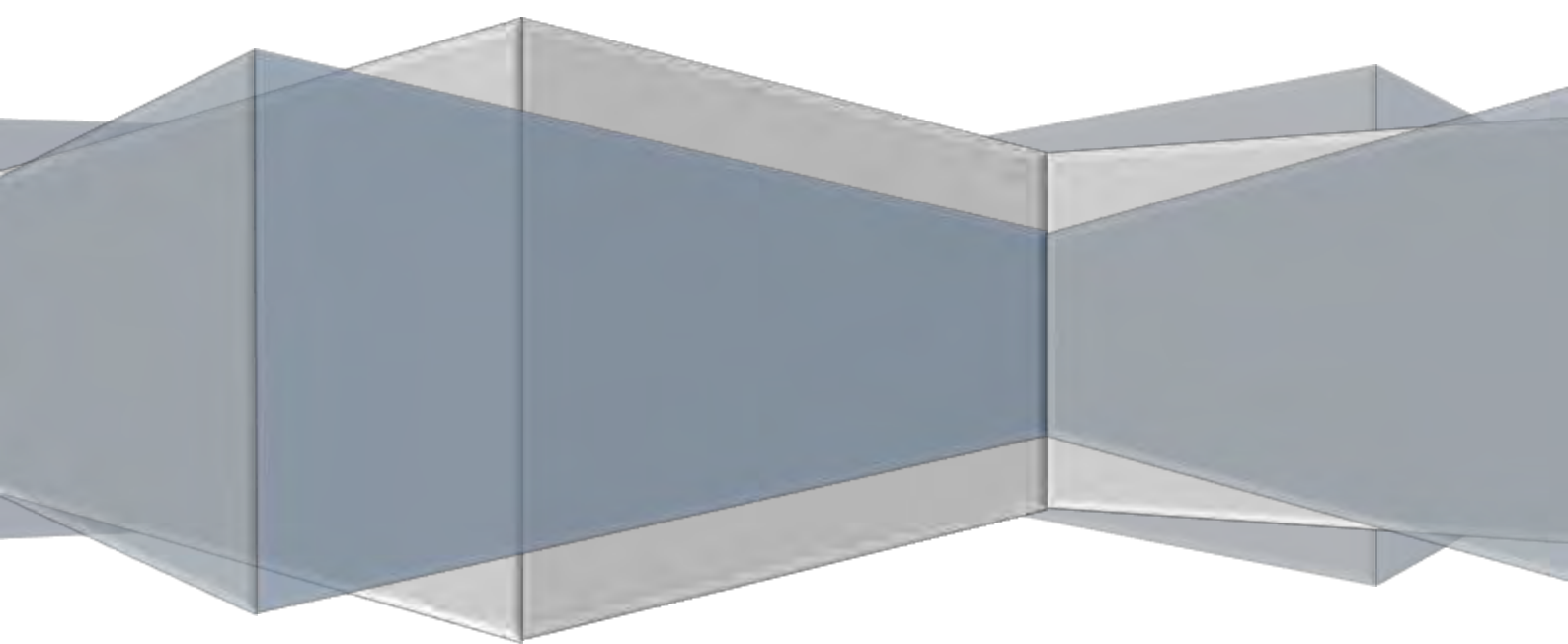
TESIS DOCTORAL



FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Cirugía

***ALOTRASPLANTE DE TEJIDO  
COMPUESTO FACIAL.***

***BASES EXPERIMENTALES, ESTUDIO  
PRECLÍNICO EN CADÁVERES Y SU  
APLICACIÓN CLÍNICA EN EL HUMANO.***



*Fernando Julio Barrera Pulido  
2014*



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Cirugía

***ALOTRASPLANTE DE TEJIDO COMPUESTO  
FACIAL. BASES EXPERIMENTALES, ESTUDIO  
PRECLÍNICO EN CADÁVERES Y SU APLICACIÓN  
CLÍNICA EN EL HUMANO.***

TESIS DOCTORAL



***Fernando Julio Barrera Pulido***

***Sevilla, Septiembre de 2014***

**Directores: *Prof. Dr. D. Pedro Infante Cossío.  
Dr. D. Tomás Gómez Cía.***





Universidad de Sevilla

D. Pedro Infante Cossío, Profesor Titular Vinculado del Departamento de Cirugía, de la Universidad de Sevilla, hace constar que el trabajo titulado **"Alotrasplante de tejido compuesto facial. Bases experimentales, estudio preclínico en cadáveres y su aplicación clínica en el humano"** presentado por D. Fernando Julio Barrera Pulido, ha sido realizado bajo su tutela y dirección y cumple con los requisitos para ser presentado y defendido como Tesis, para optar al Grado de Doctor.

Lo que firma en Sevilla a 1 de Septiembre de 2014.

Fdo: D. Pedro Infante Cossío





Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD



D. Tomás Gómez Cía, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe del Servicio de Cirugía Plástica y Quemados del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, hace constar que el trabajo titulado **"Alotrasplante de tejido compuesto facial. Bases experimentales, estudio preclínico en cadáveres y su aplicación clínica en el humano"** presentado por D. Fernando Julio Barrera Pulido, ha sido realizado bajo su tutela y dirección y cumple con los requisitos para ser presentado y defendido como Tesis, para optar al Grado de Doctor.

Lo que firma en Sevilla a 1 de Septiembre de 2014.

Fdo: D. Tomás Gómez Cía





## **DEDICATORIA**

A mi madre, que me dió la vida.  
A mi padre, que vela por mi vida.  
A Elena, mi mujer, que da sentido a cada minuto de mi vida.  
A mis tres hijos, continuadores de la vida.



## **AGRADECIMIENTOS**

A nuestros pacientes. En especial a Rafael y su familia, pues además de sufrir la penosidad de su enfermedad, deben sobrellevar nuestros tratamientos, con sus éxitos y sus fracasos. Para Rafael, ya que de alguna forma, todo este trabajo clínico y experimental surgió con la esperanza y el deseo de procurar su curación y mejoría, que hiciera soportable su enfermedad.

Al Prof. Pedro Infante Cossío, por su inestimable ayuda y su estrecha colaboración en este trabajo. Por su tiempo, su paciencia y minuciosidad en la preparación y las correcciones. Gracias por contagiarme su entusiasmo por el tema, por orientarme en la elaboración de la Tesis y por ayudarme cuando lo precisé durante estos años. Sin su participación, nada hubiera sido posible.

Al Dr. Tomás Gómez Cía, mi maestro en el campo de la Microcirugía y de la Cirugía Reconstructiva, por sus enseñanzas y por la confianza que depositó en mí. Le debo que me transmitiera una forma y un estilo de trabajo clínico e investigador. Gracias por pensar en mí al encomendarme el tema de esta Tesis.

A mis todos mis compañeros del Servicio de Cirugía Plástica y Quemados del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Ha sido un privilegio primero formarme y después trabajar con ellos. Al Dr. Domingo Sicilia Castro, verdadero artífice e impulsor del trabajo clínico desarrollado en este trabajo. Al Dr. Francisco Carvajo Pérez y a la Dra. Araceli Lagares Borrego, con los que tantas horas he compartido en el quirófano. A la Dra. Purificación Gacto Sánchez, sin cuya colaboración en el quirófano experimental habría sido imposible este trabajo.

A mis residentes. De forma muy especial a José Alberto Fernández Álvarez, que supo poner en orden los datos y realizar en gran medida el estudio estadístico de este trabajo. Gracias por su generosidad. Y a Victoria Prats Golczer y Ricardo López Martos, por su ayuda en la revisión bibliográfica.

A todos los profesionales que han participado en el Equipo multidisciplinar de trasplante de cara de nuestro hospital (médicos, enfermeros). Sin ellos nada de este tema hubiera sido posible. Sobre todo a los miembros del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, encabezados por los Dres. González Padilla, Hernández Guisado, García Perla y Belmonte Caro. Gracias por sus constantes aportaciones.

Al personal del quirófano experimental del Hospital Universitario Virgen del Rocío, al Grupo de Innovación Tecnológica del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" (en concreto, a Dña. Cristina Suárez Mejías y D. Gorka Gómez Ciriza), a la Unidad de Radiología del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" y al Departamento de Anatomía y Embriología Humana de la Facultad de Medicina de Sevilla.

A mis padres, por su calidad humana y profesional que supone para mí un referente clave en mi vida.

A mi mujer, por su apoyo incondicional, y a mis tres hijos. Espero poder compensarles el tiempo que les robé por todas las horas que le he dedicado a este trabajo.

## ***ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES.***

3D:	Tres Dimensiones.
ATC:	Aloinjerto de Tejido Compuesto.
CMH:	Complejo Mayor de Histocompatibilidad.
DICOM:	Digital Imaging and Communication in Medicine.
HLA:	Antígeno de Histocompatibilidad Humano.
ICC:	Coeficiente de Correlación Interclase (Interclass Correlation Coefficient).
MMF:	Mofetil Micofenolato.
PET:	Tomografía por Emisión de Positrones.
PRA:	Pocentaje de Células en Panel (Pannel Reactive Antibody).
PTH:	Trasplante Heterotópico Provisional (Provisional Heterotopic Transplant).
RNM:	Resonancia Nuclear Magnética.
TC:	Tomografía Computadorizada.
TF:	Trasplante Facial.
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos.
VirSSPA:	Realidad Vitual. Sistema Sanitario Público de Andalucía.



# ***RESUMEN.***

## ***TÍTULO:***

**ALOTRASPLANTE DE TEJIDO COMPUESTO FACIAL. BASES EXPERIMENTALES, ESTUDIO PRECLÍNICO EN CADÁVERES Y SU APLICACIÓN CLÍNICA EN EL HUMANO.**

## ***INTRODUCCIÓN.***

Somos testigos de excepción de los avances acaecidos en varios ámbitos de la Medicina y de la Cirugía, en particular, el que ha supuesto la aplicación del aloinjerto de tejido compuesto (ATC) para proveer una solución definitiva a pacientes que presentaban defectos faciales de muy difícil reconstrucción con las técnicas quirúrgicas existentes hasta el momento.

Desde el primer trasplante de cara en humanos realizado en Francia en 2005, este procedimiento se ha convertido en una realidad clínica en varios países (Francia, China, EEUU, España y Turquía), y pronto estará disponible en muchos otros países y hospitales. Hasta la fecha se han hecho 28 trasplantes de cara. Sin embargo, todavía hay muchos campos de investigación experimental y de aplicación clínica para conocer la dimensión terapéutica real de este procedimiento.

Todos los datos que han sido publicados de estos primeros casos clínicos en torno al ATC en territorio facial y los relevantes avances que se han llevado a cabo por todos los grupos de trabajo a nivel mundial de aspectos muy variados de la investigación han consolidado este procedimiento, no sólo en el ámbito quirúrgico, sino también desde la perspectiva anatómica, inmunológica y neuropsicológica. En este sentido, a pesar de que la investigación básica y experimental ha resuelto algunos problemas de dominio técnico quirúrgico, se hacen necesarios modelos anatómicos experimentales y preclínicos para su aplicación clínica concreta y a medida para estos pacientes. La fiabilidad del ATC en territorio facial total debe ser verificada previamente antes de llevar a cabo pruebas clínicas realizadas en humanos.

Hasta el momento, la mejor indicación para realizar los trasplantes son los defectos faciales extensos de origen traumático o por quemaduras, que puedan afectar varias unidades anatómicas del territorio facial, especialmente en pacientes jóvenes y sanos. En estos casos, el diseño de un aloinjerto que incluya desde la superficie de la piel hasta el plano subperióstico de un modelo segmentario, unido o no a un soporte óseo vascularizado a nivel de su capa profunda, ha demostrado ser

efectivo. Otro grupo de pacientes con una indicación alternativa para la realización del ATC en territorio facial lo constituyen los casos de tumores benignos deformantes y progresivos (neurofibromatosis) o las malformaciones vasculares extensas en el área facial.

Actualmente se están abriendo nuevas expectativas a otro tipo de pacientes. Esta cirugía innovadora y experimental está aún en sus fases iniciales y es extremadamente compleja en comparación relativa con otros subtipos de trasplantes de tejidos como por ejemplo, el de pared abdominal. Así, según el sistema de clasificación del aloinjerto de tejido compuesto en virtud de su complejidad, los ATC en territorio facial constituyen el procedimiento más complejo porque requieren equipos multidisciplinares y difícil rehabilitación.

Los rápidos avances que han tenido lugar en los trasplantes de órganos sólidos han incrementado la seguridad y las posibilidades de éxito de estos procedimientos. Un requisito esencial para lograr estos resultados es el conocimiento necesario para la adaptación de volúmenes y tamaños entre donante y receptor, así como el estudio de la compatibilidad entre los vasos sanguíneos de ambos sujetos.

A pesar de la buena correlación entre los volúmenes estimados y reales de los injertos a trasplantar, debe tenerse en cuenta un margen de error. Schroeder y cols. presentan una tasa media de inexactitud en la predicción de volúmenes en el injerto de entre el 9 y el 12% utilizando TAC y RMN, respectivamente, comparado con el peso real. Salvalaggio y cols. encontraron una diferencia significativa entre los volúmenes del injerto calculados mediante RMN y los volúmenes hallados de forma intraoperatoria. Algunos autores refieren una sobreestimación de los volúmenes obtenidos con RMN con respecto a los reales del 9%. Estiman que las inexactitudes del TAC varían entre el 32% de infraestimación y el 21% de sobreestimación en el cálculo de volúmenes con respecto a la realidad. Se piensa que la principal causa de estas discrepancias está relacionada con la perfusión del injerto ya que la volumetría mediante imágenes calcula los volúmenes del órgano perfundido, mientras que las mediciones en el injerto a trasplantar se llevan a cabo cuando este está desprovisto de sangre.

En el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, desde el año 2005, se procede al diseño de una herramienta software para la planificación y optimización de la cirugía llamada VirSSPA, financiado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Dicha herramienta a través de imágenes radiológicas convencionales (TAC, RM, PET) en formato DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) genera un modelo en 3D del paciente y permite la intervención de virtual de la cirugía, posibilitando al cirujano elegir la opción menos invasiva y más óptima para el paciente. Esta herramienta ha sido pilotada en la Unidad de Cirugía Plástica y Grandes Quemados y la Unidad de Cirugía Oral y Maxilofacial, superándose los mil casos reales planificados. La eficacia de la herramienta ha sido demostrada y los cirujanos declaran la satisfacción por el uso de la herramienta.

La selección del donante ideal es un procedimiento complejo; se fundamenta en parámetros antropométricos (edad, sexo, talla, altura), bioquímicos y de



histocompatibilidad, entre otros factores. Disponer de un nuevo servicio de reconstrucción facial mediante el soporte de herramientas que permitieran planificar y simular de forma analógica y digital la cirugía de trasplante en territorio facial sería de gran utilidad, al obtener una mayor precisión y fiabilidad en la adaptación de volúmenes, tamaños y formas tridimensionales, así como en el ajuste entre vasos donantes y receptores, en el ATC al territorio facial.

Hasta donde hemos podido revisar no existen evidencias científicas que demuestren la utilización de estas u otras técnicas de imagen similares para la selección del donante idóneo en cirugía de trasplante de cadáver a estructuras faciales en Cirugía Plástica y Reparadora.

## ***OBJETIVOS.***

### ***OBJETIVOS GENERALES.***

1. Realizar una revisión bibliográfica sistemática y un estudio comparativo de las publicaciones del trasplante de cara en el periodo comprendido entre Enero del 2000 y Junio del 2014.
2. Llevar a cabo un estudio comparativo de los casos clínicos descritos en la literatura hasta la fecha de trasplante de cara, basándonos en publicaciones indexadas, resúmenes y actas de congresos, páginas webs sanitarias y artículos periodísticos.
3. Estudiar las bases anatómicas de diversos modelos de aloinjertos de tejidos compuestos faciales, cuáles son sus componentes cutáneos, musculares, nerviosos y vasculares en piezas cadavéricas crioconservadas y sus variaciones anatómicas en una muestra representativa de especímenes anatómicos. Valorar su viabilidad anatómica y la posible aplicación clínica de los diferentes modelos para la cirugía reconstructiva de los pacientes con severas desfiguraciones en el territorio facial.
4. Describir la técnica quirúrgica real empleada en un trasplante facial, tanto en sobre el donante como el receptor y la monitorización del rechazo.

### ***OBJETIVOS ESPECÍFICOS.***

- 1.** Análisis de los resultados clínicos de la aplicación en la práctica clínica de los diferentes modelos de aloinjertos para la reconstrucción de defectos severos en el territorio facial.
- 2.** Control de tiempos quirúrgicos y de ensayos de cirugía sobre los modelos preclínicos en las piezas anatómicas mantenidas por criopreservación y

realización de estudios anatómicos de diseño de aloinjertos para cirugía reconstructiva.

- 3.** Incorporación de una herramienta informática de ayuda en el diseño digital de los modelos de aloinjertos para la reconstrucción de defectos faciales severos mediante microcirugía reconstructiva.
- 4.** Validar un software de realidad virtual para el registro de las medidas antropométricas, como un primer paso hacia la búsqueda y caracterización de donantes con receptores en el proceso de planificación preoperatoria que precede a la extracción de un trasplante de tejidos faciales.
- 5.** Análisis de la tecnología de digitalización de imágenes mediante el uso de la realidad virtual VirSSPA como ayuda en la toma de decisiones para la elección del donante, planificación y optimización de la intervención quirúrgica aplicadas al ATC facial.
- 6.** Introducción de las técnicas de digitalización 3D en nuestro protocolo de planificación quirúrgica mediante realidad virtual. Integración de un nuevo módulo que las contemple en la aplicación VirSSPA y, como una línea de innovación complementaria, la obtención de plantillas tridimensionales mediante técnicas de prototipado rápido aplicadas a la cirugía del contorno corporal en cirugía reconstructiva.

## ***DISEÑO DEL ESTUDIO.***

El plan de trabajo propuesto se basa en la consecución de cuatro grandes bloques:

1. Revisión y lectura crítica de las publicaciones relacionadas con el trasplante facial.
2. Estudio de especímenes anatómicos criopreservados.
3. Análisis de la realidad virtual y su aplicación al ATC facial.
4. Aplicación clínica del ATC facial.

### ***BLOQUE 1.***

#### ***Revisión de la literatura científica.***

Se efectuará la revisión bibliográfica y el estudio comparativo de las publicaciones sobre trasplante de cara en el periodo comprendido entre Enero del 2000 y Junio del 2014 basándonos en publicaciones indexadas, resúmenes y actas de congresos, páginas webs sanitarias y artículos periodísticos.

Se recogerán de forma pormenorizada las características propias de cada uno de los casos clínicos en los que se ha llevado a cabo el trasplante facial.

## **BLOQUE 2.**

### ***Estudio de especímenes cadavéricos criopreservados.***

Previa autorización del Comité Ético hospitalario se procederá a la adquisición de cinco especímenes anatómicos criopreservados a través de la Fundación Life Legacy (USA). Dichas preparaciones anatómicas serán custodiadas y conservadas en el Centro Regional de Transfusiones Sanguíneas (área Banco de Tejidos) del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Se creará una plantilla de recogida de datos antropométricos de aplicación a todos los especímenes, generando una base de datos con las medidas analógicas llevadas a cabo por tres observadores independientes. Dichas medidas vendrán referenciadas en distintos puntos anatómicos, serán reproducibles de espécimen a espécimen y fácilmente medibles. Se discriminarán las medidas de los tejidos blandos de las llevadas a cabo en el esqueleto óseo.

Se procederá al análisis estadístico de los datos obtenidos en formato Hoja de Excel, utilizando el programa SPSS.

Se realizará el estudio anatómico del aloinjerto sobre las 5 piezas cadavéricas conservadas. Dicho estudio comprenderá la reproducción fidedigna de la planificación quirúrgica planteada en un caso real seleccionado entre los candidatos a recibir el ATC facial. Se identificarán los límites anatómicos de disección, así como las estructuras anatómicas involucradas (musculatura, troncos nerviosos sensitivos supraorbitario, infraorbitario y mentonianos, nervios faciales, glándulas submaxilares y parótidas y estructuras vasculares cérvico-faciales).

Una vez disecado por completo el modelo de ATC propuesto se procederá a su registro gráfico y conservación en frío.

## **BLOQUE 3.**

### ***Aplicación de la realidad virtual en el ATC facial.***

En cada uno de los especímenes, antes de proceder a la disección anatómica y a la toma de medidas tal y como se especificó en el punto anterior, se llevará a cabo un TAC, **que denominaremos "preoperatorio". Una vez realizada la disección de la pieza, realizaremos otro TAC "postoperatorio".**

Con las imágenes generadas, en formato DICOM, y usando la aplicación informática de procesamiento de imágenes VirSSPA, se realizará una reconstrucción en 3D de cada uno de los especímenes anatómicos.

Se llevará a cabo, mediante tres observadores independientes, la medición de las distancias de las referencias anatómicas prefijadas con anterioridad en las imágenes de realidad virtual, tanto sobre los tejidos blandos, como en el esqueleto óseo. Se generará una tabla de recogida de datos en formato Excel. Realizaremos el estudio comparativo y análisis estadístico de todos los datos generados tras las mediciones reales analógicas y las obtenidas mediante realidad virtual.

Se llevará a cabo, mediante la aplicación de la herramienta de realidad virtual VirSSPA, la estimación de la idoneidad tisular realizando el trasplante virtual cruzado de cada uno de los especímenes estudiados, para valorar la capacidad de usarlo como herramienta de valoración preoperatoria en el caso del ATC facial.

Se valorará igualmente la posibilidad de elaborar un modelo en resina polimérica a partir de las imágenes de realidad virtual para calibrar las necesidades reales de tejido en el caso clínico real de ATC facial.

#### ***BLOQUE 4. Aplicación clínica del ATC facial.***

Estudio de investigación clínica y descripción del protocolo pre y perioperatorio de extracción e implantación del trasplante facial.

Se aplicará la realidad virtual como herramienta para determinar la idoneidad del donante, sabiendo previamente los requerimientos titulares teóricos calculados mediante la reconstrucción virtual de la resección y la estimación de dimensiones y volúmenes en el paciente receptor.

Se efectuará un análisis pormenorizado de los resultados obtenidos tras la realización del ATC facial en nuestro paciente real.

#### ***RESULTADOS.***

En el periodo de estudio se han publicado un total de 192 artículos, constatándose un aumento progresivo de las publicaciones a partir del año 2006. Hasta la fecha, sólo se han publicado en la literatura resultados detallados de 18 casos.

Existe una variación en los protocolos de selección de los pacientes de cada uno de los grupos de trabajo así como en las características del donante, los componentes del aloinjerto de tejido facial, la secuencia del acto quirúrgico, inmunoterapia y los criterios de monitorización del rechazo inmunológico han sido diferentes en algunos aspectos.

El estudio estadístico de los valores recogidos de forma analógica y digital en cada uno de los especímenes cadavéricos por los tres observadores independientes, reveló que los Coeficientes de Correlación Interclase (ICC) calculados fueron  $>0,6$  (correlación sustancial o casi perfecta) para la totalidad de los pares de variables, con la excepción de 2 de las mediciones recogidas en el tejido óseo. Además se alcanzaron valores del  $ICC > 0,8$  hasta en 6 de las medidas antropométricas estudiadas.

El 26 de enero de 2010, se llevó a cabo un injerto de tejido facial compuesto (ATC) extraído a partir de un donante a corazón parado, que comenzó poco después de la donación del corazón y los pulmones. Los componentes osteomiocutáneos del ATC de cara contenían desde la piel hasta el periostio de los dos tercios inferiores de la cara. El receptor, un hombre de raza caucásica de 35 años de edad, de Sevilla, España, recibió el ATC después de la resección radical de neurofibromas plexiformes masivos bilaterales. El procedimiento de reconstrucción se inició mediante la conexión microquirúrgica del trasplante con carácter heterotópico provisional a los vasos femorales del receptor con el objeto de minimizar los tiempos de isquemia, completar la resección de los neurofibromas faciales.

La secuencia de los procedimientos de microcirugía comenzó realizando un Trasplante Heterotópico Provisional del ATC a los vasos femorales del receptor en el muslo derecho. Durante la intervención, el paciente experimentó una considerable pérdida de sangre que requirió la transfusión de 24 unidades de concentrado de hemáties. Se requirió una revisión quirúrgica en el día 7 para eliminar un hematoma extenso en el lado derecho de la ATC. El régimen inmunosupresor de mantenimiento incluyó esteroides, micofenolato mofetilo y tacrolimus.

## ***CONCLUSIONES.***

El protocolo descrito en este estudio, así como la experiencia clínica acumulada ha demostrado la viabilidad del trasplante facial como opción reconstructiva, si bien se sigue considerando un procedimiento experimental del que todavía quedan aspectos por resolver.

Los resultados indican que desde el punto de vista clínico, técnico e inmunológico, los trasplantes faciales han logrado la rehabilitación funcional, estética y social en pacientes con graves secuelas en la cara.

En el trasplante facial, la planificación preoperatoria es fundamental para seleccionar un aloinjerto cuya compatibilidad anatómica con el defecto del receptor sea lo más exacta posible. Las dimensiones de la cara del potencial donante deben ser congruentes para asegurar la viabilidad del procedimiento y la inserción adecuada del aloinjerto en el defecto. La obtención de las mediciones antropométricas con el software de realidad virtual muestra una correlación equivalente a las producidas usando un método analógico convencional. Las

reconstrucciones 3D obtenidas mediante el uso de un software de realidad virtual pueden desempeñar un papel útil para facilitar la caracterización de la cara del donante.

El procedimiento del trasplante heterotópico provisional ha demostrado ser un procedimiento fiable para facilitar la extracción de un ATC facial de un donante cadáver, que reduce el tiempo de isquemia perioperatoria, que permite hacer un trabajo de banco del ATC y, finalmente, evita el rechazo hiperagudo del trasplante.

**PALABRAS CLAVE:** Trasplante de cara, aloinjerto de tejido compuesto, trasplante heterotópico, reconstrucción, realidad virtual.

# ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN Y ACREDITACIONES PREVIAS</b>	<b>1</b>
	1. Justificación.....	1
	2. Acreditaciones previas.....	2
<b>II.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.</b>	<b>7</b>
	<b>1. Bases experimentales de los trasplantes.</b>	
	1.1. Breve historia del trasplante de órganos sólidos .....	10
	1.2. Tipos de trasplantes .....	11
	1.3. Tipos de donantes .....	12
	1.4. Muerte Encefálica .....	13
	1.5. Clasificación de los trasplantes .....	16
	1.6. Inmunología del trasplante .....	18
	1.7. Terapia inmunosupresora .....	23
	<b>2. Aloinjertos de tejido compuesto.</b>	
	2.1. Historia .....	31
	2.2. Componentes del Aloinjerto de Tejido Compuesto .....	38
	2.3. Clasificación del Aloinjerto de Tejido Compuesto de cara..	44
	<b>3. El trasplante de estructura facial.</b>	
	3.1. Indicaciones del trasplante facial .....	46
	3.2. Aspectos anatómo-quirúrgicos en el TF .....	48
	3.3 Tipos de ATC facial .....	50
	3.4. Estudios experimentales en animales .....	54
	3.5. Estudios experimentales en cadáveres .....	60
	3.6. Viabilidad del trasplante facial .....	62
<b>III.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</b>	<b>69</b>
<b>IV.</b>	<b>OBJETIVOS.</b>	<b>73</b>
<b>V.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>75</b>
	5.1. Estudio preclínico en cadáveres.	
	1. Extracción del ATC parcial de la cara .....	75
	2. Elaboración de una epítisis facial .....	82
	3. Planificación preoperatoria del ATC .....	84
	5.2. Protocolo de extracción del ATC del donante.....	94
	5.3. Revisión sistemática de la literatura .....	100

<b>VI. RESULTADOS.</b>	<b>103</b>
6.1. Estudio preclínico en cadáveres.....	103
1. Extracción del ATC parcial de la cara.	
2. Planificación preoperatoria del ATC.	
6.2. Aplicación clínica del <b>TF parcial en el humano</b> .....	109
2.1. Extracción del ATC del donante.....	109
2.2. Restauración de la cara del donante.....	114
2.3. Aplicación del ATC en el receptor.....	122
6.3. Revisión sistemática de la literatura.....	133
3.1. Análisis bibliométrico de los artículos.....	133
3.2. Características de los casos clínicos de TF.....	134
3.3. Detalles de los <b>casos clínicos de TF</b> .....	144
<b>VII. DISCUSIÓN.....</b>	<b>177</b>
7.1. Modelos preclínicos de TF en animales.....	178
7.2. Estudios preclínicos de TF en cadáveres.....	179
7.3. Aspectos quirúrgicos generales en el TF.....	186
7.4. Consideraciones específicas sobre las neurorrafias.....	192
7.5. Preparación pre-trasplante del donante y receptor.....	194
7.6. Procedimiento de extracción del <b>ATC del donante</b> .....	195
7.7. <b>Indicaciones del TF</b> .....	197
7.8. <b>Inmunología del TF</b> .....	202
7.9. Resultados funcionales <b>y estéticos en el TF</b> .....	205
7.10. Resultados <b>psicosociales en el TF</b> .....	207
7.11. Consideraciones bucales en el <b>TF</b> .....	209
7.12. Consideraciones quirúrgicas en nuestro caso clínico..	211
7.13. Revisiones y <b>refinamientos postrasplante</b> .....	213
<b>7.14. Complicaciones postrasplante</b> .....	214
7.15. Repercusiones <b>estéticas en el TF</b> .....	216
7.16. <b>Futuro del TF</b> .....	219
<b>VIII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>221</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>225</b>
<b>X. ANEXOS.....</b>	<b>239</b>



# I

## JUSTIFICACIÓN Y ACREDITACIONES



### **1. JUSTIFICACIÓN.**

El éxito del trasplante de cara se ha de valorar desde una perspectiva de meses y de años de trabajo, no sólo por las horas invertidas en la operación quirúrgica propiamente dicha. Por eso, uno de los más importantes retos que implica el complejo proceso que conlleva un trasplante de cara se cimenta en la coordinación y suma de esfuerzos de los profesionales y de los equipos sanitarios y no sanitarios comprometidos en la consecución de un proyecto que comienza a tener valor antes del trasplante y adquiere su verdadera dimensión después, a medio y largo plazo.

Concretamente, en lo que se refiere al equipo de trasplante de cara conformado por Cirujanos Plásticos y Cirujanos Orales y Maxilofaciales que participaron en la preparación, planificación y ejecución del trasplante en Sevilla en el año 2010, si tuviera que señalar una de las claves del trabajo realizado, diría que precisamente ha sido la coordinación de equipos de trabajo multidisciplinares. En este sentido, la experiencia a nivel mundial ha demostrado que este procedimiento tan complejo como novedoso, debe ser realizado por un equipo quirúrgico que debe estar formado necesariamente por distintas especialidades, y que puede llegar a componerlo un número de 10, 15 ó 20 cirujanos (Cirujanos Plásticos, Orales y Maxilofaciales, Oftalmólogos, Vasculares, etc); pero en ningún caso puede ser realizado por un único profesional.

En el contexto anteriormente expuesto es donde enmarca este apasionante proyecto que justifica esta Tesis Doctoral. Personalmente, participé de forma activa en el estudio experimental y preclínico del trasplante facial en calidad de investigador, y en la posterior aplicación clínica real como miembro del equipo de Trasplante de Cara del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Pero todo mi trabajo no hubiera sido posible sin un enfoque y perspectiva de colaboración multidisciplinar en ambas vertientes preclínicas y clínicas.

Desde el momento en que mis Directores me plantearon el tema de esta Tesis Doctoral, su comienzo ha coincidido de lleno con la preparación, planificación y después ejecución quirúrgica que culminó el día 26 de enero de 2010, con el primer alotrasplante de tejido compuesto facial parcial realizado en Andalucía, en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Este hito ha representado el segundo trasplante facial hecho en España y el décimo primero del mundo. Esta feliz coincidencia ha sido el motor primordial que me ha movido a interesarme e implicarme aún más por este absorbente tema. Durante los cuatro años de desarrollo de nuestra investigación, he podido participar y compartir la preparación de la investigación experimental y preclínica al mismo tiempo que en el desarrollo técnico de este caso clínico; también intervine durante las 30 horas en las que se llevó a cabo la intervención quirúrgica; y posteriormente, he contribuido en el seguimiento clínico del paciente.

Junto a los factores anteriormente expuestos, se ha unido el hecho crucial de la predisposición y el interés que me han transmitido los directores de la Tesis Doctoral para plasmar los diferentes resultados de nuestras investigaciones en una Tesis. Tanto el Dr. Tomás Gómez Cía, coordinador del equipo de trasplante facial, como el Prof. Pedro Infante Cossío, han dedicado muchas horas de su tiempo para orientarme y ayudarme en la elaboración de la Tesis siempre que hizo falta durante estos últimos cuatro años. Todo este esfuerzo se ha materializado en el presente trabajo de investigación con el que opto al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

## ***2. ACREDITACIONES PREVIAS.***

Este trabajo que presentamos como Tesis Doctoral se fundamenta en los resultados publicados en cuatro artículos orientados al estudio del trasplante de cara en sus vertientes experimentales anatómicas y clínicas, que presentan unos objetivos e hipótesis comunes y la misma unidad temática. Además esta investigación se ha incardinado en un proyecto competitivo de investigación financiado por el Ministerio, y sus resultados se han ido plasmando no sólo en publicaciones en revistas científicas, sino en ponencias, jornadas, comunicaciones a congresos y capítulos de libros.

Los principales méritos curriculares que se han derivado de la investigación se pueden ver en detalle en el Anexo **titulado "Acreditaciones del Proyecto"**.

### **2.1. Artículos de Impacto.**

La presente Tesis está basada en cuatro artículos originales que reflejan los **resultados obtenidos con nuestra investigación, publicados en Revistas con "factor**

de impacto" incluidas en el *Journal Citation Reports*, y en las que el doctorando es el co-autor de los mismos junto con los directores de la Tesis Doctoral y otros miembros del Equipo:

### **PRIMER ARTÍCULO.**

*"Second Human Facial Allotransplantation to Restore a Severe Defect following Radical Resection of Bilateral Massive Plexiform Neurofibromas."*

#### **AUTORES:**

Gómez-Cía T, Sicilia-Castro D, Infante-Cossío P, Barrera Pulido F.J. , Gacto-Sánchez P, Lagares-Borrego A, Narros-Giménez R, García-Perla A, Hernández-Guisado JM, González-Padilla JD.

#### **REVISTA:**

Plastic and Reconstructive Surgery. 2011 Feb; 127(2):995-996.

**FACTOR DE IMPACTO: 3.38**

### **SEGUNDO ARTÍCULO.**

*"Reconstruction of a Severe Facial Defect by Allotransplantation in Neurofibromatosis Type 1: A Case Report."*

#### **AUTORES:**

Sicilia-Castro D, Gómez-Cía T, Infante-Cossío P, Gacto-Sánchez P, Barrera Pulido F. J., Lagares-Borrego A, Narros-Giménez R, García-Perla A, Hernández-Guisado JM, González-Padilla JD.

#### **REVISTA:**

Transplantation Proceedings. 2011 Sep;43(7):2831-2837.

**FACTOR DE IMPACTO: 1.05**

### **TERCER ARTÍCULO.**

*"Virtual reality AYRA-software for pre-operative planning in facial allotransplantation."*

#### **AUTORES:**

Fernández-Álvarez JA, Infante-Cossío, Barrera Pulido F. J. , Gacto-Sánchez P, Suárez-Mejías C, Gómez-Ciriza G, Sicilia-Castro D, Gómez-Cía T.

#### **REVISTA:**

The Journal of Craniofacial Surgery. 2014 Sep; 25(5): 1805-1809.

**FACTOR DE IMPACTO: 0.82****CUARTO ARTÍCULO.**

*"Facial transplantation: A concise update."*

**AUTORES:**

Infante-Cossío P, Barrera Pulido F. J. , Gómez-Cía T, Sicilia-Castro D, García-Perla-García A, Gacto-Sánchez P, Hernández-Guisado JM, Lagares-Borrego A, Narros-Giménez R, González-Padilla JD.

**REVISTA:**

Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal. 2013 Mar 1;18(2):e263-271.

**FACTOR DE IMPACTO: 1.13****2.2. Proyecto de Investigación financiado.**

Este estudio que presentamos recibió la autorización de la Comisión de Investigación y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Virgen del Rocío desde 2009, siendo solicitado por la Fundación Reina Mercedes para la Investigación Sanitaria. El proyecto recibió financiación de agencias externas competitivas (FIS) a partir de 2011, en el cual participo como Investigador Colaborador.

<b>PROYECTO DE INVESTIGACIÓN</b>	
<b>TÍTULO:</b>	"Alotrasplante de tejido compuesto en territorio facial (ATC): bases anatómico-experimentales y aplicación a nuevos modelos de conocimiento para reconstrucciones severas faciales".
<b>FECHA DE COMIENZO :</b>	2011
<b>LUGAR DE REALIZACIÓN :</b>	Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora, Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla. Quirófano Experimental del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Universidad de Sevilla.
<b>AGENCIA FINANCIADORA:</b>	Instituto de Salud Carlos III. Fondo de Investigaciones Sanitarias.
<b>FINANCIACIÓN:</b>	102.629 €
<b>NÚMERO EXPEDIENTE:</b>	PI 11/01468.
<b>INVESTIGADOR PRINCIPAL:</b>	Pedro Infante Cossío

## 2.3. Premios en Congresos.

Los resultados de nuestra investigación han sido presentados en Congresos Nacionales, obteniendo dos prestigiosos premios:

PREMIO	PREMIO
<p><b>TÍTULO:</b> Alotrasplante de tejido compuesto facial en un paciente con neurofibromatosis tipo 1.</p> <p><b>AUTORES:</b> Infante Cossío P, González Padilla D, García-Perla-García A, Hernández Guisado JM, Prats Goltzer V, Gacto Sánchez P, Barrera Pulido F. J. , Lagares Borrego A, Sicilia Castro D, Gómez Cía T.</p> <p><b>PREMIO:</b> Premio a la Mejor Comunicación Oral.</p> <p><b>CONGRESO:</b> 21º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial</p> <p><b>LUGAR Y FECHA:</b> Valladolid, 8-10 de Junio de 2011.</p>	<p><b>TÍTULO:</b> Planificación 3D sobre modelos cadavéricos en el trasplante facial.</p> <p><b>AUTORES:</b> Infante Cossío P, Fernández Álvarez JA, García-Perla-García A, Barrera Pulido F. J. , Gómez Cía T, González Padilla D.</p> <p><b>PREMIO:</b> Premio a la Mejor Comunicación Oral.</p> <p><b>CONGRESO:</b> 22º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial</p> <p><b>LUGAR Y FECHA:</b> Córdoba, 5-7 de Junio de 2013.</p>

El contenido de esta Tesis es el resultado de los citados estudios de investigación y la aplicación clínica real del alotrasplante de cara en humanos. Los primeros resultados que ha generado fueron expuestos en la Jornada Científica "ALOTRASPLANTE DE TEJIDO COMPUESTO (ALT) EN EL TERRITORIO FACIAL: REVISIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO DE SEVILLA", celebrada en Sevilla el día 25 de Junio de 2010, siendo organizada por el Servicio Andaluz de Salud.

Igualmente los resultados de nuestra investigación han sido publicados en los libros: "Actualizaciones en trasplantes" de los años 2009 y 2010, editados por el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

- Actualizaciones en trasplantes 2009 (ISBN. 978-84-691-6295-8).

**AUTOTRASPLANTE TISULAR EN CIRUGÍA PLÁSTICA. COLGAJOS LIBRES.** Barrera Pulido, F.J.

**TRASPLANTES DE MANO Y CARA: UNA NUEVA FRONTERA EN CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA DE TRASPLANTES.** Gacto Sánchez P, Lagares Borrego A, Barrera Pulido FJ, Gómez Cía T.

- Actualizaciones en trasplantes 2010 (ISBN. 978-84-692-9455-0).

**TRASPLANTE DE TEJIDOS COMPUESTOS NO FACIALES: REVISIÓN Y PUESTA AL DÍA EN UN CAMPO EMERGENTE.** Gacto Sánchez P, Pereyra Rodríguez JJ, Lobo Bailón F, Gómez Contreras I, Martínez Valle E, Lagares Borrego A, Barrera Pulido FJ, Gómez Cía T.

**TRASPLANTE DE TEJIDOS COMPUESTOS: RETOS ACTUALES DE LA INMUNOTERAPIA PARA AMPLIAR SUS INDICACIONES.**

Gacto Sánchez P, Gómez Contreras I, Martínez Valle E, Lobo Bailón F, Barrera Pulido FJ, Lagares Borrego A, Gómez Cía T.

**TRASPLANTE ALOGÉNICO DE TEJIDOS COMPUESTOS FACIALES. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO.**

Hinojosa Pérez R, Porras López M, Revuelto Rey J, Sicilia Castro D, Barrera Pulido FJ, Hernández Guisado JM, González Padilla, JD, Gómez Cía T.

## II

# INTRODUCCIÓN



La cara es una parte fundamental del organismo tanto desde el punto de vista estético como funcional. Por un lado, es el medio con el que interactuamos con otros individuos a nivel social y familiar, y con nosotros mismos (en el rostro reside la percepción de la identidad personal), y por otro, posee funciones básicas para el hombre (respirar, hablar, comer, competencia funcional...). **Por tanto, en pacientes con severos defectos parciales o totales faciales causados por quemaduras, traumatismos o tumores, la restauración de las unidades estéticas y funcionales de la cara debe ser el objetivo primordial de la Cirugía Reconstructiva.**

Entre los procesos de los que se ocupa la Cirugía Plástica y Reparadora están las técnicas reconstructivas de la cabeza y de la cara, que tienen una gran trascendencia en la especialidad, no por su alta incidencia, sino por su gran complejidad en la reconstrucción de los defectos de los tejidos y órganos ausentes. En un sentido amplio del término, podríamos decir que la Cirugía Reconstructiva es una parcela de la Cirugía implicada en la reparación de las deformidades y la corrección de los defectos funcionales. Hoy en día tiende a definirse como una rama de la cirugía que se ocupa de la corrección quirúrgica de todo proceso congénito, adquirido, tumoral o simplemente involutivo que requiera reparación o reposición de estructuras superficiales que afecten a la forma y a la función corporal, estando sus técnicas basadas en el trasplante y movilización de tejidos. Para esto se emplean injertos, colgajos, plastias e implantes de material inerte. Y más recientemente, se ha al unido arsenal de las técnicas reconstructivas, el trasplante de cara, que ya se ha convertido en una realidad clínica en siete países entre los que afortunadamente está España.

Los métodos convencionales para reconstruir defectos faciales incluyen injertos de piel, colgajos locales y a distancia, colgajos prefabricados, expansores de tejido y colgajos libres. Sin embargo, la reconstrucción de la cara es casi imposible con un único tejido que concuerde en color y textura. Y esto se debe a que no hay en el cuerpo humano ningún tejido con características similares al tejido facial, ni a sus diferentes componentes. Los recientes avances en los trasplantes de tejidos compuestos, como la mano, rodilla y laringe, junto con los avances en el control inmunológico del trasplante han

iniciado una nueva era en el campo de la cirugía reconstructiva mediante el uso del trasplante de cara con aloinjerto de tejido compuesto.

El primer trasplante facial (TF), realizado hace apenas 8 años, ha proyectado en el mundo científico real y en la sociedad los sueños de la ciencia ficción, convirtiendo un mito ancestral de la humanidad en una realidad quirúrgica y en un desafío médico accesible. Los resultados funcionales y estéticos logrados han demostrado la adecuada integración de los tejidos trasplantados dentro del esquema corporal del paciente, y la recuperación psicológica y social en cada uno de ellos, permitiendo la recuperación de la identidad individual que habían perdido. Pero aun siendo alentadores todos estos datos preliminares, el mundo médico debe seguir adelante con cautela, porque por el momento apenas tenemos seguimiento clínico de una decena de pacientes muy seleccionados. Quedan todavía muchas perspectivas de investigación experimental y de aplicación clínica para que el mundo científico pueda definir la verdadera dimensión terapéutica real de este procedimiento.

En efecto, los trasplantes de cara han progresado enormemente desde el primero, realizado en Francia en Noviembre del 2005. Desde entonces se han realizado más de 25 trasplantes en diversos países del mundo, en Francia, España, Estados Unidos y China, y más recientemente en Bélgica, Turquía y Polonia. Los resultados publicados hasta la fecha en revistas médicas especializadas muestran resultados prometedores, por lo que, obviamente, es esperable un aumento en el número de trasplantes en el futuro próximo. Sin embargo, esta intervención se considera todavía como un procedimiento experimental que requiere un enfoque multidisciplinario involucrando tanto a la investigación básica y experimental como a investigación preclínica y clínica traslacional.

### ***Conceptos previos.***

El término alotrasplante indica trasplante de un órgano entre individuos de la misma especie, aunque también se podría llamar homotrasplante o trasplante homólogo. Se extrae de la terminología en inglés que denomina *allograft* al trasplante de un órgano.

El alotrasplante de tejido compuesto (ATC) facial comprende estructuras y tejidos de estirpe diversa en función del defecto que se quiere reconstruir: piel, tejido celular subcutáneo, músculo, fascia, periostio, hueso, vasos sanguíneos, linfáticos, nervios sensitivos y motores, mucosa, glándulas salivales y dientes.

La indicación del alotrasplante facial viene determinada por la deformidad de las estructuras de la cara o el defecto generado que hasta el momento actual, en los casos publicados, se puede presentar de dos formas:



- En la mayoría de los pacientes que han sido reconstruidos con un TF, la deformidad facial existía previamente a la cirugía. El primer caso, intervenido en Noviembre de 2005 en Amiens (Francia), se trataba de una mujer de 38 años, que estaba desfigurada en el tercio inferior facial, realizándose un trasplante de tejido compuesto que incluía nariz, labios y mentón. El paciente intervenido en China en Abril de 2006 presentaba una deformidad hemifacial con afectación de comisura, nariz y órbita derecha, originada por la mordedura de un oso. En Cleveland (EE.UU.) en Diciembre de 2008, se realizó un trasplante facial a una mujer de 48 años que había sufrido un traumatismo severo en el tercio medio facial que le afectaba al 80% de su cara. En abril de 2009 se llevó a cabo también otro trasplante en Boston (EE.UU.) para reconstruir un paciente con secuelas secundarias a quemaduras del tercio medio facial. En Agosto de 2009 se publicó en prensa la realización de un alotrasplante facial en Valencia, España por el Dr. Cavadas para la reconstrucción de una secuela de resección oncológica.
- En otros casos no existe el defecto de tejidos previo a la cirugía, sino que en la misma intervención se realiza la exéresis del territorio facial afecto, generalmente por una lesión neoplásica deformante, y se crea un defecto que se reconstruye con el ATC facial. Este es el caso de un paciente varón de 29 años intervenido en Créteil (Francia) en Junio de 2007, que presentaba un neurofibroma plexiforme infiltrante, realizándose una resección del tercio medio e inferior de la cara y reconstruyéndose con un alotrasplante de tejido compuesto de un donante cadáver. Esta ha sido la misma situación clínica que se ha planteado en Sevilla, España, en Enero de 2010, cuando el equipo coordinado por el Dr. Gómez Cía, realizó el primer trasplante de estas características en Andalucía.

# 1. BASES EXPERIMENTALES DE LOS TRASPLANTES.

El trasplante es un procedimiento médico complejo. Permite que órganos, tejidos o células de una persona sana puedan reemplazar órganos, tejidos o células enfermas o defectuosas de otra persona. En algunos casos esta acción sirve para salvarle la vida, en otros para mejorar la calidad de vida o ambas cosas. La principal ventaja de un trasplante es la cura de una enfermedad o defecto, que es una manera de hacer una terapia génica al paciente, puesto que el órgano, tejido o célula trasplantada no van a tener mermas o marcas de una enfermedad previa. De la misma manera, existen inconvenientes a tener en cuenta: problemas con el abastecimiento de órganos o tejidos, problemas de compatibilidad y rechazo; la cirugía, su monitorización y seguimiento postoperatorio pueden ser complejos y costosos; y como en cualquier otro tipo de operación la aparición de complicaciones intra/postoperatorias y de infección.

## 1.1. Breve historia del trasplante de órganos sólidos.

En 1933, el ruso Voronoy realizó el primer trasplante renal a una joven en coma urémico, a partir de un donante hombre de 60 años. Los riñones trasplantados funcionaron precariamente durante los dos primeros días, tras lo cual la paciente falleció. En 1954 se realizó el primer trasplante renal con éxito total al trasplantar un riñón entre gemelos univitelinos. Durante la década de los cincuenta se avanzó en la investigación inmunológica, siendo en 1958, en Boston, donde se realizó un trasplante utilizando inmunosupresores. El riñón sobrevivió, pero la paciente murió a causa de las infecciones provocadas por la inmunosupresión.

En 1963, Thomas Starzl realizó el primer trasplante de hígado entre humanos. Fue a un niño de tres años afecto de atresia biliar; éste se encontraba en un estado fisiológico prácticamente incompatible con la vida, se le trasplantó el hígado de otro niño fallecido de un tumor cerebral. Tuvo cinco horas de supervivencia. En el mismo año, dos meses más tarde, practicó su segundo trasplante hepático, esta vez entre adultos. El receptor, un varón de 48 años de edad afecto de un glioma primario de cerebro. El trasplante fue un éxito, aunque el receptor murió 22 días más tarde de una embolia pulmonar.

En 1967 en Ciudad del Cabo, Christian Barnard realizó el primer trasplante cardíaco a un ser humano. La donante, una joven con politraumatismos tras un atropello con lesiones cerebrales muy graves, y con actividad cerebral mínima al ingreso. Barnard solicitó la donación del corazón al padre de la víctima, después de unos minutos de reflexión, el padre de la víctima respondió a Barnard: "si ya no existe esperanza para mi hija, intente salvar a ese hombre". El receptor fue un varón de 54 años, padecía de una miocardiopatía isquémica en estado terminal. El donante y el receptor se operaron, respectivamente, en dos quirófanos adyacentes. Cuando

cesó toda actividad cardíaca en el electrocardiograma del donante y se comprobó la ausencia de respiración espontánea y de todos los reflejos durante siete minutos, se declaró muerta a la donante y se procedió a la extracción cardíaca. El injerto se implantó y funcionó, cuando se cerró el tórax las constantes vitales del receptor eran correctas. A los diez días el receptor caminaba por la habitación. Una neumonía bilateral provocó su muerte cuatro días más tarde. Un mes más tarde, Barnard realizó su segundo trasplante cardíaco. El receptor vivió diecinueve meses y medio.

### ***España y los trasplantes.***

En España, y concretamente en Barcelona, en 1965 se realizó el primer trasplante de órganos con éxito entre humanos. Fue un trasplante renal obtenido de un cadáver. Desde entonces y hasta el reconocimiento legal de la muerte de una persona por la "muerte cerebral" de forma oficial y mediante la ley 30/1979, del 27 de octubre de 1979, todas las extracciones renales para trasplante procedentes de cadáveres debían de esperar la asistolia del donante. Durante estos años, los equipos de trasplantes velaban de forma ininterrumpida, a veces durante muchos días, a los pacientes graves sin perspectivas de viabilidad en estado crítico o estado de "muerte cerebral" a la espera de la asistolia, y procedían entonces, previa autorización de la familia del fallecido, a la extracción renal del cadáver para realizar el trasplante.

## **1.2. Tipos de trasplantes.<sup>1</sup>**

- ***Autotrasplante***, *autoinjerto o trasplante autólogo*. Es aquel que se realiza cuando el donante y el receptor son el mismo individuo. Se utiliza fundamentalmente en caso de tejidos: piel, hueso, vasos o médula ósea.
- ***Isotrasplante***. Es aquel que se practica cuando el donante y el receptor son gemelos idénticos o univitelinos. En este caso ambos individuos son genéticamente idénticos y se evita totalmente el problema del rechazo (Figura 1).
- ***Alotrasplante u homotrasplante***. El donante y el receptor son individuos de una misma especie no genéticamente idénticos. Este es el tipo que se utiliza con mayor frecuencia para el trasplante de células, tejidos y órganos entre humanos (Figura 1).
- ***Xenotrasplante o heterotrasplante o trasplante heterólogo***. Es aquel que se realiza cuando el donante y el receptor son de especies distintas. Ejemplo de esto es la utilización de válvulas cardíacas porcinas (válvulas cardíacas de cerdo) en humanos (Figura 1).

- **Ortotópico.** Es aquel en el que el órgano extraído del donante ocupa su posición anatómica normal en el receptor.
- **Heterotópico.** Es aquel en el que el órgano del paciente permanece como apoyo del órgano del donante, injertándose el órgano nuevo en un lugar distinto del que ocupa el del paciente. El órgano enfermo es eliminado, se inactiva. Su empleo es muy frecuente en trasplantes renales.

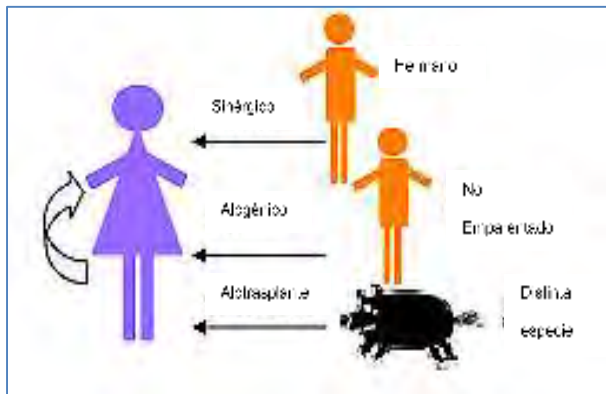


Figura 1.

### 1.3. Tipos de donantes.

Los órganos y tejidos pueden ser donados por:

- **Donante vivo.** En este caso el donante sigue vivo después de la donación. Puede emplearse en donación de fluidos, tejido renovable o células (sangre, sangre de cordón umbilical, piel, médula ósea, progenitores hematopoyéticos, cabezas femorales<sup>2</sup>, un órgano (pulmón, riñón<sup>2</sup>) o parte de un órgano que tenga capacidad de auto regeneración (segmentos hepáticos<sup>2</sup>). En España el trasplante de órganos de donante vivo, supone ya en el caso de los riñones, el 10% del total de trasplantes. En el año 2009 se realizaron 235 trasplantes renales procedentes de donantes vivos, de un total de 2.328 trasplantes renales<sup>2</sup>.
- **Donante cadáver.** Se denomina así cuando el donante es un individuo fallecido en muerte encefálica. Aquí los órganos a trasplantar son mantenidos con vida hasta el trasplante mediante técnicas de ventilación artificial y drogas específicas para ello, que permiten que el corazón siga latiendo e irrigando los órganos a ser trasplantados.

Los órganos y tejidos que se pueden donar de un donante cadáver en situación de muerte encefálica son:

- Órganos: Riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, intestino.
- Tejidos: Córneas, huesos, segmentos osteo-tendinosos, válvulas cardíacas, segmentos vasculares, piel<sup>2</sup>.

Recientemente se han empezado a realizar trasplantes de individuos fallecidos en paro cardíaco, con la finalidad de aumentar el índice de donantes. Así, un solo donante al fallecer puede beneficiar a varios receptores, pero dado los problemas inherentes a dicha técnica, la mayoría de los donantes cadavéricos son individuos en muerte encefálica.

Los donantes cadáveres fallecidos en asistolia y a los que se les ha realizado maniobras de preservación, pueden donar riñones, pulmones, hígado y tejidos<sup>2</sup>. La detección de un donante es un procedimiento que involucra a un gran número de profesionales sanitarios, principalmente de las áreas de UCI, Reanimación y unidades de Urgencias. Por último, los donantes cadáveres sin preservación pueden ser donantes únicamente de tejidos<sup>2</sup>.

## **1.4. Muerte Encefálica.**

Siguiendo a la mayor parte de las escuelas médicas en Europa, y de acuerdo a la Legislación Española, el concepto de muerte encefálica global es la ausencia irreversible de las funciones neurológicas de tronco del encéfalo y hemisferios cerebrales.

### ***Diagnóstico.***

El diagnóstico de muerte encefálica debe ser realizado por los médicos que atienden al paciente, siendo imprescindible que tengan experiencia en diagnóstico neurológico. Deberán participar 3 facultativos: Un médico especialista en neurocirugía/neurología, un médico de la unidad donde el paciente se encuentre ingresado, y otro médico.

Antes de proceder a la realización del examen clínico para establecer el diagnóstico de muerte encefálica, es preciso conocer cuál es la causa y el mecanismo del daño neurológico (traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, neoplasia encefálica, etc.). No deberá realizarse el diagnóstico de muerte encefálica en pacientes en los que no se conoce la etiología del daño encefálico.

Dado que existen situaciones clínicas que pueden simular la exploración clínica de muerte encefálica, antes de proceder al examen clínico e instrumental, es necesario confirmar la presencia de:

**1.- Presión arterial normal.** La presencia de hipotensión arterial severa, debido al descenso de flujo sanguíneo cerebral que puede acompañarle, puede, en algunas ocasiones asociarse a signos clínicos e instrumentales compatibles con muerte encefálica que se pueden revertir tras la normalización de la presión arterial.

**2.- Ausencia de trastornos hidroelectrolíticos.** La existencia de trastornos hidroelectrolíticos severos (natremia  $> 180$  meq/L, etc.) pueden también asociarse a depresión del sistema nervioso central, por lo que se aconseja una normalización del medio interno antes de proceder al diagnóstico. Del mismo modo es conveniente la exclusión de la existencia de hipoxia, hipercapnia severa, etc.

**3.- Ausencia de efectos producidos por drogas depresoras del sistema nervioso central y/o relajantes musculares.** Es igualmente imprescindible descartar que el paciente esté bajo efectos de agentes físicos, como la hipotermia inducida, aunque no hay que olvidar que la muerte encefálica conlleva con frecuencia a la hipotermia espontánea. No obstante, dado que la hipotermia profunda puede simular alguno de los signos clínicos de muerte encefálica, es conveniente realizar una monitorización de la temperatura central (timpánica, esofágica o rectal) y en caso de hipotermia severa, recalentar al paciente para que la temperatura alcance al menos los  $32^{\circ}\text{C}$ .

**4.-** Si existe monitorización de la presión intracraneal, se deberá constatar que la presión intracraneal sea estable.

Antes de realizar pruebas diagnósticas de muerte encefálica que puedan tener un efecto deletéreo sobre el cerebro es aconsejable realizar aquellas que no afectan al mismo, ya que en el caso de no confirmarse la muerte se podría sobreañadir daño. Así, el test de la apnea (que produce hipertensión endocraneal) o el de la Atropina deberá realizarse al final de la exploración.

Para la demostración del cese de las funciones del tronco del encéfalo es suficiente la realización de una exploración clínica completa.

Para la confirmación del cese de las funciones de los hemisferios cerebrales es necesario recurrir a pruebas instrumentales que pongan en evidencia la existencia de fenómenos íntimamente relacionados con la muerte encefálica. El cese del flujo sanguíneo encefálico o el cese de la actividad eléctrica del sistema nervioso central son los fenómenos más vinculados a la muerte del encéfalo, por lo que el empleo de test como la sonografía, el doppler transcraneal o el electroencefalograma, podrán servir para constatar esos fenómenos.

### ***Exploración clínica del paciente en muerte encefálica.***

La exploración clínica de un paciente en muerte encefálica es, desde el punto de vista neurológico, similar a la de un fallecido por parada cardíaca. La única

diferencia notable es la posibilidad de encontrar en los pacientes en muerte encefálica reflejos de origen medular.

La exploración clínica para el diagnóstico de muerte encefálica se basa en la demostración de la ausencia de función, a través del examen clínico de todos los pares craneales. Es conveniente que la exploración sea sistemática, completa y extremadamente rigurosa, debiendo hacerse constar todos los datos de la exploración en la historia clínica del paciente. Un protocolo de exploración clínica de muerte encefálica debe incluir los siguientes apartados para constatar los siguientes fenómenos:

1. Ausencia de reflejo fotomotor.
2. Ausencia de reflejo corneal.
3. Ausencia de respuestas motoras (excepto la debida a la actividad espinal)
4. Ausencia de reflejo oculo vestibular.
5. Ausencia de reflejo oculocefálico.
6. Ausencia de reflejo nauseoso.
7. Ausencia de reflejo tusígeno.
8. Test de la atropina.
9. Ausencia de respiración espontánea. Test de la apnea.
10. Electroencefalograma.
11. Potenciales evocados multimodales.
12. Sonografía doppler transcraneal.
13. Arteriografía cerebral de los 4 vasos.
14. Estudio de perfusión con isótopos.

### ***El donante a corazón parado.***

El envejecimiento de la población, los buenos resultados obtenidos con los trasplantes y, consecuentemente el aumento de las indicaciones, hacen que las listas de espera de pacientes pendientes de recibir un órgano aumenten. Se buscan alternativas para incrementar el número de donaciones, como lo son insistir en el descenso de las negativas familiares, la promoción del donante de vivo y el donante a corazón parado. Se considera que esta actividad puede incrementar hasta en un 20% el número de riñones disponibles.

<b>Clasificación de los donantes en asistolia:</b>	
• <b>Tipo I:</b>	Fallecido antes de llegar al hospital, con tiempo de asistolia conocido.
• <b>Tipo II:</b>	Fallecido en el hospital tras maniobras de resucitación infructuosas.
• <b>Tipo III:</b>	Fallecido tras retirada de ventilación mecánica en situaciones de estado vegetativo persistente o deterioro neurológico severo e irreversible.
• <b>Tipo IV:</b>	Fallecido en muerte cerebral en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción.
• <b>Tipo V:</b>	Ingresado en el hospital que sufren parada cardio-respiratoria.

<b>Criterios de inclusión:</b>	
1.	Inicio de masaje cardíaco y ventilación mecánica en un tiempo inferior a 10 minutos desde el momento de la PCR (Parada cardio-respiratorio).
2.	Edad entre 7 y 55 años.
3.	Causa de muerte conocida (o sospechada).
4.	Ausencia de lesiones torácicas o abdominales que comporten sangrado masivo.
5.	Aspecto externo normal (excluir indigentes, sospecha de prácticas de riesgo, venopunciones, etc.).
6.	Tiempo de asistencia incluyendo traslado (llegada a urgencias del hospital) inferior a 90 minutos.

## 1.5. Clasificación de los trasplantes.

Los trasplantes se pueden clasificar, de acuerdo a lo que se trasplanta, en tres categorías bien definidas que tienen características y técnicas propias.

### **Trasplante de células.**

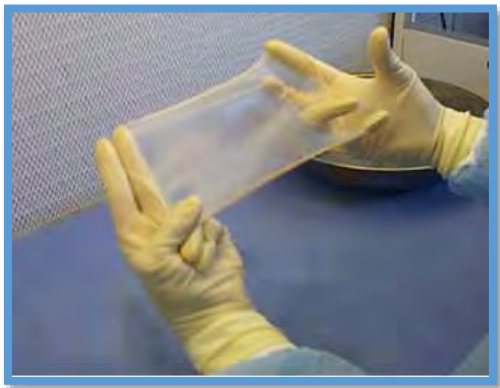
El trasplante de **células progenitoras hematopoyéticas**, consiste en la infusión de estas células obtenidas de la médula ósea, sangre periférica, cordón umbilical o el hígado fetal, a un paciente que ha sido previamente acondicionado para recibir dicho injerto. Este proceder se ha convertido en una modalidad terapéutica para una gran variedad de enfermedades, como hemopatías malignas, anemia aplásica, inmunodeficiencias y gran número de tumores sólidos.



### ***Trasplante de tejidos.***

El trasplante de tejidos consiste en el uso de tejidos laminares como **piel, amnios, pericardio o fascia lata, tejidos óseos y osteo-articulares, córneas, tejidos cardiovasculares** para sustituir aquellos que hayan sido destruidos o perdidos por algún motivo o que ya no sean capaces de cumplir su función adecuadamente.

Los tejidos laminares como la piel y el amnios, pueden ser utilizados frescos o preservados. La variante fresca se mantiene en suero fisiológico a 4°C y dura 7 días. Las variantes preservadas tienen distintas técnicas de conservación, todas ellas con la ventaja que pueden ser almacenadas para la conformación de un stock. Las técnicas de conservación pueden ser, por congelamiento, a -80 °C en freezer mecánico o a -142°C en vapores de nitrógeno líquido. También pueden ser por deshidratación mediante procedimiento de liofilización que permite el almacenamiento a temperatura ambiente o la forma más económica de procesamiento que es por deshidratación con glicerol y que se conserva a 4°C (Figura 2).



**Figura 2.** Manipulación de tejidos en cámara de flujo laminar<sup>1</sup>

### ***Trasplante de órganos.***

Es un tratamiento que consiste, en la sustitución de un órgano deteriorado por otro que funciona correctamente, con lo que se consiguen mejorar las condiciones y la calidad de vida de los enfermos. En determinados casos, el trasplante representa la única alternativa para curar una enfermedad en fase terminal y prolongar la vida con un nivel de calidad aceptable.

Los órganos que con mayor frecuencia se trasplantan son: **riñón, pulmón, corazón e hígado**.

## **1.6. Inmunología del trasplante.**

Las mejoras introducidas en la técnica quirúrgica y en los cuidados postoperatorios, junto con los avances en inmunología y en los fármacos inmunosupresores (cada vez más potentes y precisos), han contribuido a la progresiva mejoría en los resultados de los trasplantes en los últimos veinticinco años. El desarrollo de la inmunología ha permitido el conocimiento de las reacciones y fenómenos básicos responsables del reconocimiento y rechazo de los órganos trasplantados. En concreto, se han conocido los antígenos de histocompatibilidad, que son los responsables del reconocimiento y rechazo, y se ha avanzado en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de la acción de los potentes inmunosupresores que hoy se utilizan.

### ***Respuesta Inmune frente al trasplante.***

El Premio Nobel Karl Landstainer, descubridor de los grupos sanguíneos, sugirió en 1903 la posible existencia de antígenos tisulares que podrían ser responsables del rechazo de órganos trasplantados, a semejanza de lo que ocurre con los grupos sanguíneos en las transfusiones. En el año 1936 Peter Gorer descubrió el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) murino o sistema H-2. Esto, junto con los experimentos de injertos de piel realizados en animales llevados a cabo por Medawar en la década de los 40 asentó a los elementos de este sistema como los responsables del rechazo de injertos. El rechazo de órganos trasplantados tiene las características que definen a una respuesta inmune: memoria y especificidad. El primer antígeno de histocompatibilidad humano fue descrito por Jean Dausset en 1958 (originariamente denominado MAC, hoy HLA-A2).

### ***Histocompatibilidad.***

“Histo”, es una palabra griega que significa “tejido”. La Histocompatibilidad se refiere a la compatibilidad de tejidos. Este término se utiliza en el trasplante de órganos para saber si el tejido de un donante será aceptado por un receptor. Para que el trasplante tenga éxito, es esencial que exista una buena compatibilidad entre el donante y el receptor. Esto permitirá al órgano trasplantado funcionar sanamente durante más tiempo, y reducirá la cantidad de drogas de inmunosupresión y los efectos secundarios que éstas producen en el paciente receptor.

### ***Antígeno de Histocompatibilidad Humano (HLA).***

Los antígenos de histocompatibilidad humano (HLA) fueron descubiertos en un rechazo de un trasplante entre individuos genéticamente distintos. Son un conjunto de proteínas que se expresan en la superficie de todas las células nucleadas. El conjunto de genes que codifica estas proteínas se localiza en el cromosoma 6. Se

expresan en la membrana celular y se caracterizan por su capacidad de presentar péptidos a los linfocitos T. Junto a esta función biológica, vital como mecanismo de protección de la especie frente a sus enemigos naturales (virus, bacterias, etc.), estos antígenos poseen un efecto colateral indeseable: poseen un alto poder antigénico, por lo que son una barrera para el éxito de los trasplantes, solamente superada cuando se hace una cuidadosa selección inmunológica de donante y receptor y/o se aplica un régimen de inmunosupresión adecuado al paciente receptor del órgano trasplantado.

Las moléculas HLA presentes en el órgano trasplantado pueden activar el sistema inmune del receptor que iniciaría un proceso de rechazo del órgano trasplantado con la intervención de anticuerpos y/o linfocitos T citotóxicos y otras células citotóxicas.

Ante la virtual imposibilidad de realizar trasplantes entre donantes y receptores con HLA idénticos, el reto diario de los equipos de trasplante es seleccionar donantes y receptores lo más compatible posible y así aplicar también el mínimo de la inmunosupresión necesaria para contrarrestar la respuesta inmune que desencadenan los antígenos del donante distintos en el sistema inmune del receptor.

Afortunadamente, no todos los antígenos HLA son igualmente inmunogénicos. La experiencia clínica obtenida a lo largo de años y miles de trasplantes ha demostrado que los antígenos más relevantes para el trasplante son los DR, siguiéndole los B y los A. El desarrollo progresivo de los regímenes de inmunosupresión y la mejora de otros aspectos que inciden sobre el éxito del trasplante, como la técnica quirúrgica y los cuidados postoperatorios, han permitido ser menos restrictivos en la identidad HLA.

### ***Tipaje HLA.***

El tipaje HLA consiste en identificar qué antígenos de histocompatibilidad (HLA) tienen los linfocitos del receptor para buscar, en el momento en que haya un posible donante, la mayor compatibilidad posible. Este tipaje se realiza tan pronto como entran en la lista de espera.

No todos los antígenos son iguales, ya que una de las características más sobresalientes del sistema HLA es su extremado polimorfismo. Estos antígenos son nombrados por la letra del locus seguido por el número de designación única para cada antígeno particular. Por ejemplo: A1 o A24. Cada persona hereda un antígeno A, B, C, DR o DQ de cada progenitor. Entonces, poseemos dos antígenos HLA-A; dos antígenos HLA-B, etc. Las combinaciones posibles del HLA-A, B, C y DR así como DQ y DP resultan en miles de millones de posibilidades de tipos de HLA. Hasta el momento se han descubierto 29 antígenos HLA-A, 56 HLA-B, 10 HLA-C, 20 HLA-DR,

9 HLA-DQ y 6 HLA-DP. Dado que el hombre es un animal diploide y que los genes HLA se expresan de forma codominante, con el número de antígenos mencionado, son posibles 4.685.702.175.000 combinaciones, un número muy superior al de habitantes del planeta. En la práctica el número puede resultar algo menor debido a la especial distribución racial de estos antígenos, pero aun así la posibilidad de encontrar dos individuos no emparentados con antígenos HLA idénticos es muy remota.

<b>Ejemplo de Tipaje HLA</b>	
<b>1.</b>	<b>A29 B44 DR7 (alelo heredado del padre).</b>
<b>2.</b>	<b>A26 B18 DR3 (alelo heredado de la madre).</b>

Normalmente se heredan en bloque de cada progenitor pero se pueden producir recombinaciones que aumentan la diversidad genética.

El tipaje se puede hacer mediante una forma serológica clásica o por métodos de biología molecular. Lógicamente hay que hacer la misma determinación en el donante. En el caso de donantes cadáver, entra en juego el factor tiempo y el tipaje HLA se hace contrarreloj para minimizar el período de isquemia fría (tiempo que transcurre entre la extracción y el implante del órgano). Para el tipaje se necesitan linfocitos, que se pueden extraer de:

- Sangre periférica.
- Ganglios linfáticos inguinales.
- Bazo.

Si el laboratorio de Inmunología se encuentra en el mismo hospital donde se produce la donación, se pueden usar linfocitos de sangre periférica (en vez de bazo o ganglio) antes de realizar la extracción del órgano para disminuir el tiempo de isquemia. En los trasplantes de órganos entre vivos no existe esta urgencia y en el trasplante de progenitores hematopoyéticos da tiempo a estudiar al paciente y familiares de primer grado de forma programada.

### ***Estudio de los antígenos HLA mediante métodos serológicos.***

Se han empleado hasta ahora principalmente la técnica de microcitotoxicidad mediada por el complemento. Otras técnicas empleadas son el estudio de genes HLA por biología molecular y secuenciación directa del gen.

### ***Anticuerpos HLA. Anticuerpos citotóxicos.***

Un anticuerpo es una proteína que se encuentra en la sangre. Los anticuerpos se producen por el sistema inmunológico como una respuesta directa a un invasor externo, por ejemplo: una bacteria. En un trasplante, los anticuerpos del receptor pueden atacar a los antígenos del HLA del donante en la superficie del órgano trasplantado y puede dañar el órgano. A este tipo de anticuerpos se les denomina citotóxicos.

Los anticuerpos HLA se producen debido a que en algún momento las células del paciente han estado en contacto con los HLA de otra persona, por ejemplo, pacientes que han recibido previamente un trasplante con alguna disparidad HLA con el donante, pacientes que han recibido transfusiones, mujeres que han tenido hijos pueden haber desarrollado anticuerpos contra los antígenos HLA fetales heredados del padre.

Es posible que el receptor haya sido sensibilizado antes del trasplante frente a los antígenos del donante que él no comparte. Un trasplante realizado en estas condiciones desemboca en un rechazo hiperagudo que, en el peor de los casos, obliga a extraer el órgano trasplantado en la propia intervención del trasplante.

La detección de sensibilización anti-HLA previa al trasplante se lleva cabo buscando en los sueros de los posibles receptores de órganos, anticuerpos frente a antígenos HLA del donante. La técnica clásica y aún utilizada es la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC).

Cada suero se enfrenta sucesivamente a una batería de linfocitos con fenotipo de antígenos HLA bien caracterizado y, seleccionada de tal forma que contenga todos los antígenos existentes en la población, de modo que cada suero reaccionará con aquellos linfocitos que tengan antígenos reconocibles por los anticuerpos que el suero contiene. Cuando la sensibilización del paciente se ha realizado con un número reducido de antígenos, el patrón de reacciones obtenido con el panel de linfocitos permite identificar dichos antígenos y habrá que tenerlos en cuenta a la hora de seleccionar un donante para este paciente. Es decir, si en el estudio previo al trasplante se observa que un paciente tiene un anticuerpo citotóxico anti-HLA-A2 se evitará trasplantarle un órgano de un donante cuyo HLA-A sea A2.

No obstante, en la mayoría de los casos no es posible identificar de manera exacta frente a qué antígenos HLA están dirigidos los anticuerpos citotóxicos presentes en el suero del paciente y se obtiene un patrón de reacciones abigarrado, reflejo de sensibilizaciones múltiples, por lo que el resultado se da como el porcentaje de células en el panel contra las que ha reaccionado el suero en estudio (porcentaje de células del panel: *PRA-panel reactive antibody*). Cuanto mayor sea este porcentaje, menor será la probabilidad de encontrar un donante apropiado, dado que reaccionará positivamente con la mayoría de los HLA de los posibles

donantes a los que se enfrenten. A modo de ejemplo, y de forma muy simple, si un paciente tiene un PRA del 70%, significa que reacciona frente al 70% de los antígenos HLA presentes en la población, por lo que será menos probable encontrar una prueba cruzada negativa a la hora del trasplante.

Después de cada sensibilización (por transfusiones, etc.) se producen anticuerpos frente a los antígenos sensibilizantes. Habitualmente éstos disminuyen con el tiempo, pero se generan células memoria que desencadenarían una respuesta acelerada en sensibilizaciones posteriores. Por este motivo no basta con conocer el grado de sensibilización en el momento del trasplante, sino que es necesario realizar una búsqueda de anticuerpos en el período que sigue a cualquier maniobra sensibilizante (por ejemplo, después de cada transfusión). En la práctica médica diaria se extrae suero a los pacientes a intervalos regulares mientras están en lista de espera de trasplante (cada 3-6 meses) y éste se envía al laboratorio para búsqueda de los anticuerpos citotóxicos.

**Después del trasplante ya conocemos que HLA "extraño" se le ha implantado** al receptor, por lo que en el seguimiento podemos ver si hay un aumento de anticuerpos específicos frente a ese HLA concreto. Esto podría ser indicativo de que se está iniciando un rechazo mediado por anticuerpos y nos permitiría ajustar el tratamiento inmunosupresor. Para ello se emplea una técnica basada en citometría de flujo con unas microesferas recubiertas de antígenos HLA sintéticos que nos permite identificar de manera exacta frente a qué antígeno HLA está sensibilizado el paciente. El único inconveniente es que, al no estar basada en la lisis dependiente del complemento, no se puede asegurar que los anticuerpos anti-HLA sean realmente citotóxicos.

### ***Prueba cruzada.***

Es una prueba de laboratorio que se realiza antes de un trasplante para detectar anticuerpos en la sangre del receptor que podrían destruir el órgano trasplantado. Esta prueba se realiza con los linfocitos del donante potencial, y el suero del paciente receptor. En los casos en que los linfocitos del donante potencial son atacados por los anticuerpos del paciente receptor, debe descartarse a ese donante y buscar a otro receptor de la lista de espera para realizar el trasplante.

La potencial reactividad frente a células del donante se realiza en las horas que preceden al trasplante mediante la prueba cruzada. En ella se enfrentan todos los **sueros del último año del paciente, el suero que se denomina "pico" que es el suero** con mayor porcentaje de reactividad y el suero actual, con los linfocitos T (prueba cruzada clase I) y con los linfocitos B (prueba cruzada clase II). Dado que no está claro el papel de la prueba cruzada con linfocitos B, por el momento sólo una prueba

cruzada positiva del suero actual con linfocitos T constituye una contraindicación para el trasplante.

### ***Importancia del HLA en cada tipo de trasplante.***

En todos los tipos de trasplante no se establece el mismo nivel de exigencia en la compatibilidad HLA, debido a diversas circunstancias, tales como el tipo de órgano trasplantado, la urgencia con la que hay que realizar el trasplante, o una limitada lista de espera. En líneas generales, antes de realizar un trasplante, es necesario estudiar:

1. El sistema de grupos sanguíneos del donante y del receptor (no se incluye el factor Rh).
2. Los antígenos de Histocompatibilidad del donante y del receptor.
3. La presencia de posibles anticuerpos citotóxicos en el receptor dirigidos contra el donante.

Un máximo de compatibilidad entre donante y receptor se ve asociada a una mejor supervivencia del órgano trasplantado. Es por eso, que en cuanto ocurre la donación de un órgano se sigue un minucioso protocolo encaminado a encontrar el receptor más histocompatible con el donante, para así minimizar la posibilidad de rechazo.

## **1.7. Terapia inmunosupresora.**

La terapia inmunosupresora debe ir encaminada a prevenir o revertir selectivamente la reactividad inmunológica del paciente contra el injerto. El rechazo se debe, a que en la mayoría de los casos no es posible encontrar donantes y receptores apropiados para un trasplante con identidad en todos los antígenos HLA. Sin embargo, el principal inconveniente del conjunto de medidas inmunosupresoras que habitualmente se adoptan, es la inespecificidad dando lugar a complicaciones (infecciones o desarrollo de tumores en el receptor) que no son más que el reflejo de su mecanismo de acción.

Al tratamiento clásico con azatioprina y prednisona, se le unió de forma generalizada en 1983 la ciclosporina A, aunque la descripción de sus efectos inmunosupresores datan de 1976 y su primer uso en trasplantes de 1978, año en que fue aprobado su uso en EE.UU. Esta droga no sólo mejoró la supervivencia en trasplantes renales sino que también mejoró el pronóstico en los de corazón e hígado y posibilitó los trasplantes de pulmón/corazón e intestino.

Recientemente, este arsenal terapéutico se ha visto enormemente incrementado al incluirse drogas con muy diferente mecanismo de acción. Muchos de los fármacos inmunosupresores se han descubierto en el contexto de la investigación de la quimioterapia del cáncer, buscando agentes citotóxicos capaces de matar células por bloqueo del proceso mitótico. Resulta evidente que estos agentes matan también todas aquellas células con un alto índice proliferativo, como es el caso de las células hematopoyéticas de la médula ósea. Por ello es de vital importancia monitorizar los niveles de estos fármacos.

El objetivo fundamental del tratamiento inmunosupresor es la modulación de la respuesta inmune. Esto se basa en dos conceptos:

- Suprimir la respuesta del sistema inmune contra órganos extraños sin alterar la respuesta contra microorganismos y tumores.
- Revertir la respuesta inmunológica contra un órgano trasplantado (rechazo) una vez iniciada. Sin embargo esta inmunosupresión ideal no se ha alcanzado aún. De ahí que las pautas de inmunosupresión utilizadas varíen entre los diferentes hospitales trasplantadores, especialmente en cuanto al tiempo de administración, dosis de corticoides y fármacos inmunosupresores utilizados.

De acuerdo con su mecanismo de acción, los inmunosupresores se clasifican como:

CLASIFICACIÓN DE LOS INMUNOSUPRESORES		
Fármacos que inhiben la activación de las células T	Evitan que estas ataquen al órgano trasplantado o generador de estímulos antigénicos	<b>Ciclosporina, tacrólimus (FK506), sirolimus.</b>
Fármacos que inhiben la síntesis de DNA y RNA	Inhiben la división celular	<b>Azatioprina y micofenolato.</b>
Corticosteroides	Suprimen la inflamación asociada a la reacción inmunológica	
Anticuerpos monoclonales	Bloquean algunos factores implicados en el mecanismo de la reacción inmunológica como interleukinas o el factor de necrosis tumoral	Algunos de estos son el <b>daclizumab, adalimumab, infliximab</b> , etc.
Otros productos generados por recombinación genética	Bloquean algunos de los mecanismos implicados en la reacción.	



### ***Inhibidores de la calcineurina.***

- **Ciclosporina.** La Ciclosporina es quizás el principal exponente de éste grupo. Es un polipéptido derivado del hongo *Tolypocladium inflatum* que inhibe el proceso de transmisión de señales que dirige la activación de la célula T. Surgió como uno de los principales avances de la terapia inmunosupresora anti-rechazo en la década de los 80. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la acción de los linfocitos T activados al bloquear la transcripción de los genes de la linfocinas (IL-2 e interferón gamma), inhibiendo la activación de las células citotóxicas y células B.
- **Tacrólimus.** El Tacrólimus, previamente denominado FK506, fue descubierto en Japón durante la investigación de sustancias que fueran inhibidoras de la reacción linfocitaria mixta. Se trata de un macrólido aislado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Al principio, su uso (abril 1994) fue restringido al trasplante de hígado, aunque pronto se extendió a otros trasplantes. Se trata de fármacos que inhiben la transmisión de señales de la célula T. Durante el proceso de activación del linfocito T, básicamente, se activan una serie de rutas que son dependientes a su vez de un aumento de Calcio intracelular y de la activación de la proteínquinasa C (PKC).

La ciclosporina A y el tacrólimus impiden la activación linfocitaria por inhibición de la calcineurina. Esta enzima juega un papel importante en la regulación de la expresión del gen de IL2, IFNg, IL-4, TNFa existiendo una fuerte correlación entre la inhibición de la actividad de la calcineurina y el descenso en la síntesis de IL-2. Esta inhibición no se lleva a cabo directamente, sino tras interaccionar los fármacos con unas proteínas intracitoplasmáticas denominadas inmunofilinas, la proteína FKBP-12 y la ciclofilina. Es por tanto el complejo droga-inmunofilina quien inhibe la actividad de la calcineurina y lo hace además de una forma bastante específica por lo que la actividad de otras serina-treonina fosfatasas no se altera por estos fármacos.

El tacrólimus es capaz de inhibir la IL8, IL1B, IL3, IL4, IL6, IL7 e IFN-g así como TGFb, que es una citocina implicada en la fibrogénesis, lo que explicaría la capacidad del tacrólimus de revertir rechazos refractarios a CsA y el rescate de algunos rechazos crónicos en sus estadios iniciales. Un aspecto a considerar de estos fármacos es la toxicidad. En este sentido, aunque se trata de los más potentes inmunosupresores conocidos, sus considerables efectos tóxicos, limitan su administración de forma generalizada. Tanto la nefrotoxicidad como la neurotoxicidad dependen de la dosis y mejoran al disminuir la misma. Por otra parte, las infecciones asociadas a estos tratamientos son principalmente producidas por virus y sólo tras un tratamiento muy prolongado, aparecen también infecciones por parásitos y hongos.

### ***Inhibidores de mTOR.***

- **Rapamicina.** La Rapamicina (Sirolimus o Everolimus) es un producto natural de origen microbiano. Se trata de un antibiótico macrólido derivado de un actinomiceto. Es un agente inmunosupresor muy potente, que presenta homología estructural con el tacrólimus, que se une al mismo tipo de receptores intracelulares. La proteína de unión intracelular es la inmunofilina FKBP12 (la misma que para el tacrólimus) y el complejo FKBP12-sirolimus o everolimus se une a unas proteína-cinasas denominadas TOR (target of rapamycin). Estas quinasas forman parte de la familia de las fosfoinositol 3 cinasas (PI-3K) que son estimuladas por IL-2 y otros factores de crecimiento implicados en la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la fase S. Por tanto, la rapamicina no inhibe la síntesis de IL-2 ni tampoco la actividad de la calcineurina, (a diferencia del Tacrólimus) pero parece actuar interrumpiendo las señales de proliferación inducidas por la IL-2 y otros factores de crecimiento, inhibiendo la proliferación de los linfocitos T y B e impidiendo su activación IL2 e IL4 dependiente.

Este fármaco parece prevenir y revertir el rechazo agudo, suprimiendo la síntesis primaria y secundaria de anticuerpos. Este fármaco ha demostrado ser mucho menos nefrotóxico. Entre sus efectos secundarios está la trombocitopenia, hiperlipemia, y vasculitis. El tratamiento conjunto con inhibidores de la calcineurina aumenta significativamente la nefrotoxicidad.

### ***Inhibidores de la síntesis de novo de las purinas.***

1. **Azatioprina.** La Azatioprina es un análogo de la purina y se ha usado desde hace tiempo como droga inmunosupresora, teniendo como efecto final la inhibición de la síntesis de DNA y RNA. Esta acción afecta fundamentalmente a la fase S del ciclo celular interfiriendo, por tanto, con los linfocitos en proliferación tras estimulación antigénica. El mecanismo intrínseco de su acción inmunosupresora no está todavía completamente aclarado ya que, en efecto, existe cierto grado de selectividad como se ha descrito recientemente. Fue usada ampliamente formando parte de la triple terapia. Hoy en día sólo se usa en enfermos que llevan muchos años trasplantados, ya que el micofenolato de mofetilo la ha superado ampliamente. Los efectos tóxicos se centran sobre todo en la mielotoxicidad, que es común a todos los agentes citotóxicos y puede traer como consecuencia la aparición de infecciones severas. También presenta toxicidad gastrointestinal y hepática. Finalmente se ha descrito tras largos tratamientos con azatioprina la aparición de neoplasias probablemente de etiología viral.

**2. Micofenolato de mofetilo (MMF, RS61443, cellcept).** El Micofenolato de Mofetilo fue aprobado por la FDA en 1995 para prevenir el rechazo agudo en trasplante renal. Actualmente su uso se ha generalizado, siendo una droga muy utilizada en cualquiera de los regímenes inmunosupresores. Es un derivado semisintético del ácido micofenólico (MPA) aislado del *Penicillium glaucum* y que inhibe la proliferación de los linfocitos T y B al ser un antagonista de las purinas como la azatioprina. El MMF es el morfolineoetilester del MPA, que es el compuesto activo inmunosupresor. Este efecto se debe sobre todo a la utilización preferencial de la vía de novo en los linfocitos tras la estimulación antigénica, vía que no es tan imprescindible en otras células. El MPA inhibe de forma reversible el enzima inosina-monofosfato dehidrogenasa (IMPDH), que es crucial en la vía de novo de las purinas, concretamente de la síntesis del nucleótido guanosina a partir de inosina, no incorporándose por tanto dicho nucleótido al DNA. Como consecuencia se produce una depleción de guanosina monofosfato y se inhibe la proliferación de las células T y B activadas. Su efecto es selectivo en linfocitos y no afecta neutrófilos ni plaquetas a diferencia de la azatioprina. También se ha podido comprobar que el MMF bloquea la glicosilación de las moléculas de adhesión implicadas en la interacción con los endotelios vasculares impidiendo así, el reclutamiento de los linfocitos y macrófagos hacia los sitios de inflamación. También inhibe la proliferación del músculo liso de la pared arterial. Por último, es importante resaltar que es uno de los pocos fármacos inmunosupresores con efecto en el rechazo crónico. Por tanto, el MMF es un agente inmunosupresor muy eficaz en el trasplante y se usa con corticoides asociado a ciclosporina y tacrólimus. Como efectos secundarios más relevantes cabe destacar leucopenia y la toxicidad gastrointestinal: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas. Sin embargo la toxicidad medular es inferior a la de la azatioprina y con respecto a las infecciones, la ausencia de neutropenia resulta esencial para los pacientes ya que disminuye el número y gravedad de los episodios infecciosos. La monitorización del ácido micofenólico no es utilizada rutinariamente, pero es conveniente con vista al número de fármacos y circunstancias que pueden alterar sus niveles.

### ***Anticuerpos policlonales dirigidos contra linfocitos.***

**a) Globulina antilinfocitaria (GAL) y antitimocitaria (GAT).** Se utilizan desde 1970 y son obtenidos tras inyectar en animales las células linfoides humanas y tras separar del suero obtenido la fracción de la gamma-globulina. El efecto inmunosupresor se puede conseguir por varios mecanismos y disminuye drásticamente el número de linfocitos T mediado por complemento.

**b) La globulina antitimocítica ya tratada (GAT o ATGAM).** Se obtiene por inmunización en caballos con timocitos humanos. La timoglobulina es otro anticuerpo policlonal obtenido también por inmunización con timocitos pero en este caso en conejo.

**c) Anticuerpo monoclonal OKT3.** Fue el primer anticuerpo monoclonal aceptado por la Food and Drug Administration (FDA) para uso terapéutico en humanos e introducido en la práctica clínica por Cosimi en 1981. Es un anticuerpo murino tipo IgG2a dirigido contra una cadena glicoproteica de 20 kD del complejo CD3 (la cadena  $\epsilon$ ). Así, OKT3 reconoce al complejo CD3-TCR y se une a todos los linfocitos T maduros. Inhibe la actividad de los linfocitos efectores por diversos mecanismos. Como resultado del tratamiento, la célula T es incapaz de responder a antígenos; en concreto, no puede responder a antígenos HLA extraños expresados en el órgano trasplantado. El principal problema desde el punto de vista clínico del tratamiento con OKT3, son los efectos colaterales que ocasiona desde el comienzo de éste. Generalmente los síntomas (fiebre, escalofríos y otros) comienzan 45-60 minutos tras la inyección de OKT3 y perduran durante algunas horas. Estos efectos que parecen ser debidos a un aumento transitorio en la circulación de estos pacientes de citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e interleuquinas (IL-2, IL-3 y IL-6). El segundo factor limitante del tratamiento con OKT3, es la formación de anticuerpos contra él por parte del receptor. Si bien no se han descrito casos graves de enfermedad del suero, esta xenosensibilización sí puede provocar el fallo de la efectividad de este tratamiento.

a) **Anticuerpo monoclonal anti CD20. Rituximab.** Esta IgG reconoce el antígeno proteico CD20, presente en la superficie de los linfocitos B maduros e inmaduros. Dicha unión desencadena la lisis de los linfocitos B por una respuesta humoral (mediada por el complemento), celular (por medio de granulocitos, macrófagos o células NK), o por inducción de la apoptosis. Su indicación es para el tratamiento de la artritis reumatoide, la administración de un ciclo de rituximab reduce la población de linfocitos B, por lo que se

emplea en ocasiones para el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos en combinación con otros fármacos. Se han utilizado anticuerpos frente a diferentes moléculas: TCR, CD4, CD8 e integrinas. Con la inhibición de las moléculas de adhesión, se impide al tráfico leucocitario y se inhibe la respuesta inflamatoria. De forma resumida se puede citar el Anti CD2. El antígeno de diferenciación CD2 está presente en células T y NK. Está evaluándose su asociación con Ac anti-LFA1 y los primeros resultados parecen positivos.

- b) **Anti IL2R (basiliximab y daclizumab)**. Quizás un método más selectivo de inmunosupresión en los enfermos trasplantados sería utilizar anticuerpos que actuarán sólo sobre células activadas, y así se han utilizado anticuerpos anti-IL2R ó CD25. El receptor de la IL-2 aparece sólo en células activadas no apareciendo en células en reposo ni en células memoria.

### ***Corticoides.***

Su mecanismo de acción consiste en inhibir en forma directa los linfocitos T generados por los antígenos del injerto, indirectamente inhiben la producción de IL-2. Se utilizan tanto para la prevención como para el tratamiento del rechazo al trasplante. A dosis altas pueden producir linfólisis. Los más empleados en inmunosupresión son la prednisona y la metilprednisolona que se utiliza en el periodo operatorio. Este medicamento potencia la acción de la Ciclosporina A, por lo cual se pueden usar asociados. Las infecciones (sobre todo por Herpes virus) son frecuentes en los tratamientos largos y con dosis elevadas. En los niños ocasionan retraso en el crecimiento que es reversible, ya que no se afecta el cartílago de crecimiento. Otros efectos indeseables son, alteraciones del Sistema Nervioso Central (euforia, insomnio, cambios de carácter y psicosis), cataratas y úlcera péptica.

### ***Estrategia general de uso de los inmunosupresores.***

La terapia inmunosupresora se basa en la utilización combinada (doble, triple o cuádruple) de los siguientes fármacos: Ciclosporina A o FK506, azatioprina, micofenolato mofetilo y prednisona con o sin anticuerpos policlonales (ALG, ATG) o monoclonales (OKT3) o anti-CD25, para la inducción.

Cuando se inicia la inmunosupresión en un paciente trasplantado, los objetivos serían:

1. Prevenir el rechazo agudo precoz.
2. Prevenir su aparición durante un largo periodo de tiempo.

### 3. Tratar el rechazo agudo y crónico.

Además se debe vigilar la toxicidad de los fármacos inmunosupresores y sus efectos secundarios, como la infección y la aparición de neoplasias.

Para evitar los posibles episodios de rechazo del injerto y las posibles consecuencias de estas complicaciones es necesario establecer una oportuna monitorización inmunológica. Es tras el trasplante cuando el seguimiento de los parámetros inmunológicos es más importante. Existen etapas en que la monitorización debe ser más estricta, como son los primeros 15 días postrasplante (por el riesgo de rechazo e infección) y, posteriormente, siempre que aparezca sospecha de rechazo o un cuadro infeccioso importante, aunque hemos de resaltar que durante toda la vida del paciente trasplantado se deben mantener controles inmunológicos periódicos<sup>1</sup>.

## 2. ALOINJERTO DE TEJIDO COMPUESTO (ATC).

### 2.1. Historia.

#### ***Antecedentes históricos del trasplante de tejidos.***

La idea de reemplazar la pérdida de estructuras y tejidos compuestos, tales como las extremidades y los elementos de la cara, es tan antigua como la historia de la Cirugía y la Traumatología en humanos. Mucho antes de que fueran descubiertos el sistema inmune y la biología del rechazo, ya se reconoció la incapacidad técnica para lograr estos objetivos. El campo de la inmunología del trasplante comenzó con el objetivo clínico de restablecer la piel y reconstruir con tejido compuesto graves deformidades por quemaduras, sufridas en los pilotos británicos y los marinos en los ataques de barco durante la Segunda Guerra Mundial.

Algunos cirujanos Plásticos como Tom Gibson, Peter Medawar y cols. realizaron el primer estudio experimental de inmunología tisular. Su trabajo fundó la ciencia de los trasplantes y dio lugar a que Medawar recibiera un Premio Nobel en 1960.

La falta de progreso en los experimentos pioneros de Medawar y de otros investigadores en el trasplante de las estructuras de soporte de la piel, y el éxito experimental que se fue obteniendo progresivamente con aloinjertos renales, volcaron sus esfuerzos hacia el trasplante renal, siendo éste la perspectiva más prometedora hacia el primer éxito clínico<sup>3</sup>. El paso histórico hacia esa meta ocurrió en diciembre de 1954, cuando el Premio Nobel en Medicina, Joseph E. Murray<sup>4</sup>, John P. Merrill y J. Hartwell Harrison realizan en Boston el primer trasplante de órgano, un riñón, entre gemelos idénticos<sup>1</sup>. Estos esfuerzos inauguraron la era de los trasplantes de órganos, que ha evolucionado hasta el punto que el trasplante es el tratamiento de elección en muchos casos de disfunción orgánica. El éxito obtenido en los aloinjertos renales permitió progresivamente, la realización de trasplante de hígado, corazón, pulmón, páncreas e intestino delgado durante las últimas décadas del siglo XX<sup>3</sup>.

Sin embargo, durante ese período, prácticamente no ocurrió ningún progreso en el trasplante de estructuras de la piel. Esto se atribuyó a un concepto universal basado en que la piel tenía una antigenicidad de tal magnitud, que impedía que dicho trasplante pudiese perdurar en el tiempo.

El éxito referente al trasplante de riñón, dio paso al primer intento de aloinjerto de tejido compuesto de mano, realizado por el cirujano Robert Gilbert, en Ecuador en 1964. Él trasplantó una mano a un paciente con amputación bilateral de las mismas, con una técnica exitosa, usando azatioprina y prednisona como terapia inmunosupresora. Sin embargo desarrolló un rechazo agudo irreversible, que requirió la amputación del injerto tres semanas después de realizarlo. Este

inconveniente, mas los fallos experimentales en animales, reforzó las conclusiones establecidas anteriormente a cerca de la gran antigenicidad de las estructuras de la piel, lo que impedía el trasplante de las mismas. Los esfuerzos clínicos fueron abandonados, y pasaron más de 30 años hasta obtener un injerto de tejido compuesto exitoso.

Poco tiempo después del fallo del injerto de tejido compuesto de mano realizado por Gilbert, Peacock en asociación con John W. Madden, en Carolina del Norte casi realizó un trasplante de mano entre mellizos idénticos. Una hermana con una lesión cerebral irreversible, estaba con soporte para mantenerla con vida, y la otra tenía una quemadura que le producía una amputación a nivel de la muñeca. Se llegaron a intercambiar exitosamente los injertos de piel, pero en el último momento la receptora canceló el trasplante de mano por estrés psicológico de contemplarse usando la mano de su hermana. Esta fue la primera señal del poderoso papel de la identidad y repercusiones psicológicas relacionadas con el trasplante de tejido compuesto, que volvería a reaparecer en un trasplante de este tipo 35 años después.

En los siguientes 25 años, tras el primer trasplante de tejido compuesto realizado por Peacock, no se reportaron sucesos clínicos de trasplante de mano ni otras estructuras compuestas. Todos los investigadores creían que el epitelio poseía una antigenicidad incontrolable por las drogas inmunosupresoras <sup>5</sup>.

El control inmunológico del rechazo agudo fue el principal factor limitante en el trasplante, hasta el descubrimiento a finales de 1970 de los inhibidores de la calcineurina <sup>4</sup> el inicio del uso de la ciclosporina establecido en la década de los 80, y la introducción de tacrólimus al inicio de los 90<sup>5</sup>. A mediados de 1990, con los nuevos fármacos y regímenes de tratamiento disponibles, el trasplante de tejidos compuestos se convirtió en un nuevo tema de estudio para la expansión del trasplante <sup>4</sup>.

Esto, incrementó en gran medida el trasplante de órganos sólidos, y se demostraron los beneficios del trasplante de tejido compuesto en animales, aunque no se pudo probar en humanos. A mediados de los 90, surgió un nuevo análogo de la purina, el ácido de micofenolato. Esto junto con los inhibidores de la calcineurina, produjo un aumento de la supervivencia a largo plazo en injertos de piel en extremidades de ratas. Gracias a esto, se formó un equipo de estudio de trasplante de mano y cara en la Universidad de Louisville en Kentucky.

Se confirmaron los estudios realizados en extremidades de ratas, y los reprodujeron en animales de mayor tamaño, mediante modelos preclínicos. Esto condujo a la organización de equipos de trasplante de tejido compuesto de mano en Louisville y en Lyon, Francia. Los primeros trasplantes de mano exitosos se llevaron a cabo por el equipo de Lyon a cargo de Jean-Michel Dubernard en septiembre de 1998 y por el equipo de Louisville, dirigido por Warren Breidenbach en enero de 1999 (Figura 3). En enero del año 2000, Dubernard y sus colaboradores de trabajo



realizaron el primer trasplante bilateral de mano, en Lyon <sup>3,5</sup>.



**Figura 3.** Primer aloinjerto en el mundo exitoso de tejido compuesto (vista intraoperatoria), 24 de enero 1999. Louisville, Kentucky<sup>3</sup>

Al mismo tiempo, en Louisville, se iniciaron estudios experimentales de trasplante de mano. Gunther Hofmann y su equipo, fueron pioneros en el trasplante de rodilla y fémur en Alemania. También, Marshal Strome y colaboradores, en el Hospital Clínico de Cleveland fueron estudiando el trasplante de laringe, que les llevó a su trasplante pionero en 1998.

Esos aloinjertos de tejido compuesto iniciales, permitieron organizar más de una docena de programas internacionales, y los tipos de injertos se ampliaron más allá de mano, laringe y rodilla/fémur, para incluir la cara, pared abdominal, nervios periféricos, lengua, útero y pene. Más de 100 aloinjertos de tejido compuesto se han realizado desde mediados de 1990 <sup>3,5</sup>.

### ***Trasplante de estructuras faciales.***

Durante varias décadas, diversos grupos de Cirujanos Plásticos y de Cirujanos Orales y Maxilofaciales han tratado de promover el trasplante de tejidos autólogos para reconstruir grandes defectos faciales en pacientes que han sido desfigurados por quemaduras, traumas balísticos, tumores, deformidades congénitas, etc. A pesar de la incesante búsqueda por encontrar el método ideal para restaurar simultáneamente la apariencia estética y las funciones expresivas de la cara, todas las técnicas convencionales, incluyendo injertos de piel, colgajos locales, transferencia de tejidos libres y expansión de piel, han fallado en el objetivo de hallar una técnica perfecta, y hasta ahora, no se había logrado alcanzar ese objetivo <sup>6</sup>.

La idea del uso de los alotrasplantes de cara en la cirugía reconstructiva, fue apoyada por estudios realizados en ratas, mediante la utilización de un modelo de alotrasplante hemifacial, que permitió investigar la tolerancia funcional de las barreras del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Se utilizó como agente único inmunosupresor, la ciclosporina, con la reducción gradual de su dosis.

De igual manera, se describió un modelo en conejos para estudiar alotrasplantes faciales. Como donantes se emplearon conejos de Nueva Zelanda, y como receptores conejos *livid* azules. El colgajo hemifacial de aloinjerto de tejido compuesto (ATC) se diseñó sobre la base de la arteria carótida externa. La inmunosupresión se realizó con ciclosporina A, azatioprina y prednisona. La viabilidad técnica del concepto fue acertada, demostrándose con el éxito del injerto. La experiencia acumulada con las investigaciones anteriores permitió establecer las bases para la aplicación clínica del ATC<sup>7</sup>.

Este avance fue seguido de 5 años de observación clínica de los primeros trasplantes de mano y de discusiones éticas acerca del trasplante de cara<sup>6</sup>.

La primera sugerencia pública de que el trasplante facial era una posibilidad clínica, surgió de una presentación efectuada por Peter Butler, Cirujano Plástico del Hospital Royal Free, Londres, en el Reino Unido, en una reunión de la asociación de Cirujanos Plásticos, realizada en Diciembre del año 2002. El Dr. Butler afirmó que en el último año se le habían acercado cerca de 10 pacientes solicitándole un trasplante facial. Los medios de comunicación, que estuvieron presentes en el evento, informaron que el trasplante facial era una realidad clínica y especularon con que el equipo de Butler en el Reino Unido podía convertirse en el primero en realizar dicho procedimiento. Esto generó un gran revuelo mediático que tuvo su apogeo en Gran Bretaña, cuando los medios de comunicación destacaron que una joven con la cara desfigurada había sido elegida por Peter Butler como el primer receptor del trasplante de cara.

En respuesta a este ambiente creado, James Partridge, director general de la organización de apoyo para los desfigurados de cara, pidió al Colegio Real de Cirujanos crear una moratoria sobre la cobertura de más medios de comunicación. El Real Colegio de Cirujanos formó un "grupo de trabajo sobre el trasplante facial", compuesto por expertos en los campos de ética, cirugía reconstructiva, psicología y trasplante, para evaluar los méritos científicos actuales del trasplante facial. El 19 de noviembre del 2003 en el Museo de Londres, en un debate público sobre la viabilidad del trasplante de cara, Peter Morris, jefe del Colegio Real de Cirujanos y director del grupo de trabajo, recomendó que hasta que no hubiese más investigaciones y una mejor perspectiva del control de las complicaciones no sería prudente proceder con el trasplante facial en humanos. En respuesta al informe del Colegio Real de Cirujanos, el equipo de la Universidad de Louisville, que estuvo presente en el debate público, presentó y publicó posteriormente su posición, planteando que los principales obstáculos técnicos, inmunológicos y éticos en la realización del trasplante de cara humano se habían superado, y que en una población seleccionada de personas gravemente desfiguradas, el trasplante facial, a pesar de sus riesgos reconocidos, podría proporcionar una mejor opción de tratamiento, en comparación con los métodos actuales para ese momento. Por tanto sugirieron pasar a una investigación en fase clínica.

Los resultados positivos obtenidos a principios del trasplante de mano alentaron y estimularon al equipo de la Universidad de Louisville para aplicar sus investigaciones y experiencia clínica en desarrollar un programa para realizar trasplantes de rostros humanos. El hecho de que la combinación de drogas tacrólimus / micofenolato mofetilo / prednisona suprimieran efectivamente el rechazo de la piel en los estudios preclínicos en animales y en su propio caso, así como trasplantes de mano en otro equipo, significó que otro obstáculo importante para la realización de trasplantes de rostro humano había sido superado.

Posteriormente se consultó con el equipo de investigación conformado por Cirujanos Reconstructivos de Cabeza y Cuello, para saber que consideraban ellos que fuese el mayor obstáculo para realizar el trasplante facial. Por lo tanto, el equipo de la Universidad de Louisville cambió su enfoque de método de investigación de la supresión del rechazo de la piel del ATC, a la definición de los parámetros éticos necesarios para llevar a cabo los trasplantes de rostro humano. Desarrollaron un equipo multidisciplinario incluyendo científicos y clínicos en el campo de la Psicología, la Psiquiatría, la Bioética, la Sociología y la Inmunología junto con Cirujanos Plásticos, Maxilofaciales y de Cabeza y Cuello, Oftalmólogos y Cirujanos de Trasplante, para establecer en conjunto una serie de directrices éticas que permitieran orientar sus esfuerzos y una estrategia de investigación para investigar los riesgos frente a los beneficios del ATC<sup>8</sup>.

A continuación se enumeran los principales eventos que han ido surgiendo en el campo de los trasplantes de tejidos desde el año 1963. Hay que significar que a partir de 2004 comenzaron a darse pasos firmes para la realización del primer TF en humanos, fundamentalmente por los equipos de Louisville y Cleveland (USA), y Paris (Francia).

Fecha	Evento	Lugar
1963	Primer trasplante de mano en humanos, seguido de rechazo y eliminación del mismo 3 semanas después del trasplante.	Guayaquil, Ecuador
1986-92	Introducción de la Ciclosporina trajo nuevos intentos para trasplantes de mano en modelos en primates. Estos intentos prolongaron la supervivencia pero fracasó debido a la alta inmunogenicidad de la piel.	Montreal, Canada. Pittsburgh, PA. Rotterdam, Netherlands.
1994	Reimplantación de los tejidos faciales completos tras un accidente	Ludhiana, India.
1995-97	Experimentos en cerdos de ATC. La inmunosupresión con prednisona previno el rechazo de la piel con baja toxicidad relativa.	Louisville, KY.
1997	Primer Simposium Internacional en ATC.	Louisville, KY.
Sept 1998	Segundo trasplante de mano en humanos. Primero en sobrevivir más de 2 años.	Lyon, Francia.
1999-2006	23 manos trasplantadas en 17 individuos.	En todo el mundo.
2000	Segundo Simposium Internacional en ATC.	Louisville, KY.
Jun 2005	Documental de "Trasplante de cara"	
Feb 2001	Primer trasplante de mano realizado en Lyon, Francia. Fue rechazado y retirado.	London, UK.
2002	Publicaciones inmunológicas referentes al trasplante de cara.	
2002	Publicaciones de la técnica quirúrgica referentes al trasplante de cara.	
Dic 2002	Presentación por Peter Bulter en la asociación británica de Cirujanos Plásticos.	London, UK.
Nov 2003	Debate público a cerca de la viabilidad del trasplante de cara en el Museo de Ciencias de Londres.	London, UK.
Nov 2003	Reunión sobre fecha de lanzamiento del trasplante facial en el Colegio Real de Cirujanos.	London, UK.
2003	Publicaciones de la técnica quirúrgica referentes al trasplante de cara.	
2003	Publicaciones inmunológicas referentes al trasplante de cara.	
2003	Publicaciones éticas referentes al trasplante de cara.	
2004	Respuesta del equipo de Louisville al Colegio Real de Cirujanos.	Louisville, KY.
2004	El equipo de Louisville publica normas éticas.	
Jun 2004	Comunicado del documento de la posición del comité Ético Francés frente al trasplante de cara.	Paris, Francia.
2004	Publicaciones de la técnica quirúrgica referentes al trasplante de cara.	
2004	Publicaciones inmunológicas referentes al trasplante de cara.	
2004	Publicaciones éticas referentes al trasplante de cara.	
Sep 2004	Realización de alotrasplante humano de colgajo céfalo cervical de piel y dos orejas.	Nanjing, China.
Oct 2004	El equipo de Cleveland Clinic en los Estados Unidos, recibe la aprobación de la Junta Institucional, para realizar un trasplante de rostro humano.	Cleveland, OH.
2005	Publicaciones éticas referentes al trasplante de cara.	
2005	Publicaciones inmunológicas referentes al trasplante de cara.	
2005	Publicaciones de la técnica quirúrgica referentes al trasplante de cara.	
Nov 2005	<b>Primer trasplante de cara</b> realizado en humanos.	Amiens, Francia.
Dic 2005	Peter Butler recibe la autorización para efectuar un trasplante facial en humanos, en el Reino Unido.	Londres, Reino Unido.
Ene 2006	La Sociedad Americana de Microcirugía y la Sociedad Americana de Cirugía Plástica el trasplante facial permiten el trasplante facial.	
En-Jun 2006	Publicaciones éticas referentes al trasplante de cara.	
En-Jun 2006	Publicaciones inmunológicas y de la técnica quirúrgica referentes al trasplante de cara.	
Abr 2006	<b>Segundo trasplante de cara</b> en humanos	China

### ***Breve semblanza de los primeros trasplantes de cara parciales, pioneros en el mundo.***

El **primer** aloinjerto de tejido compuesto de cara fue realizado por Devauchelle, Dubernard y colaboradores, en Noviembre del 2005 en Amiens, Francia. El receptor fue una mujer que había sufrido una pérdida de todo el tejido labial, nariz y parte central de las mejillas, consecuencia de una mordedura de perro. La sensación de presencia de labio y funciones motoras las recuperó a los 6 meses, con la mejoría gradual para producir una adecuada actividad funcional y buenos resultados estéticos. Un **segundo** trasplante de cara fue realizado en Abril del 2006 por Guo y colaboradores, en Xian, China, el receptor había perdido la mitad de su cara derecha por un ataque de un oso. La recuperación funcional progresiva durante 6 meses produjo un buen resultado estético. El **tercer** trasplante facial fue hecho por Lantieri y colaboradores, en enero del 2007, en Paris, por una gran deformidad debida a neurofibromatosis avanzada, que ampliaba masivamente la parte inferior de la cara y había acabado con la función de ambos labios y ambas mejillas. Todos los tejidos blandos por debajo de hueso cigomático y suelo de la órbita fueron reemplazados, con una mejora substancial de la estética. El **cuarto** trasplante facial fue realizado por Maria Siemionow y colaboradores, en Cleveland. A partir de finales de 2008, estas experiencias iniciales han sido evaluadas favorablemente<sup>1</sup>. El **quinto** trasplante se realizó el 27 de Marzo del 2009, en Creteil, Francia, el paciente fue un hombre desfigurado por una herida por arma de fuego. El **sexto** trasplante, se realizó el 5 de Abril en Francia, en un hombre que recibía simultáneamente un trasplante de mano y cara, debido a lesiones por quemadura. El **séptimo** trasplante, fue el 9 de Abril del 2009, en Boston, se realizó un trasplante de una sección media facial, en un hombre gravemente herido en un accidente de tráfico hace varios años. Además, el equipo del Prof. Lantieri y Devauchelle, respectivamente en Agosto y Noviembre del 2009 en Francia, realizaron el **octavo** y **décimo** trasplante. En España se han llevado a cabo tres: el **noveno** trasplante en Valencia en el Hospital de la Fe, el **undécimo** en Sevilla, en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, y el **duodécimo** en Barcelona, en el Hospital de Vall D´Hebron, primer trasplante completo de cara, y que abrió una nueva era en la reconstrucción facial.

Nº	Fecha	Indicación	Lugar	Equipo
1	Noviembre 2005	Mordedura de perro	Francia, Amiens	Devauchelle et al.
2	Abril 2006	Ataque de oso	China, Xian	Zhang et al.
3	Enero 2007	Neurofibromatosis	Francia, Créteil	Lantieri et al.
4	Diciembre 2008	Estallido por arma de fuego	Cleveland, Ohio	Siemionow et al.
5	Marzo 2009	Estallido por arma de fuego	Francia, Créteil	Lantieri et al.
6	Abril 2009	Quemadura	Francia, Créteil	Lantieri et al.
7	Abril 2009	Caída/quemadura eléctrica	Boston, Massachusets.	Pohamac et al.
8	Agosto 2009	Estallido por arma de fuego	Francia, Créteil	Lantieri et al.
9	Agosto 2009	Resección por cáncer	España, Valencia	Cavadas et al.
10	Noviembre 2009	Explosión pirotecnia	Francia, Amiens	Devauchelle et al.
11	Enero 2010	Neurofibromatosis	España, Seville	Gomez-Cia et al.
12	Abril 2010	Resección por cáncer	España, Barcelona	Barret et al.

## 2.2. Componentes del Aloinjerto de Tejido Compuesto.

Los aloinjertos de tejido compuesto (ATC), son estructuras neurovascularizadas de tejidos no vitales (Tabla 2), que incluyen estructural, funcional y estéticamente, unidades de tegumentos y elementos músculo-esqueléticos, que se emplean para la reconstrucción de defectos músculo-esqueléticos<sup>5</sup>.

Tabla 2. Componentes del ATC<sup>5</sup>

Componentes del ATC	
<p><b><u>Elementos Principales</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Piel.</li> <li>Músculo.</li> <li>Hueso.</li> <li>Nervios.</li> <li>Vasos sanguíneos.</li> </ul>	<p><b><u>Elementos secundarios</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ligamento-Articulación.</li> <li>Tendón-Paratendón.</li> <li>Cartílago.</li> <li>Glándulas.</li> <li>Dientes.</li> </ul>

En la Tabla 3 se resumen los constituyentes y elementos que definen el ATC y las mayores diferencias entre ATC y aloinjerto de órganos sólidos.

Elemento	Aloinjerto de Tejido Compuesto	Aloinjerto de Órgano Sólido
Origen	Ecto-Mesodermo	Meso-Endodermo
Composición	Tegumentaria, Músculo esquelética	Visceral
Estructura Histológica	Heterogénea	Homogénea
Inmunocompetencia	Médula Ósea	Mínima
AG Presentación- Expresión	Heterogénea	Homogénea
Función	No vital. Estructuras de soporte motor y sensitivo.	Vital. Metabólico. Homeostasis.

Tabla 3

### ***ATC y reimplantes de miembros superiores.***

Actualmente, las técnicas más modernas para la reconstrucción de defectos importantes de la extremidad superior, se basan en la autoreconstrucción de los tejidos dañados. Varios centros a nivel mundial han informado de una serie muy amplia de autoreconstrucciones de la extremidad superior, ya sea mediante el reimplante exitoso de la misma, o mediante el uso de tejido autógeno equivalente que se obtendrá del mismo paciente<sup>5</sup>.

Hoy en día, casi cualquier parte amputada es técnicamente recolocable y restaurable, consiguiendo que siga siendo viable. Sin embargo siguen existiendo factores que limitan la autoreconstrucción y el reimplante (Tabla 4).

Elemento	Condición
<b>Parte amputada</b>	No disponible. Lesiones. No preservada.
<b>Localización de la amputación</b>	Lesiones. Nivel no favorable.
<b>Paciente</b>	Edad. Condición médica. Aspectos psicológicos.

Tabla 4

Debido a los factores mencionados anteriormente, un número significativo de amputaciones se considerarán como no reimplantables (30% a 40% de lesiones en

las manos incapacitantes<sup>5</sup>. Y para las partes reimplantadas, el éxito en la viabilidad, no siempre se traduce en el éxito en la recuperación funcional final. A pesar de ello, la autoreconstrucción parece representar una de las formas más favorable para obtener buenos resultados, en comparación con la alternativa de la amputación con uso posterior de prótesis. La autoreconstrucción permite alcanzar una adecuada amplitud de los movimiento (aproximadamente el 50% de lo normal), una buena sensación de protección, una función motora variable, y un resultado estético aceptable.

En comparación con la reconstrucción autógena actual, la aloreconstrucción ofrece importantes ventajas técnicas (Tabla 5). En particular, la aloreconstrucción evita aquellos factores limitantes relacionados con la parte o lugar de la amputación. El ATC aportaría a los cirujanos un tejido de reemplazo sin las limitaciones en el sitio donante o aquellas relacionadas con la morbilidad del mismo<sup>5</sup>.

<b>Alo-reconstrucción</b>	<b>Auto-reconstrucción</b>
- Inmediato	- Primaria/secundaria
- Ortotópico	- Heterotópico
- Personalizado	- Limitado al sitio del donante
- Neurotizado	- Limitado al sitio del donante
- Estético	- Desagradable
- No morbilidad en el sitio del donante	- Morbilidad en el sitio donante

Tabla 5

Por ejemplo, un aloinjerto puede ser diseñado para proporcionar una parte intacta y bien conservada, en la que se propone incorporar las estructuras del donante tales como nervios, vasos, tendones y articulaciones proximales al nivel de la amputación. De esta manera, un aloinjerto de tejido compuesto podría salvar una amputación en un herido, en un sitio desfavorable, permitiendo así una reparación técnicamente más fácil, logrando un mayor rendimiento funcional. Debido a que la aloreconstrucción alcanza una ganancia funcional equivalente a la reimplantación, las indicaciones para la aloreconstrucción también incluyen situaciones en las que la reimplantación es imposible, está contraindicada, o está diferida (Tabla 6). En adición a esto, los ATC permiten la reconstrucción y la mejora de ciertos tejidos altamente especializados, como los elementos del esqueleto maxilofacial, los elementos internos del sistema auditivo, la laringe, la lengua y el pene.



<b>El reimplante es beneficioso para el paciente pero...</b>
<p><b>IMPOSIBLE</b></p> <p>Parte amputada no disponible. Lesión por aplastamiento. No se conserva el fragmento avulsionado.</p>
<p><b>CONTRAINDICADO</b></p> <p>Lugar de amputación a nivel desfavorable. Lesión por arrancamiento-aplastamiento.</p>
<p><b>DIFERIDO</b></p> <p>Paciente inestable.</p>

Tabla 6

Las ventajas teóricas planteadas anteriormente parecen ser apoyadas por datos experimentales. Estas ventajas propuestas suponen que el ATC brindará un resultado estructural, funcional y estético superior en comparación a cuando se realiza una autoreconstrucción equivalente, siendo un procedimiento técnicamente más sencillo, sin la morbilidad de la zona donante<sup>5</sup>.

### ***Tratamiento inmunosupresor para el ATC.***

Los beneficios teóricos de la aloreconstrucción dependen de un protocolo de inmunosupresión eficaz y seguro. Sin embargo, los ATCs son histológicamente heterogéneos, contienen diversos elementos inmunocompetentes (por ejemplo: piel, médula ósea y ganglios linfáticos), y cada componente del tejido muestra diferentes expresiones de antígenos y mecanismos de presentación. Estos hechos no sólo regulan la reactividad inmune de estos tejidos alogénicos, sino que también definen el potencial de estrategias inmunomoduladoras que son diferentes de aquellas utilizadas actualmente en el trasplante de órganos sólidos.

A diferencia de los injertos de órganos sólidos, los componentes de los aloinjertos de tejido de músculo esquelético, expresan cantidades diferentes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), de antígenos y antígenos específicos tisulares, que son los principales responsables de la obtención de la respuesta inmune celular del huésped (rechazo). También, debido a la diferencia en el aporte vascular y linfático entre los componentes tisulares del aloinjerto, el reconocimiento del antígeno y la orientación del sistema inmunológico del huésped, difiere entre los elementos del injerto. Todos estos hechos en conjunto, explican el fenómeno de rechazo diferencial.

El rechazo diferencial es un proceso por el cual determinados componentes del tejido de un ATC se rechazan de forma más temprana y agresiva que otros (es decir, la piel o la médula ósea frente a cartílago o hueso). Curiosamente, el componente de la piel parece ser rechazado de una forma más severa. Esto se atribuye al reclutamiento de células inflamatorias no específicas, ya que sólo algunas de las muchas células que infiltran la piel son sensibilizadas.

El diseño final y la composición del tejido del ATC, influirá sin duda en el régimen inmunosupresor, pero no a expensas de la recuperación funcional. Por ejemplo, para reconstruir una extremidad superior, un ATC no debe ser despojado de su componente cutáneo que es altamente antigénico, porque ese intento de minimizar la antigenicidad haría un aloinjerto inviable. Puede, no obstante, ser diseñado para no contener músculo, porque la función motora del aloinjerto puede confiar en la musculatura extrínseca del receptor.

El empleo de elementos inmunocompetentes como la médula ósea y ganglios linfáticos sigue siendo controvertido. La posibilidad de obtener mecanismos inmunomoduladores celulares ha sido considerada en los modelos experimentales en los que las poblaciones celulares de la médula ósea y los ganglios linfáticos se les permiten expandirse y convertirse a un estado quimérico. El doble filo de este aspecto es la inducción de la enfermedad de rechazo de injerto contra huésped, en el que una mayor disregulación inmune puede comprometer al receptor. La evaluación prudente de sus beneficios potenciales debe realizarse antes de considerar la incorporación o la eliminación de los elementos inmunocompetentes en un diseño de ATC.

Con respecto a otros componentes del ATC, el mecanismo de la incorporación de aloinjertos con la participación de la repoblación de la célula huésped (progresiva sustitución) ha llevado a la especulación de que, a corto plazo, sólo la inmunosupresión puede ser necesaria para los huesos, los tendones, los nervios y algunos componentes del ATC. El régimen inmunosupresor para ATC debe proteger a los componentes del tejido con el mayor potencial de recuperación funcional, minimizando la exposición del huésped. La estrecha relación anatómica de los componentes dependientes de la inmunosupresión (piel y nervios sensitivos) en la mano, permite la consideración de la eficacia y de los beneficios de la administración de inmunosupresión tópica.

La aplicación tópica de inmunosupresores por sí sola, teóricamente garantiza la protección y el mantenimiento de la función sensorial de los aloinjertos, reduciendo al mínimo la exposición sistémica (Figura 4)<sup>5</sup>.

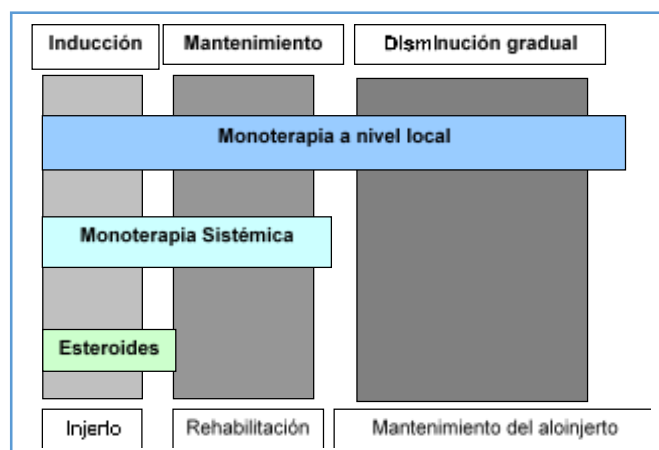


Fig. 4. Régimen inmunosupresor propuesto para los ATC<sup>5</sup>.

Las conclusiones anteriores parecen apoyar la siguiente estrategia de inmunosupresión (Figura 4):

1. **Fase de inducción inicial**, que incluye inmuno-modulación específica (ciclosporina, tacrólimus), e inespecífica (esteroides) para asegurar el injerto.
2. **Fase de mantenimiento**, que consiste en monoterapia fácilmente controlable, administrada tanto sistémica como localmente, lo que podría permitir la rehabilitación de la extremidad reconstruida.
3. **Fase final**, en la que se siga disminuyendo la administración sistémica de inmunosupresores hasta su interrupción.

### **Riesgos de la inmunosupresión.**

Tradicionalmente se ha considerado que la aloreconstrucción con tejido compuesto es insegura, debido a que requiere una inmunosupresión permanente para la supervivencia indefinida del ATC.

El protocolo inmunosupresor presentado en la Figura 4, tiene la intención de minimizar el peligro a la vida y los efectos negativos de la inmunosupresión, por lo que sugiere:

1. La aplicación de un régimen inmunosupresor en receptores sanos.
2. La suspensión inmediata de la inmunosupresión ante los primeros signos de efectos adversos, relacionada con la inmunosupresión.
3. Una fase de mantenimiento, para permitir la curación de los huesos y tendones, la reinervación y la rehabilitación del aloinjerto.

4. Una estrecha vigilancia fármaco-inmunológica.
5. La aplicación de protocolos de inmunosupresión para el mantenimiento a largo plazo del ATC.

Aún bajo este régimen, la aloreconstrucción y la inmunosupresión permanente no están exentos de complicaciones. La Tabla 7 describe las principales fuentes de complicaciones y efectos adversos<sup>5</sup>.

<b>Fuente de complicaciones</b>	<b>Problemas potenciales</b>	<b>Soluciones potenciales</b>
<b>Aloinjerto: Rechazo</b> Agudo  Crónico Diferencial	-Pérdida de soporte estructural.  - Pérdida de función. - Pérdida del recubrimiento cutáneo	- Interrumpir inmunosupresión. - Autoreconstrucción alternativa. - Modificar inmunosupresión. - Terapia inmunosupresiva tópica. - Injerto de piel autógeno.
<b>Cirugía</b> Edema Trombosis	-Isquemia compartimental. - Isquemia del aloinjerto.	Fasciotomía. Revisión de anastomosis, resección del aloinjerto.
<b>Receptor</b> Inmunosupresión	Infecciones oportunistas. Nefrotoxicidad. Neurotoxicidad. Metabólicos. Desorden linfoproliferativo post-trasplante.	Interrumpir inmunosupresión. Inmunosupresión temporal. Conversión a otros agentes. Interrumpir inmunosupresión. Interrumpir inmunosupresión
<b>Enfermedad injerto contra huésped</b>	Debilidad sistémica, rash cutáneo complicaciones gastrointestinales.	Linfadenectomía del aloinjerto. Irradiación del aloinjerto. Interrumpir inmunosupresión.

Tabla 7

### 2.3. Clasificación del ATC según su complejidad.

Esta cirugía innovadora y experimental está aún en su fase inicial y es extremadamente compleja en comparación con otros subtipos de ATC como por ejemplo, el de pared abdominal. Por ello, Gordon<sup>11</sup> estableció un sistema de clasificación del aloinjerto de tejido compuesto modificado (Tabla 8).

<b>Tipo</b>	<b>Complejidad</b>	<b>Aloinjerto</b>	<b>Características</b>
<b>I</b>	Baja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tendón flexor</li> <li>• Lengua</li> <li>• Útero</li> <li>• Nervio vascularizado</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Piel ausente</li> <li>2. Antigenicidad reducida</li> </ol>
<b>II</b>	Moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pared abdominal</li> <li>• Sub unidad facial (oreja)</li> <li>• Genitales (pene)</li> <li>• Laringe</li> <li>• Cuero cabelludo</li> <li>• Tráquea</li> <li>• Articulación vascularizada (rodilla)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Contiene piel</li> <li>2. Ausencia o menos necesidad de rehabilitación</li> </ol>
<b>III</b>	Alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extremidad superior (brazo)</li> <li>• Cara</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Requiere de un equipo multidisciplinar de trasplante</li> <li>2. La rehabilitación es compleja</li> <li>3. Grandes obstáculos psicológicos</li> <li>4. Reorganización cortical complicada</li> </ol>
<b>IV</b>	Máxima	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATC concomitantes <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cara/Mano (s)</li> <li>- Cara/Lengua</li> </ul> </li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alto riesgo de mortalidad</li> <li>2. Rehabilitación extremadamente dificultosa</li> </ol>

Tabla 8

Por lo tanto, el trasplante de cara no debe ser visto simplemente como un caso más de reconstrucción que implica un desafío quirúrgico. Los Cirujanos Plásticos y Orales y Maxilofaciales deben visualizar este procedimiento con una complejidad análoga a un trasplante de órganos con distintas indicaciones y contraindicaciones, y no como un peldaño adicional de la escala reconstructiva <sup>9</sup>.

### 3. EL TRASPLANTE DE ESTRUCTURA FACIAL.

#### 3.1. Indicaciones para realizar el trasplante facial (TF).

La cara constituye un elemento anatómico fundamental y definitorio de cada individuo. Su exposición constante al exterior la convierten en el reflejo visible de la identidad de cada persona. La raza, género, edad, sexo o estado de salud, entre otros, se reflejan en nuestro rostro, constituyendo una ventana a través de la cual nos comunicamos con el mundo que nos rodea. La importancia de la cara en las relaciones interpersonales radica en su contribución mediante la comunicación no verbal, que le otorga la capacidad de exteriorizar sentimientos o estados de ánimo mediante la mímica facial, así como su función esencial en la articulación de las palabras del lenguaje verbal. Además funciones básicas como la respiración, la competencia oral, masticación, deglución y sentidos como la vista, oído, olfato o el tacto dependen de la integridad de las diferentes estructuras de la arquitectura facial.

La alteración de la estructura facial, con repercusiones estéticas y/o funcionales supone, por tanto, un menoscabo importante para estos pacientes. Si bien por norma general no implican una amenaza directa para la vida, las desfiguraciones y cicatrices faciales interfieren directamente con la calidad de vida de los pacientes, afectando a las relaciones interpersonales, provocando una distorsión de la imagen corporal con pérdida de autoestima y problemas psicosociales evidentes. Además diferentes estudios<sup>10,11</sup> han documentado la asociación de alteraciones severas de la estética facial con síndrome de estrés



postraumático, depresión, abuso de sustancias psicoactivas, y con aumento del riesgo de suicidio. Todas estas son justificaciones para el empleo de técnicas quirúrgicas complejas con el fin de restablecer la función y conseguir una imagen corporal aceptable.

**Fig. 5.**  
Subunidades estéticas de la cara.

Bajo la aparente continuidad de su forma y contornos, la cara está quirúrgicamente dividida en distintas unidades anatómicas (Figura 5), cada una de

las cuales debe, en principio, ser objeto de una reconstrucción por separado para lograr una reconstrucción estéticamente aceptable e individualizada. Siguiendo estos principios, cuando sólo una de las unidades anatómicas se encuentra alterada, por ejemplo, la nariz, los labios, los párpados, las mejillas o la frente, se puede conseguir una restauración multitisular elegante con el empleo de técnicas quirúrgicas convencionales; obteniendo buenos resultados morfológicos y funcionales, así como unos contornos, superficies y apariencia estética satisfactorias.

Éste no es siempre el caso cuando un defecto facial es más sustancial y concierne varias unidades anatómicas adyacentes. Ante estas circunstancias es necesario recurrir a técnicas más complejas, como el empleo de transferencias microquirúrgicas, para restaurar el soporte óseo de la unidad perdida y reposicionar los tejidos blandos correspondientes. Entre los agentes etiológicos responsables de estas alteraciones extensas de la arquitectura facial, encontramos los traumatismos de alta energía, quemaduras, tumores y resecciones oncológicas, así como las malformaciones congénitas.

A pesar de múltiples reintervenciones, los resultados de estos procedimientos audaces son pobres e insatisfactorios, cosméticamente imperfectos, y casi siempre incapaces de restaurar la pérdida de la dinámica y armonía facial. Un rostro reconstruido de esta manera siempre toma la apariencia de un mosaico de unidades cutáneas yuxtapuestas, con diferencias en color y textura, separados por múltiples cicatrices en los bordes de la herida y pérdida de los movimientos sutiles necesarios para la función oral y la expresión facial.

Aparece aquí el alotrasplante de tejidos compuestos del territorio facial (ATC) como una alternativa terapéutica válida en pacientes que han sufrido una severa pérdida ósea y de tejidos blandos de varias unidades anatómicas de la cara, con graves deficiencias estéticas y funcionales, dónde han fracasado las técnicas quirúrgicas convencionales. Hasta la fecha se ha utilizado para la reconstrucción de secuelas por ataques de animales, quemaduras, heridas por arma de fuego, neurofibromatosis tipo I y cáncer<sup>12</sup>.

Sin embargo, la toxicidad asociada a la necesidad de tratamiento inmunosupresor de por vida y el aumento del riesgo de cáncer o infecciones, sigue siendo objeto de controversia cuando el alotrasplante de cara no constituye un órgano vital. La correcta selección de aquellos pacientes candidatos a un TF exige una reflexión lógica e individualizada, llevada a cabo por un equipo multidisciplinar, dónde se tengan en cuenta los beneficios y posibles efectos adversos de este procedimiento. Para ello se han intentado describir indicaciones y criterios clínicos de inclusión/exclusión (Tabla 9), que estén bien definidos para que faciliten la selección de un potencial receptor<sup>13, 15</sup>.

INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos faciales de reconstrucción muy compleja o imposible.</li> <li>Defectos que afectan a &gt;25% del territorio facial, o que implican pérdida de estructuras centrales de la cara como párpados, nariz o labios.</li> <li>Resultados desfavorables o insatisfactorios con otras técnicas reconstructivas convencionales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Embarazo</li> <li>Enfermedades psiquiátricas activas (requiere evaluación individual del caso).</li> <li>Incapacidad para garantizar la cobertura necesaria, o un seguimiento y tratamiento inmunosupresor adecuado.</li> </ul>

Tabla 9

## 3.2. Aspectos anatomoclínicos.

### *Principales consideraciones anatómicas.*

Anatómicamente, la cara se compone de una base de esqueleto óseo rígido y reúne bajo la piel, un sistema muscular. Los anillos musculares orbitales circunscriben los labios y los párpados, las fibras multidireccionales de los músculos elevadores y depresores están organizados alrededor de la cavidad oral, y los

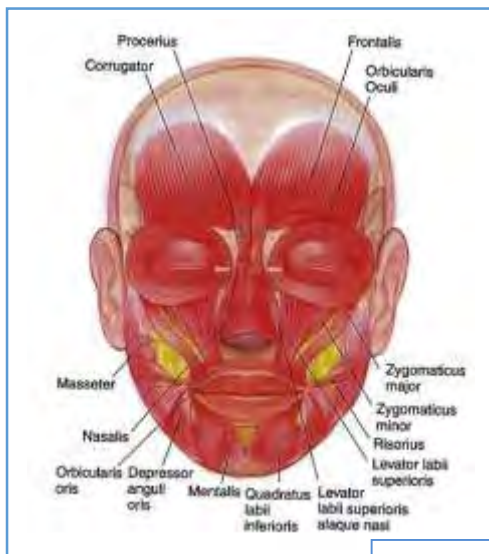


Fig. 6

músculos gravitacionales y antigравitacionales de las cejas, se encuentran conectados por las vainas fibrosas del sistema superficial músculo-aponeurótico que coordina los movimientos, cada uno de los actos de los distintos músculos que se distribuyen en el tejido celular subcutáneo. La dinámica de la máscara así constituida que se apoya en los ligamentos, responsables de la expresividad mímica de la cara (Figura 6).

El trasplante de estructuras faciales se incluye dentro de los trasplantes de aloinjertos de tejidos compuestos, los cuales

combinan piel, músculos, tendones, hueso y nervios. Como se indicó en secciones anteriores, se han descrito trasplantes de tejidos de mano, pared abdominal, lengua, laringe, cara, esófago y rodilla<sup>14</sup>. Los pacientes intervenidos han conseguido importantes mejoras en su apariencia y, en gran medida, han recobrado las funciones motoras y sensitivas en la cara<sup>12</sup>. Con ello, no solo han recuperado **funciones trascendentes (respirar, hablar, comer, competencia oral...), sino también**

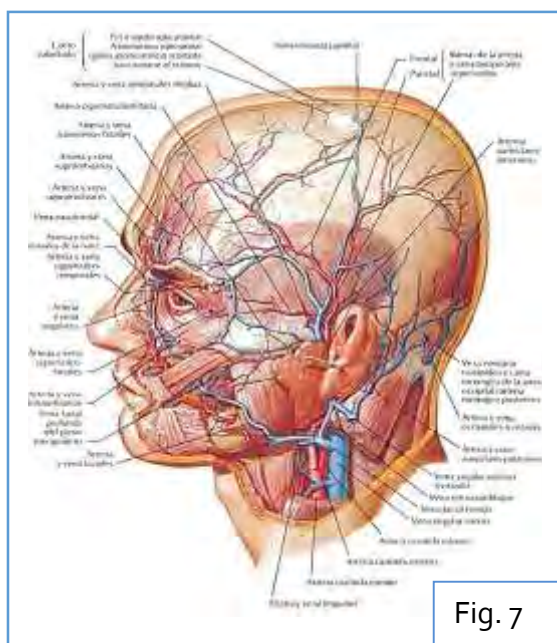


han podido recobrar la percepción de su identidad personal y la interacción social y familiar.

### ***Principales consideraciones quirúrgicas.***

Los procedimientos microquirúrgicos utilizados en el ATC facial son similares a los de otros complejos procedimientos quirúrgicos reconstructivos de la cara<sup>12</sup>. El quid se encuentra en la exacta planificación y ejecución del trasplante teniendo en cuenta siempre la adecuada perfusión del aloinjerto, para lo que el conocimiento anatómico de los angiosomas y la vascularización de los tejidos de la cara son esenciales. Todos los aloinjertos se han extraído en un solo monobloque conteniendo los componentes del ATC del donante (tejidos osteomio- cutáneos de la cara con la musculatura mímica, vasos y nervios motores y sensitivos). Ello ha permitido asegurar la vascularización íntegra del aloinjerto al preservar las arterias perforantes musculocutáneas faciales.

El restablecimiento de la circulación del aloinjerto facial se consigue con relativamente pocas anastomosis vasculares. La mayoría de las anastomosis se han realizado en vasos de gran diámetro para minimizar el riesgo de trombosis (carótidas externas, venas yugulares o troncos trolinguofaciales). Se ha demostrado que es posible la revascularización completa de la cara a partir de la anastomosis de un solo pedículo de vasos faciales<sup>16</sup> y también la viabilidad vascular del hueso maxilar, paladar y mandíbula<sup>17,18</sup>.



El ATC facial es un procedimiento de extrema complejidad técnica y enorme exigencia para los cirujanos, dados los prolongados tiempos quirúrgicos. Se trata en realidad de un doble procedimiento que incluye por un lado la extracción del aloinjerto del donante, y por otro la transferencia del mismo al receptor, previa preparación del defecto. La técnica empleada en los trasplantes realizados consiste en la extracción primaria del colgajo, a continuación, se realiza la transferencia de todos los elementos tisulares, cortados a medida, desde la superficie de la piel o desde los planos profundos de la mucosa y periostio, a las

estructuras faciales restantes del receptor. La transposición quirúrgica de estas estructuras es técnicamente posible gracias a la rica vascularización de la cara, que consta de varias redes arteriales y venosas, distribuidas en múltiples arcadas longitudinales y transversales alrededor de los orificios oral, nasal, y palpebral,

corriendo entre los vasos faciales, temporales superficiales y faciales transversos (Figura 7).

En los planos más profundos, esta misma red vasculariza el plano del periostio del maxilar superior y de la mandíbula, por lo tanto puede ser incluida, mediante una disección cuidadosa, en el aloinjerto que se realiza a medida. Esta última también incluye, las ramas sensitivas segmentarias del nervio trigémino (V Par Craneal), al salir de los agujeros mentonianos, infraorbitarios, y supraorbitarios (V3, V2 y V1, respectivamente), necesarias para restablecer la sensibilidad propioceptiva y epicrítica del trasplante. Lateralmente, en la región parotídea, se conservan el tronco común o las ramas del nervio facial (VII Par Craneal), en función de los grupos musculares necesarios y en la esperanza de restablecer la motricidad voluntaria a la cara del trasplante.

### **3.3. Tipos de ATC facial.**

#### ***Trasplante de cara parcial.***

En esta sección se describirán tres modelos de trasplantes parciales de tejido compuestos que son segmentos vinculados a las grandes funciones faciales (musculatura mímica), territorios vasculares del territorio facial (ramas de la arteria carótida y vena yugular interna) y a troncos nerviosos dependientes de los pares VII y V. A su vez, se pueden extraer como injertos miocutáneos o bien osteo-miocutáneos, cuando incluyen un segmento óseo.

De acuerdo con los principios anatómicos descritos, hay tres segmentos principales de injertos faciales parciales que pueden ser extraídos desde una o más ramas de la red arterial de la carótida externa:

#### **1. TRASPLANTE FACIAL DE TERCIO INFERIOR o tipo I** (Figura 8).

Incluye la nariz, labios y mentón del donante, desde la superficie cutánea hasta la profundidad de la mucosa.

Está vascularizado por los dos pedículos faciales, disecados hasta su emergencia a través de los grandes vasos del cuello, y contiene todos los músculos de la hendidura oral, obtenidos por la elevación subperióstica desde los huesos malar y maxilar hasta el borde mandibular. Estos músculos son inervados por las ramas cigomática, bucal, y las ramas mandibulares de los nervios faciales (VII Par Craneal). Los nervios sensitivos del aloinjerto son los nervios mentoniano (V3) e infraorbitario (V2). Este injerto, contiene sólo los tejidos blandos de la cara (tipo IA). Puede

extenderse lateralmente hasta las mejillas y el área preauricular. En este último caso, también contiene las parótidas y se levanta en la carótida externa, en los ejes yugulares y en el tronco proximal de los dos nervios faciales.

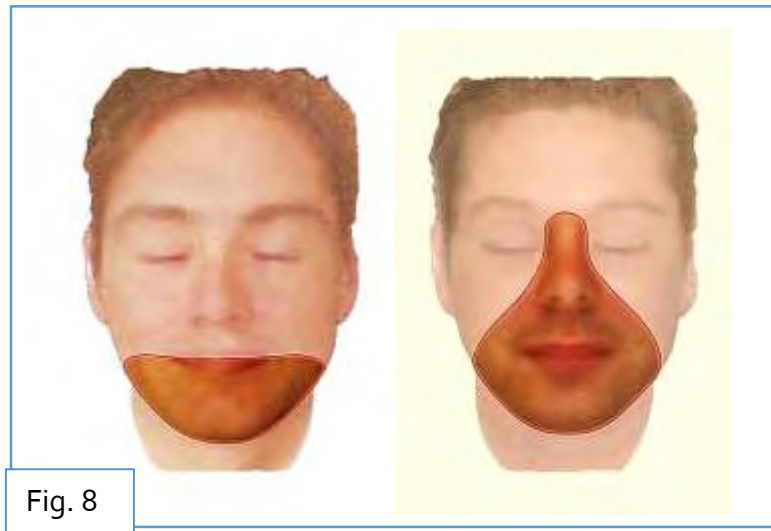


Fig. 8

Si es necesario, se puede ampliar más, para incluir la parte media de la arcada inferior, para restaurar el hueso de apoyo del mentón (tipo IB, B=hueso). En el trasplante de este último, el hueso mandibular se vasculariza por la red perióstica de las dos arterias submentonianas, que están conectadas en el área del agujero mentoniano con las arterias alveolares inferiores. Por lo tanto, los vasos submentonianos, deben ser incluidos y no lesionados cuando se obtiene el injerto tipo IB. Por consiguiente, este último contiene una superficie de la piel adicional correspondiente a la región submandibular, próxima al hueso hioides.

## 2. TRASPLANTE DE TERCIO MEDIO FACIAL o tipo II (Figura 9).

Contiene la nariz, el labio superior, las mejillas, y los músculos elevadores de la hendidura oral. A pesar de que puede incluir únicamente tejidos blandos (tipo II), por lo general incluye la parte anterior del maxilar superior, el arco cigomático, y un segmento variable de la parte anterior del paladar (tipo IIb). La sensibilidad es restaurada por el nervio infraorbitario (V2), y la reinervación motora se basa en la continuidad de la restauración de la rama cigomática y bucal del nervio facial (VII), si es posible junto con la del nervio bucal (V3) rama del trigémino, en caso de que el tono del músculo bucinador se vaya a restaurar. Dependiendo de la extensión del defecto a reconstruir, el injerto puede ser muy amplio a ambos lados de la línea

media o, únicamente de manera unilateral. En algunos casos, puede ser más o menos extenso hacia abajo, dirigiéndose hacia de la parte inferior de la mejilla.

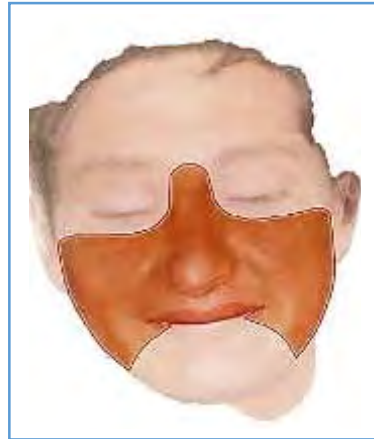


Fig. 9

### 3. TRASPLANTE FACIAL DE TERCIO SUPERIOR o Tipo III (Figura 10).

Incluye el plano superficial de la frente, párpados, la raíz de la nariz y la parte más profunda de los músculos frontal, glabellar y orbicular de los ojos. Se elevan dos pedículos temporales superficiales y los nervios sensitivos supraorbitarios (V1). La disección profunda del aloinjerto alrededor del surco palpebral debe incluir el círculo vascular anastomótico preseptal y perióstico alrededor de todo el reborde orbitario para incluir los shunts intra y extracraneales de las redes vasculares. La restauración de la motricidad palpebral es delicada, pero puede estar mediada por el restablecimiento de la continuidad de las ramas frontal y cigomática de los nervios faciales (VII PC).

En líneas generales, el modelo I ha sido el que se ha empleado básicamente en el caso de Amiens, Paris y Sevilla; el modelo II, en China, Cleveland y Boston; y el modelo III, ha sido parcialmente ensayado en un caso llevado a cabo en Créteil, Francia, por Lantieri.



Fig. 10

### 4. TRASPLANTE TOTAL DE CARA.

**1. Trasplante total de piel facial (trasplante tegumentario).** A diferencia de los tres modelos anteriores, el trasplante de piel total facial o tipo IV es un trasplante puramente tegumentario, diseñado para restaurar en un solo

segmento el recubrimiento cutáneo de toda la máscara facial y una porción variable de cuero cabelludo. Está vascularizado por los pedículos faciales y temporales superficiales que se obtienen por separado o en forma continua a lo largo del eje exterior de la carótida y la yugular. Incluye las tres ramas terminales, derecha e izquierda del nervio trigémino. A pesar de que cubre una mayor área que los otros tipos de aloinjertos segmentarios I, II o III, esta teoría de trasplante fue ideada para reparar quemaduras extensas en la cara. Carente de todo propósito funcional, sin embargo, constituye un trasplante facial que podría ser aplicado a una hemicara o a una cubierta cutánea facial completa.

Por el momento, este modelo no se ha corroborado con ninguna experiencia clínica.

**2. Trasplante total de cara.** Un trasplante facial verdadero y completo o tipo V (Figura 11) debe estar conformado por un ATC de múltiples segmentos, combinando los aloinjertos parciales tipo I, II y III en un solo bloque de espesor uniforme. Esto tendría que ser obtenido en todo el eje de la carótida externa y el confluente de la vena yugular, a ambos lados de la cabeza del donante. Debería contener todos los músculos de la expresión, los troncos comunes de ambos nervios faciales, y las tres ramas segmentarias (V1, V2 y V3) de los dos nervios trigéminos. En los planos más profundos, podría contener solo tejidos blandos o incluir el sistema músculo-aponeurótico superficial, con o sin el plano óseo (solo de los tejidos blandos, tipo VA), o también podría incluir el arco maxilar o mandibular si es necesario (aloinjertos con tejidos duros y blandos completo, tipo VB).

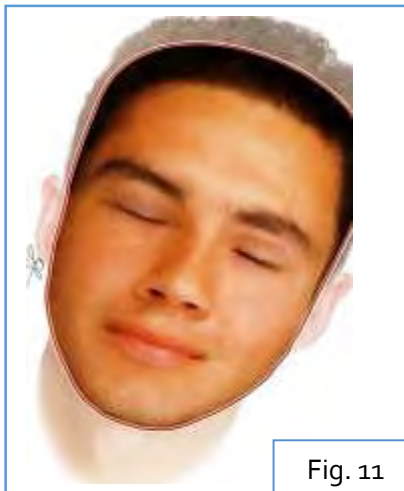


Fig. 11

Aunque teórica y técnicamente posible, los candidatos a aloinjertos que corresponden a tan extensos defectos tisulares son muy raros y se encuentran ocasionalmente en la práctica clínica habitual, por lo que su aplicación estaría restringida a un grupo reducido de casos muy seleccionados. La fiabilidad del ATC facial total se ha verificado previamente con modelos preclínicos antes de llevar a cabo pruebas clínicas realizadas en humanos. Se hacen necesarios, por tanto, estudios anatómicos y experimentales rigurosos y bien diseñados, que llevados a cabo por los equipos de trasplante,

contribuyan al diseño de nuevos modelos para su aplicación clínica concreta y a medida. Este modelo de TF completo se ha realizado en Barcelona, Boston y Baltimore.

### 3.4. Estudios experimentales en animales.

La idea del uso de los alotrasplantes de cara en la cirugía reconstructiva, fue apoyada por diferentes estudios llevados a cabo sobre modelos animales<sup>19</sup>.

#### ***Trasplante facial en cerdos.***

Los modelos experimentales en grandes animales como el cerdo o primate aportan una mayor similitud del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) respecto al humano, comparado con el de roedores y pequeños animales. Además, la técnica quirúrgica de extracción y posicionamiento del colgajo es bastante similar a la humana. El equipo de Kuo<sup>20</sup> describió en 2009 el hemitrasplante facial orto y heterotópico entre cerdos. En el colgajo incluyó piel, músculo, cartílago auricular, nervio, glándula parótida y tejido graso circundante (Figura 12). En todos los

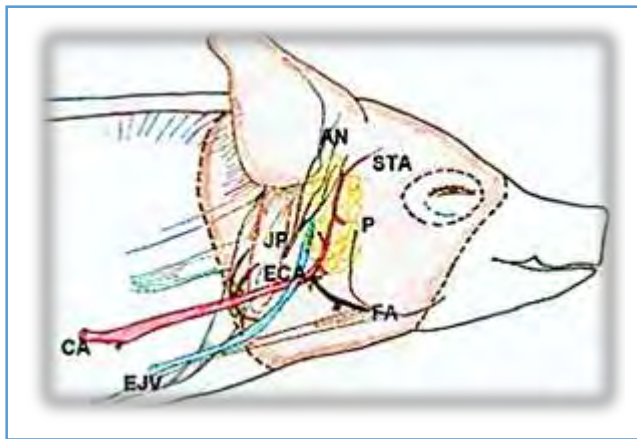


Fig. 12. Modelo de trasplante facial porcino

trasplantes realizados la perfusión fue satisfactoria y la supervivencia a largo plazo en el grupo en que se realizó el trasplante autólogo fue del 100%. En los grupos en los que se realizó trasplante heterólogo el protocolo inmunosupresor con ciclosporina permitió aumentar la supervivencia del trasplante.

#### ***Trasplante facial en conejos.***

Se trata de un modelo intermedio entre el trasplante experimental en pequeños animales y grandes animales. Además, contiene una variedad de tejidos considerable que lo hace apto también para la monitorización en estudios inmunológicos. El equipo de Eun<sup>21</sup> describió en 2010 un trasplante hemifacial en conejos incluyendo la oreja, sin inclusión de tejido óseo (Figura 13). Postulan que el tamaño del colgajo en conejos lo hace idóneo para un buen entrenamiento quirúrgico, favorecido por la facilidad de manejo de estos animales en el periodo perioperatorio, más incluso que la rata<sup>21</sup>. El pabellón auricular en conejos tiene varios tipos de tejidos, como piel, músculo y cartílago, lo que hace que se pueda estudiar el efecto de distintas intervenciones sobre el mismo con facilidad. Además, el tamaño vascular y la consistencia del colgajo es bastante similar al humano, favoreciendo la sensación real de trasplante facial (Figura2). Por todo esto lo

presentan como una alternativa con una buena relación de coste efectividad dentro del grupo de grandes animales, por encima de cerdos o primates no humanos.



**Fig. 13.** Trasplante hemifacial en un conejo<sup>21</sup>.

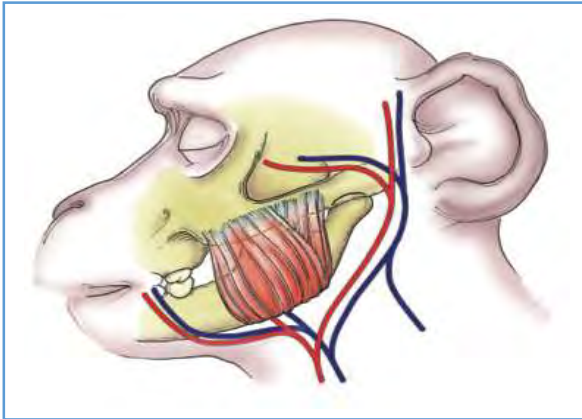
### ***Trasplante facial en primates no humanos.***

El mono es el animal con más parecido al humano con el que es posible trabajar, tanto desde el punto de vista anatómico como de similitud del CMH. Aunque las proporciones de la anatomía del mono son diferentes a las del humano, la anatomía vascular es esencialmente la misma <sup>22</sup>.

En 2009 el grupo de trabajo del Dr. Eduardo Rodríguez en Baltimore<sup>23</sup> realizan ATCs de la región orofacial a región inguinal de monos cynomolgus (*Macaca fascicularis*). Se pretende estudiar la técnica quirúrgica y protocolos de terapias inmunosupresoras <sup>23</sup>. En este caso se diseña un ATC en el que se incluye piel, músculo masetero y hueso mandibular, sin incluir mucosa ni cartílago, utilizando un protocolo de inmunosupresión con un único fármaco administrado de forma intravenosa (tacrolimus).

Inicialmente el pedículo vascular utilizado estaba basado en la arteria carótida común y en la vena yugular interna y la yugular externa (Figura 14). El colgajo se anastomosa a la región inguinal de monos diferentes, facilitando el estudio de la supervivencia del colgajo y el protocolo inmunosupresor. Los receptores vasculares son los vasos femorales, a los que se unieron los faciales mediante anastomosis término-laterales.

La mayoría de los colgajos fueron viables, con adecuada cicatrización de las heridas, crecimiento de pelo y apariencia externa. Además se realizaron biopsias secuenciales que demostraron la ausencia de rechazo.



**Fig. 14.** Modelo de trasplante hemifacial en un primate<sup>23</sup>.

### ***Trasplante facial en perros.***

El trasplante facial en perros <sup>24,25</sup> incluye piel, músculos, nervios, orejas, párpados, conjuntivas y parótidas (Figura 15). Se propone un colgajo bipediculado basado en las arterias temporales y faciales, en lugar de la carótida común o la carótida externa, argumentando que el tiempo de extracción del colgajo se reduce sensiblemente, disminuyendo así el tiempo de isquemia tisular.

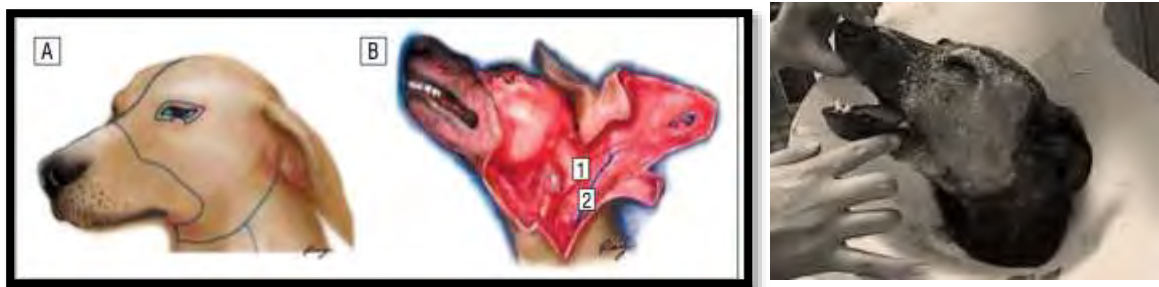


Figura 1

**Fig. 15.** (A) Diseño del colgajo y de las incisiones para la disección del trasplante en el perro. (B) Aspecto de la disección con el pedículo vascular. A la derecha, imagen del perro con el trasplante a los 7 días.



## **Trasplante facial en ratas**

Es el tipo de trasplante experimental más utilizado en la literatura. Esto se debe a que es un animal fácil de utilizar, barato y con unos requerimientos sencillos. Además, la anatomía no difiere en gran medida de la humana, y está bien descrita. La vascularización facial depende principalmente de las ramas de la arteria carótida externa y el drenaje de la vena yugular, formando unos plexos vasculares distribuidos por toda la piel y el tejido subcutáneo de la cara y scalp, de manera que es posible la elevación de un colgajo facial basado en dichos vasos (Figura 16).



**Fig. 16.** Evolución del colgajo facial en una rata tras el trasplante<sup>26</sup> -

En 2003 el equipo de la profesora María Siemionow, en Cleveland, fue el primero en describir la técnica para realizar un trasplante completo de cara y scalp<sup>18</sup>. En el experimento, se tuvo en cuenta la terapia inmunosupresora, concretamente se utilizó ciclosporina. Algunos animales sobrevivieron más de 130 días (Figura 17).



**Fig. 17.** Aspecto del receptor después de más de 100 días de evolución<sup>27</sup>.

Los diferentes equipos de trasplante mundiales han descrito varios modelos de ATC facial en ratas.

**1. Trasplante de piel, subcutáneo y músculo.** Este fue el primer trasplante de tejido compuesto que se realizó en el territorio facial. Se realizaron tanto de una hemicara como de la cara completa. Estos trabajos se publicaron dos años antes de la realización del primer trasplante de cara en Amiens, Francia. En ellos se realiza

una descripción completa de la disección del colgajo. Además, sirvieron para el estudio de diferentes microanastomosis vasculares que aumentasen las posibilidades de supervivencia del colgajo y del receptor <sup>26</sup>.

**2. Trasplante de una hemicara incluyendo hueso craneal.** En este trabajo se realizan alotrasplantes de tejido compuesto incluyendo por primera vez tejido óseo, en concreto un fragmento de hueso craneal pediculado en la arteria temporal media, que depende a su vez de la arteria maxilar interna, con lo que consiguen no tener que realizar modificaciones en el pedículo vascular<sup>27</sup>.

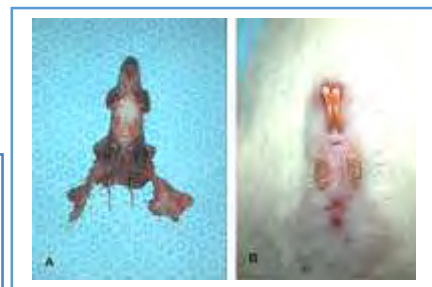


**Fig. 18.** Diversos ejemplos de ATC hemifacial en ratas<sup>26,27</sup>.

Este modelo de alotrasplante hemifacial (Figura 18) ha sido el más utilizado, ya que permitió investigar la tolerancia funcional de las barreras del Complejo Mayor de Histocompatibilidad. El único inmunosupresor empleado fue la ciclosporina, con una reducción gradual de sus dosis. De igual manera, se describió un modelo en conejos para estudiar alotrasplantes faciales<sup>28</sup>. Como donantes se emplearon conejos de Nueva Zelanda, y como receptores conejos livid azules. El colgajo hemifacial de ATC se diseñó sobre la base de la arteria carótida externa, junto con las ramas magna de la mandíbula y auricularis. La inmunosupresión se realizó con ciclosporina A, azatioprina y prednisona.

**3. Trasplante de maxilar superior.** Muchos de los pacientes candidatos a trasplante facial necesitan además aporte óseo en la región maxilar.

**Fig. 19.** Aspecto del colgajo de maxilar superior y del resultado del trasplante en el postoperatorio tardío<sup>29</sup>.



Para reconstruir satisfactoriamente estos defectos es necesario un aporte de hueso vascularizado. Esto hace necesario el trabajo sobre un modelo animal que incluya el maxilar superior.

Para ello en 2007 se publicó un modelo animal en el que se trasplanta un segmento de maxilar superior a la región inguinal de la rata, incluyendo dientes, para estudiar los efectos de un trasplante alogénico de esta unidad funcional. Este trabajo permite además estudiar los aspectos inmunológicos ligados al trasplante de hueso vascularizado<sup>29</sup>. En este caso se realiza únicamente un trasplante de maxilar superior, sin incluir piel (Figura 19).

**4. Trasplante de una hemicara incluyendo mandíbula y lengua.** A pesar de que ha habido modelos animales que han introducido segmentos óseos en los ATC, ninguno de ellos incluía un segmento de hueso en el que la vascularización fuese propia y única. Para eso en 2010 se publica un trabajo en el que se trasplanta una hemicara junto con la lengua y una hemimandíbula. La mandíbula está vascularizada por la arteria alveolar inferior, que es rama de la maxilar interna. Esto permite la disección de un colgajo basado también en la arteria carótida común que incluya el segmento óseo de la hemimandíbula<sup>30</sup>.

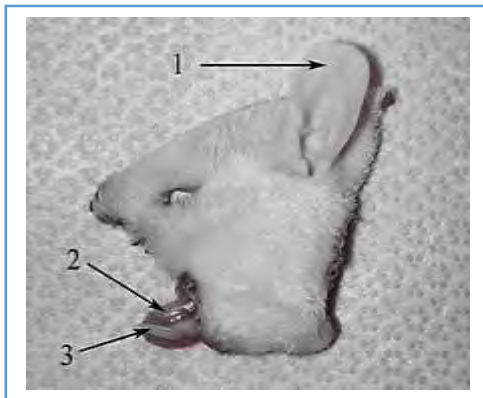


Fig. 20.

La disección del ATC es la misma que en los modelos anteriores de una hemicara, pero en este caso se realiza mandibulotomía media preservando la mucosa oral. Desde el arco cigomático se preserva e incluye en el colgajo el músculo masetero, se desinserta la ATM y se pedicula el colgajo de la arteria carótida común y vena yugular interna. La anastomosis vascular se realiza a la región inguinal de nuevo por la dificultad que implicaría realizar la osteosíntesis de la mandíbula a otra rata (Figura 20).

### 3.5. Estudios experimentales en cadáveres

Como en toda innovación científica hecha en el campo de la cirugía, también se han desarrollado estudios preclínicos sobre modelos anatómicos cadavéricos (Figura 21) que han sido muy relevantes para encontrar la mejor manera de extraer los tejidos blandos y huesos de la cara, músculos, nervios y vasos del donante, reduciendo la isquemia tisular al mínimo.

Los primeros trabajos fueron los estudios clásicos de Siemionow y colaboradores<sup>31,32</sup>, publicados en el año 2006, que fueron pioneros en este campo.



**Fig. 21.** Aspecto de un ATC de un trasplante de cara en su aspecto externo e interno.

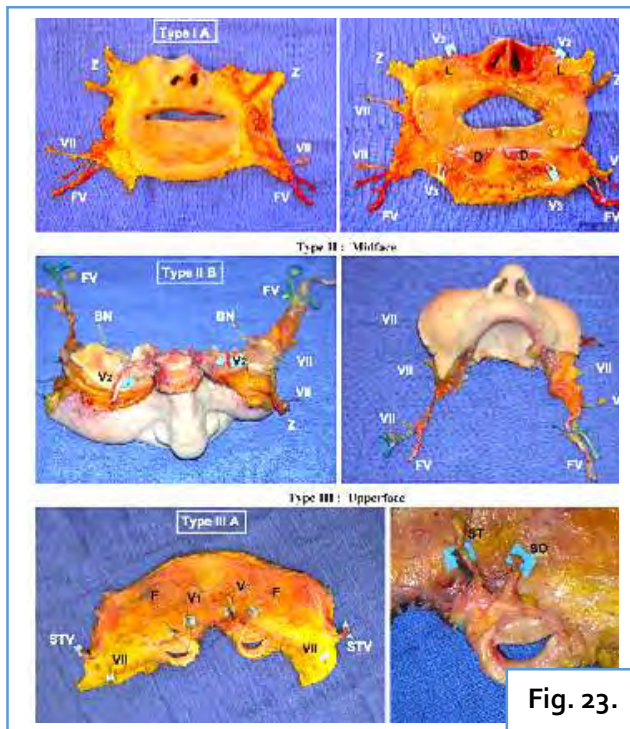
Desde esos estudios pioneros, se han publicado diversos estudios sobre cadáveres simulando extracciones de los diferentes tercios inferior, medio y/o superior de la cara<sup>33,35</sup>. Uno de los estudios más relevantes fue el publicado por el



**Fig. 22.**

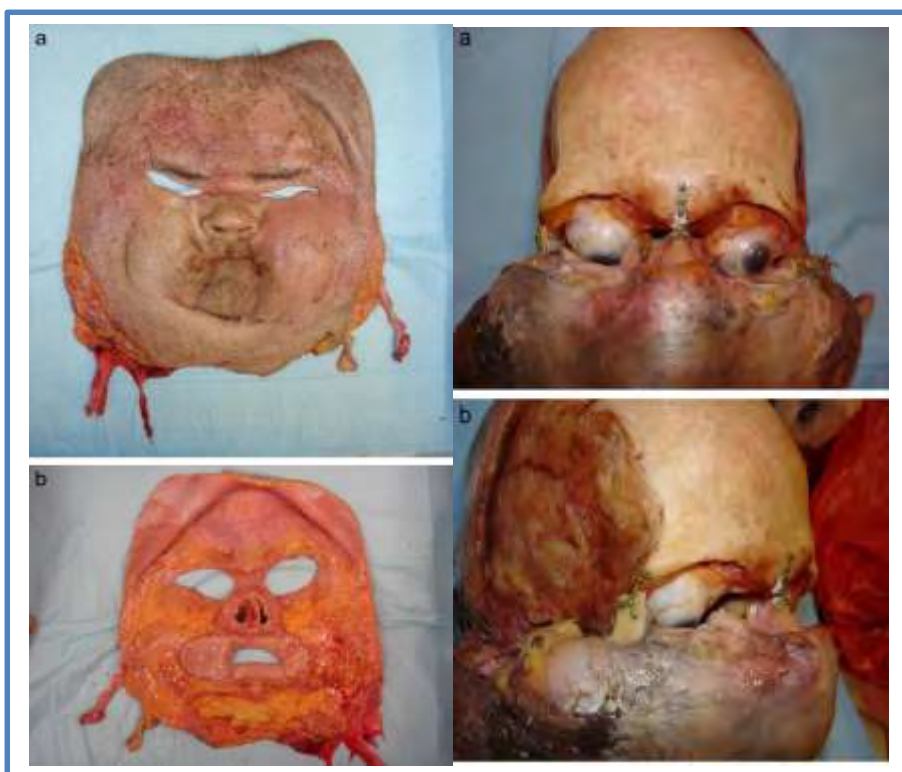
grupo de Meningaud y Lantieri en 2007 (Figura 22), en el que hicieron un estudio anatómico de los alotrasplantes parciales<sup>36</sup>.

**Lengle**<sup>37</sup> realizó una clasificación de los ATC que depende únicamente de la zona a trasplantar (Figura 23):



1. Tipo I: Parte central inferior (nariz, labios, mentón)
2. Tipo II: Parte central media (nariz, labio superior, mejillas, musculatura mímica)
3. Tipo III: Parte central superior (frente, párpados, raíz nasal, musculatura facial)
4. Tipo IV: Aloinjerto total de piel de cara (sólo la cubierta cutánea se trasplanta)
5. Tipo V: Aloinjerto facial total compuesto (incluye todo lo anterior más hueso)

Recientemente, **Baccarani**<sup>38</sup> y colaboradores han descrito un interesante modelo cadavérico de un trasplante tegumentario, que todavía no ha sido realizado en la práctica clínica en pacientes (Figura 24).



### **3.6. Viabilidad del trasplante facial.**

#### **Clasificación de los ATC aplicados en humanos.**

Desde el primer TF realizado con éxito en noviembre de 2005 en Amiens, Francia, los avances en esta técnica han experimentado un desarrollo exponencial. La experiencia clínica mundial acumulada con los primeros casos pioneros en Francia, China, EE.UU. y España ha demostrado que el trasplante de estructuras de la cara es un procedimiento de cirugía reconstructiva factible que ha propiciado la aceptación general del mundo científico y de la sociedad. El TF ha logrado una adecuada integración de los tejidos trasplantados dentro del esquema corporal del paciente, y la recuperación psicológica y social en cada uno de ellos, permitiendo la recuperación de la identidad individual que habían perdido.

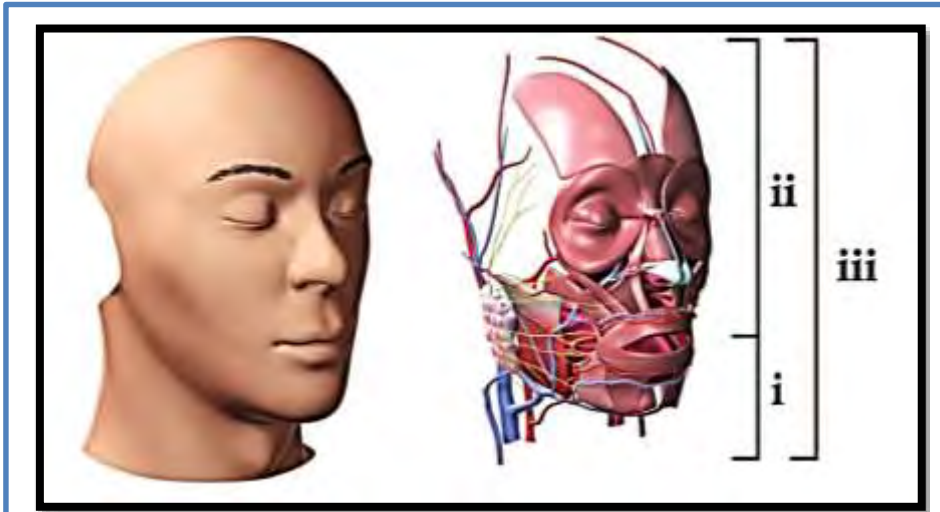
Como se ha explicado en secciones anteriores, se han realizado diversos estudios experimentales sobre modelos animales y piezas cadavéricas, que han contribuido a perfeccionar los conocimientos sobre la disposición y anatomía de tejidos blandos, óseos y estructuras vasculonerviosas faciales; constituyendo además un método ideal de entrenamiento y preparación preclínica de los equipos quirúrgicos. Estas investigaciones preclínicas, así como la experiencia clínica compartida entre los diferentes grupos quirúrgicos a través de la literatura científica, han permitido el perfeccionamiento y desarrollo de este procedimiento.

Sin embargo, no existen unos criterios normalizados para clasificar los diferentes tipos de ATC faciales, y se usan clasificaciones basadas en la escasa experiencia quirúrgica hasta la fecha. Por tanto, resulta fundamental disponer de una nomenclatura estandarizada, que facilite la comunicación interinstitucional, se adapte a las necesidades de los potenciales pacientes candidatos y a todas las posibilidades quirúrgicas.

La clasificación con mayor aceptación que define grandes alteraciones de la arquitectura facial fue diseñada por Cordeiro y Santamaría<sup>39</sup>, para describir defectos faciales planificados quirúrgicamente. Sin embargo esta clasificación no se corresponde con las características de los pacientes candidatos a un posible ATC facial. Con este objetivo, Siemionow y colaboradores han publicado recientemente un nuevo sistema de clasificación para los diferentes modelos de ATC facial, que se conoce como Clasificación de Cleveland<sup>40</sup>, como una extensión de la clasificación previa de Cordeiro y Santamaría, basada en la inclusión de tejidos blandos de forma exclusiva, o la incorporación de tejidos óseos; y en la extensión del alotrasplante (Figuras 25-28).

Y más recientemente aún, el grupo de Rodríguez y colaboradores<sup>41</sup> han publicado un sistema de clasificación del trasplante facial y algoritmo de tratamiento basado en parámetros estéticos y funcionales. Este sistema se basa en clasificar a

los defectos esqueléticos por las osteotomías craneofaciales, y los defectos de tejidos blandos por las subunidades estéticas de la cara (Figura 29).



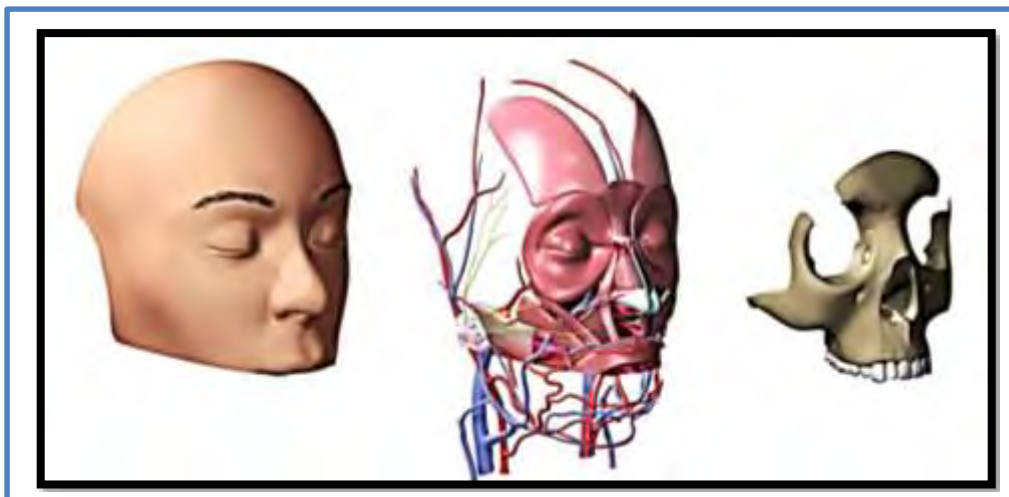
**Figura 25.** Clasificación de Siemionow y cols. para el ATC facial.

A: Solo partes blandas

A-1: Tejidos faciales inferiores (bajo la comisura oral)

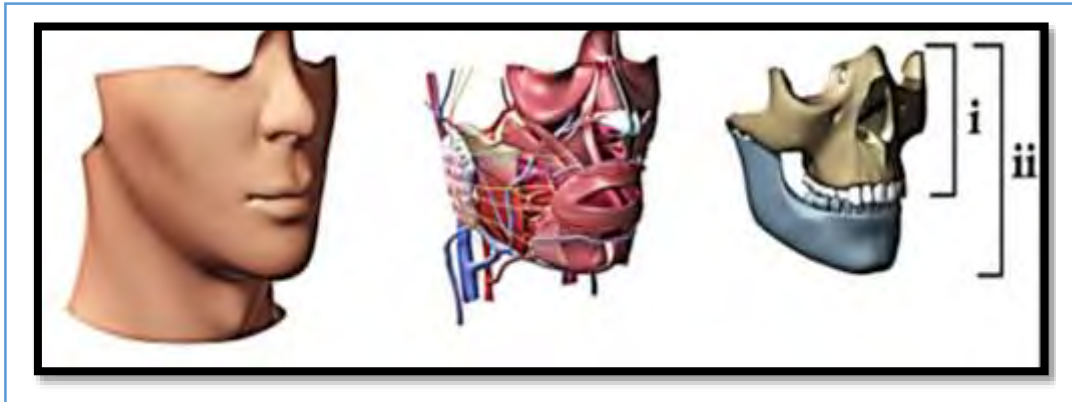
A-2: Tejidos faciales superiores (a partir de la comisura oral)

A-3: Tejidos por encima y debajo de la comisura oral



**Figura 26.** Clasificación de Siemionow y cols. para el ATC facial.

B: Trasplante facial superior, incluyendo tejidos blandos y las estructuras óseas en la zona frontal, pero ningún tejido debajo de la comisura oral

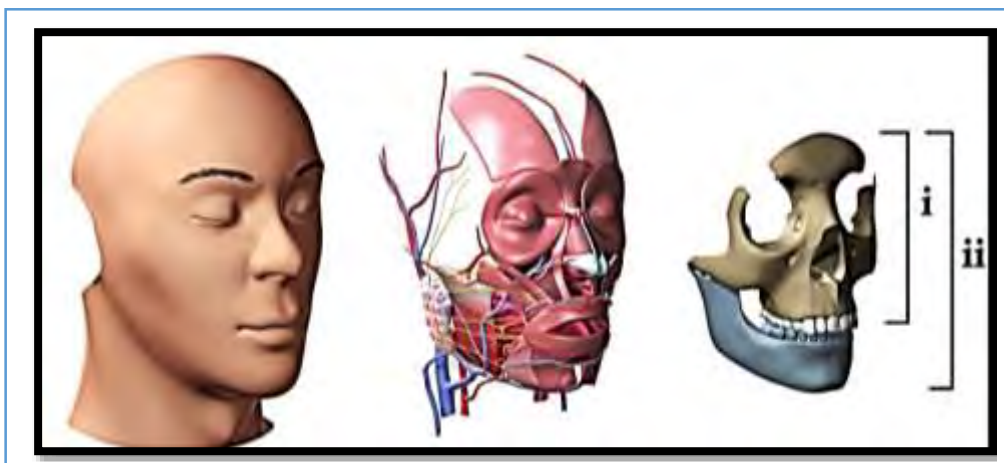


**Fig. 27.** Clasificación de Siemionow y cols. para el ATC facial.

C: Trasplante facial sub-total (incluye todos los tejidos blandos faciales por debajo del canto lateral).

C-1: No incluye mandíbula (Le Fort III).

C-2: Incluye mandíbula



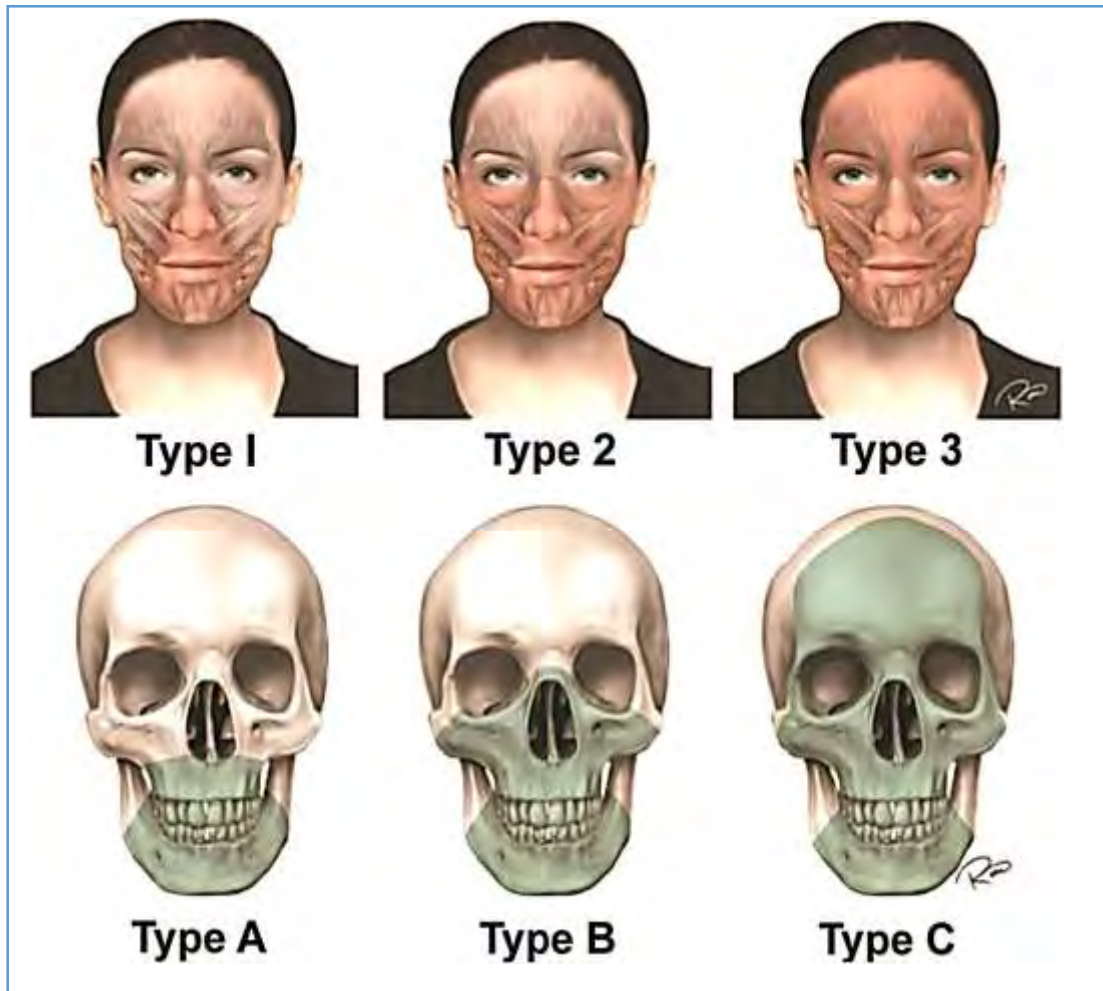
**Fig. 28.** Clasificación de Siemionow y cols. para el ATC facial.

D: Trasplante facial total.

D-1: No incluye mandíbula (Le Fort III).

D-2: Incluye mandíbula.





**Fig. 29.** Clasificación de Rodríguez y cols. para el ATC facial.

- Defectos de tejidos blandos: se subdivide en las siguientes subunidades: oral nasal (tipo 1), -oronasal orbital (tipo 2), y completo facial (tipo 3).
- Defectos óseos: se subdividen en: afectación mandibular (M), Le Fort 1 (A), Le Fort 3 (B), y monobloque (C).

### ***Planificación preoperatoria.***

Las investigaciones y avances recientes, motivados por el creciente interés en el campo del ATC facial, han centrado sus esfuerzos en los aspectos éticos, regímenes de tratamiento inmunosupresor, y en lo que concierne a los equipos quirúrgicos, en la planificación previa a la ejecución de la cirugía, como punto clave para asegurar el éxito de la intervención.

Dada la complejidad técnica, una adecuada planificación de cada uno de los pasos a seguir durante el procedimiento resulta esencial para garantizar unos resultados funcional y estéticamente satisfactorios. Recientemente se ha incorporado la utilización de pruebas de imagen (Tomografía computarizada, escaneado de superficie), impresión de modelos estereolitográficos del receptor como guía quirúrgica, así como diferentes herramientas y software informático de apoyo para llevar a cabo una planificación quirúrgica asistida por ordenador, con el objetivo de mejorar la precisión y eficiencia de los cirujanos. Con ello, se ha conseguido una reducción de los tiempos quirúrgicos, una mejor adaptabilidad del alotrasplante sobre el defecto del receptor y mayor precisión en la realización de osteotomías / fijación de miniplacas.

En el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla desde el año 2005 se procedió al diseño de una herramienta software para la planificación y optimización de la cirugía llamada AYRA-VirSSPA<sup>41</sup> financiado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Dicha herramienta, a partir de imágenes radiológicas convencionales (TAC, RM, PET, RC, etc.) en formato DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*), genera un modelo en 3D del paciente y permite la realización virtual de la cirugía, posibilitando al cirujano elegir la opción más óptima para el paciente. Esta herramienta ha sido pilotada en la Unidad de Cirugía Plástica y Grandes Quemados y en la Unidad de Cirugía Oral y Maxilofacial. La eficacia de la herramienta ha sido demostrada y los cirujanos declaran la satisfacción por su uso en más de 1100 pacientes actualmente <sup>42-44</sup>. En este sentido, VirSSPA podría ser usada en la planificación y optimización del ATC en territorio facial.

El perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y los esperanzadores resultados obtenidos, justifican la tendencia actual a llevar a cabo alotrasplantes de mayor extensión, incorporando estructuras óseas complejas que precisan osteotomías correctamente planificadas que faciliten la fijación del alotrasplante en el receptor, y garanticen unos resultados estética y funcionalmente adecuados. La incorporación de la mandíbula y/o maxilar superior en el ATC obliga a garantizar una oclusión correcta. Por ello, resultan esenciales respetar los mismos principios craneofaciales básicos empleados en los procesos de ortognática y cirugía maxilofacial, para conseguir una adecuada relación entre los puntos antropométricos (tejidos blandos) y sus correspondientes puntos cefalométricos (relieves óseos).

El cálculo de medidas antropométricas y cefalométricas del receptor resultan fundamentales para la selección de un donante adecuado en la planificación de la intervención. Sin embargo las extensas lesiones que encontramos en los candidatos para un ATC implican con frecuencia la pérdida de los contornos faciales y relieves óseos utilizados como puntos antropométricos. Como alternativa Caterson y colaboradores describen la medición intraoperatoria del plano horizontal de Frankfort y el plano de oclusión mandibular<sup>45</sup>. Una disposición casi paralela de ambos planos garantiza una correcta relación entre el tercio medio facial y la base del cráneo, y por tanto asegura la permeabilidad de la vía aérea, así como una función fonatoria y oclusión adecuada.

### ***Consideraciones finales.***

A pesar del enorme progreso experimentado en los últimos 8 años en el campo de los ATCs del territorio facial y unos resultados alentadores, el TF se encuentra aún en fase experimental, ya que por el momento contamos sólo con el seguimiento clínico de poco más de una veintena de casos muy seleccionados. Existe un amplio margen de mejora en lo que a resultados estéticos y funcionales se refiere, por lo que quedan todavía muchas perspectivas de investigación experimental y de aplicación clínica en pacientes para poder definir el alcance real y la verdadera dimensión terapéutica efectiva del ATC de territorio facial.



# III

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA



Todos los datos que han sido publicados de los primeros casos clínicos en torno al alotrasplante de tejido compuesto en el territorio facial y los relevantes avances que se han llevado a cabo por todos los grupos de trabajo a nivel mundial de aspectos muy variados de la investigación, han consolidado este procedimiento. El ATC facial es una realidad, no sólo en el ámbito quirúrgico, sino también desde la perspectiva anatómica, inmunológica y neuropsicológica.

Sin embargo, a pesar de que la investigación básica y experimental ha resuelto algunos problemas del dominio técnico quirúrgico, se hacen necesarios nuevos modelos anatómicos experimentales y preclínicos para su aplicación clínica concreta y a medida para cada paciente. La fiabilidad del alotrasplante compuesto en territorio facial debería ser verificada previamente y de manera específica según cada caso, antes de llevar a cabo pruebas clínicas realizadas en humanos.

Hasta el momento, la mejor indicación para realizar los trasplantes son los defectos faciales extensos de origen traumático o por quemaduras, que puedan afectar varias unidades anatómicas del territorio facial, especialmente en pacientes jóvenes y sanos. En estos casos, el diseño de un aloinjerto que incluya desde la superficie de la piel hasta el plano subperióstico de un modelo segmentario, unido o no a un soporte óseo vascularizado a nivel de su capa profunda, ha demostrado ser efectivo. Otro grupo diana, con una indicación alternativa para la realización del ATC en territorio facial, lo constituyen los pacientes con tumores benignos deformantes y progresivos (neurofibromatosis) o las malformaciones vasculares extensas. Actualmente se están abriendo nuevas expectativas a otros tipos de pacientes y candidatos, con distintas indicaciones.

Esta cirugía innovadora y experimental está aún en sus fases iniciales y es extremadamente compleja en comparación relativa con otros subtipos de aloinjertos de tejidos, como por ejemplo, el de pared abdominal. Así, según el sistema de clasificación del aloinjerto de tejido compuesto en virtud de su complejidad, los alotrasplantes de tejido compuesto en territorio facial constituyen el procedimiento más complejo porque requieren equipos multidisciplinares que se han de entrenar en el procedimiento, y la difícil rehabilitación para lograr la función de los tejidos trasplantados.

En la técnica empleada en los primeros alotrasplantes de tejido compuesto en territorio facial realizados, en una primera fase se llevaba a cabo la extracción primaria del aloinjerto del donante; y a continuación, se realizaba la transferencia de todos los elementos tisulares, cortados a medida, desde la superficie de la piel o desde los planos profundos de la mucosa y periostio, a las estructuras faciales restantes del receptor. Sin embargo, más recientemente se ha realizado el procedimiento de forma simultánea, y aún serían posibles otras alternativas y secuencias en la extracción y transferencia del ATC entre donante y receptor.

La transposición quirúrgica de estas estructuras es técnicamente posible gracias a la rica vascularización del territorio facial, que consta de varias redes arteriales y venosas, distribuidas en múltiples arcadas longitudinales y transversales alrededor de los orificios oral, nasal, y palpebral, corriendo entre los vasos faciales, temporales superficiales y faciales transversos. Diversos grupos están investigando y testando nuevos modelos anatómicos. Alrededor de la región orbitaria, los principales ejes de la rama arterial en el segmento terminal de las arterias oftálmica, derivan de las carótidas internas. En los planos más profundos, esta misma red vascular proporciona vascularización al plano del periostio de los maxilares y del arco mandibular. Esta última también incluye las ramas sensitivas segmentarias del nervio trigémino (V), al salir de los agujeros mentonianos, infraorbitario, y supraorbitario (V3, V2 y V1, respectivamente), necesarias para restablecer la sensibilidad propioceptiva y epicrítica del trasplante. Lateralmente, en la región parotídea, el tronco común o las ramas del nervio facial (VII) se conservan en función de los grupos musculares necesarios y en la esperanza de restablecer la motricidad voluntaria al territorio facial del trasplante.

La selección del donante ideal es un procedimiento complejo; se fundamenta en parámetros antropométricos (edad, sexo, talla, altura), bioquímicos y de histocompatibilidad, entre otros factores. Disponer de un nuevo servicio de reconstrucción facial mediante el soporte de herramientas que permitieran planificar y simular de forma analógica y digital la cirugía de trasplante en territorio facial sería de gran utilidad, al obtener una mayor precisión y fiabilidad en la adaptación de volúmenes, tamaños y formas tridimensionales, así como en el ajuste entre vasos donantes y receptores, en el alotrasplante de tejido compuesto al territorio facial.

El Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla posee una experiencia contrastada en la práctica de reimplantes de miembros amputados y en trasplantes de órganos sólidos, así como en microcirugía reconstructiva. En la Unidad de Cirugía Plástica y Quemados y en la Unidad de Cirugía Oral y Maxilofacial, se están actualmente valorando nuevos pacientes que cumplan los criterios e indicaciones anteriormente expuestos. De hecho, se encuentra aprobado el proyecto clínico en el Comité Autonómico de Ética e Investigación de Andalucía para realizar en un plazo no muy dilatado, el primer alotrasplante bilateral de tejido compuesto de extremidades superiores, bien solicitar su segundo alotrasplante facial.

El **planteamiento del problema** en que se fundamentan los objetivos, el material y los resultados de este trabajo, tiene el propósito de intentar contestar a las siguientes preguntas de investigación:

- Nuestro equipo realizó con éxito en nuestro hospital, el 26 de Enero de 2010, el primer trasplante facial de tejido compuesto en territorio facial de Andalucía, segundo de España y décimo-primer en el mundo, tras la aceptación y autorización para realizar este procedimiento por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía el 22 de Mayo de 2009, y tras ser presentado en el Comité Autonómico de Ética e Investigación de Andalucía. El 4 de Mayo de 2010 el paciente recibió el alta y actualmente, años después, evoluciona favorablemente. Sin embargo, aún quedan incógnitas por responder respecto al procedimiento realizado por nosotros: ¿cuál puede ser la técnica óptima para llevar a cabo la extracción del aloinjerto del donante? ¿Cuáles fueron los mejores abordajes quirúrgicos? ¿Cuál puede ser el método más viable para reconstruir la cara del donante?
- La extracción de un donante cadáver, ¿constituye el estándar en estos casos? ¿Qué importancia tiene en los protocolos de trasplante la técnica de trasplante heterotópico provisional en la ingle? ¿Cuáles serán los resultados a corto y largo plazo del paciente, tanto desde el punto de vista funcional como estético? ¿Cómo será la adaptación familiar y social del paciente con el nuevo rostro?
- En cuanto a las bases anatómicas y experimentales, y los estudios en cadáveres que hacen posible el trasplante parcial de la estructura facial que han sido ensayadas por distintos equipos, ¿qué papel juega la simulación sobre modelos cadavéricos en la planificación de un TF? ¿Se podría diseñar un nuevo modelo de trasplante parcial para restaurar el recubrimiento de toda o parte de la máscara facial en un paciente afecto de una enfermedad tumoral progresiva?

- El aplicativo de software VirSSPA-AYRA, que ha sido empleado extensamente y con éxito en la planificación preoperatoria de diversos procedimientos reconstructivos en cirugía cráneo-facial, de mama o de miembros, ¿puede ser usado en la planificación y optimización del alotrasplante compuesto en territorio facial? ¿Permite identificar de forma analógica y digital el donante ideal del trasplante en territorio facial? ¿Se podría averiguar la concordancia preoperatoria de forma fidedigna los puntos craneométricos de referencia entre donantes y receptores en el alotrasplante de tejido compuesto al territorio facial?
- Más aún, la herramienta informática AYRA-VirSSPA, ¿muestra una precisión en el cálculo de medidas antropométricas y cefalométricas similar a las mediciones realizadas de forma analógica, con una adecuada adaptación del sistema informático a la realidad? ¿Puede reducir la variabilidad entre observadores durante el cálculo medidas cuando se usa el software de apoyo informático? ¿Hasta qué punto supone un apoyo en la toma de decisiones, mejorando la precisión del equipo quirúrgico y asegurando una correcta disposición de las incisiones quirúrgicas y osteotomías? ¿Puede servir para garantizar una adecuada adaptación entre donante y receptor, aportando ventajas con respecto a la reducción de tiempos quirúrgicos, mejoría de los resultados estéticos y funcionales, disminución de las complicaciones durante la cirugía?
- El software informático VirSSPA es una potencial herramienta docente, pero ¿en qué medida puede servir de apoyo a cirujanos con experiencia limitada? ¿Puede proporcionar conocimientos anatomo-quirúrgicos necesarios para afrontar con garantías procedimientos reconstructivos complejos, como los involucrados en el ATC de territorio facial?
- A pesar de que el TF ha progresado enormemente en el contexto mundial en los últimos 8 años, el mundo científico debe seguir adelante con cautela porque por el momento apenas tenemos seguimiento clínico de poco más de una veintena de casos muy seleccionados. ¿Qué perspectivas de investigación experimental y de aplicación clínica quedan por realizar para poder definir el alcance clínico real y la verdadera dimensión terapéutica efectiva del TF? ¿Qué utilidad tiene la revisión y puesta al día de los resultados descritos en las publicaciones de los casos operados por los primeros equipos de TF en el mundo, analizando los resultados clínicos más importantes obtenidos y los principales aspectos quirúrgicos, inmunológicos, éticos y de seguimiento que se han planteado hasta la fecha? ¿Qué papel tiene el trasplante de cara completo?



# IV

## OBJETIVOS



Para responder a las preguntas de investigación anteriormente formuladas, en la presente Tesis Doctoral nos planteamos los siguientes objetivos generales y específicos:

### **1. Objetivos generales.**

**1.1.** Estudiar las bases anatómicas de un modelo de ATC facial parcial. Analizar en una muestra representativa de especímenes criopreservados, cuáles son sus componentes cutáneos, musculares, nerviosos y vasculares. Valorar sus características anatómicas y la posible aplicación clínica de los diferentes modelos para la cirugía reconstructiva de los pacientes con severas desfiguraciones en el territorio facial.

**1.2.** Elaborar un protocolo de disección del alotransplante del tejido compuesto parcial del territorio facial, potencialmente aplicable en la práctica clínica real.

**1.3.** Incorporar la herramienta informática VirSSPA para la selección del donante y la planificación quirúrgica del alotransplante facial. Validar la utilidad de dicha herramienta, diseñada en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

**1.4.** Realizar una actualización bibliográfica y un estudio comparativo de las publicaciones sobre TF aparecidas en la literatura hasta la fecha.

## **2. Objetivos específicos.**

**2.1.** Exponer los ensayos realizados sobre los modelos preclínicos en las piezas anatómicas mantenidas por criopreservación y los estudios anatómicos de diseño de un ATC parcial, así como el entrenamiento y puesta a punto de las destrezas quirúrgicas necesarias para trasladar este tipo de intervenciones desde la práctica preclínica a la clínica.

**2.2.** Describir la técnica quirúrgica real empleada en un trasplante facial, tanto en sobre el donante como el receptor, y la monitorización del rechazo.

**2.3.** Comparar las mediciones llevadas a cabo con el software VirSSPA y las mediciones realizadas de forma analógica, para validar su utilidad y la correlación existente entre ambos métodos de medición.

**2.4.** Comparar la variabilidad interobservador en la recogida de medidas antropométricas sobre especímenes cadavéricos, empleando mediciones digitales frente a mediciones analógicas.

**2.5.** Análisis de la tecnología de digitalización de imágenes como entrada en la aplicación de realidad virtual VirSSPA para ayuda a la toma de decisiones en la selección del donante adecuado y en la planificación del alotrasplante.

**2.6.** Realizar una revisión bibliográfica sistemática y un estudio comparativo de las publicaciones con casos clínicos de trasplante de cara en el periodo comprendido entre Enero del 2000 y Enero de 2014, basándonos en publicaciones indexadas, resúmenes y actas de congresos, páginas webs sanitarias y artículos periodísticos.



## ESTUDIO PRECLÍNICO EN CADÁVERES.

El estudio en cadáveres constó de dos fases:

1. Estudio preclínico en cadáveres orientado a la preparación y desarrollo de un protocolo sobre TF parcial.
2. Estudio preclínico de planificación preoperatoria en cadáveres para la puesta en marcha y validación de la herramienta informática.

### 5.1. Extracción del ATC parcial de la cara.

#### ***Ámbito y material del estudio.***

El estudio se realizó en el Quirófano Experimental del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Para la realización del proyecto se emplearon 5 piezas cadavéricas de cabezas criopreservadas, que se conservaron en el Centro Regional de Transfusiones y Tejidos.

El material quirúrgico básico y de microcirugía para la realización de las disecciones fue aportado por el quirófano experimental.

#### ***Diseño del estudio.***

Estudio descriptivo simple sobre 5 piezas cadavéricas criopreservadas, solicitadas bajo autorización por IAVANTE (Fundación Progreso y Salud), centro de la Junta de Andalucía, Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales (Parque Científico y Tecnológico Cartuja, Sevilla. España).

La investigación fue realizada entre los meses de Junio y Noviembre de 2009.

El estudio consistió en la disección anatómica y extracción de un ATC osteomiocutáneo de los dos tercios inferiores de la cara (Figura 31) incluyendo las estructuras faciales de ambas zonas malares, regiones parotídeas, área peribucal, regiones mandibulares y cervical.

Se evaluaron las dificultades encontradas en las disecciones anatómicas del abordaje y la extracción de los distintos componentes del ATC. Las disecciones sirvieron igualmente como entrenamiento y puesta a punto de las destrezas necesarias para la realización de este tipo de intervenciones en la práctica clínica.

La disección de las 5 piezas cadavéricas se realizó como paso previo a la experiencia clínica del primer ATC facial llevado a cabo en nuestro hospital. Con estos estudios preclínicos sobre especímenes cadavéricos se pretendió sentar las bases para diseñar un protocolo de disección técnicamente accesible para la extracción de un ATC parcial del territorio facial, y su validación previa a una potencial aplicación clínica.



**Figura 31.** Preparación de uno de los especímenes cadavéricos en el quirófano experimental para comenzar una disección.

### ***Procedimiento preclínico de extracción en cadáveres.***

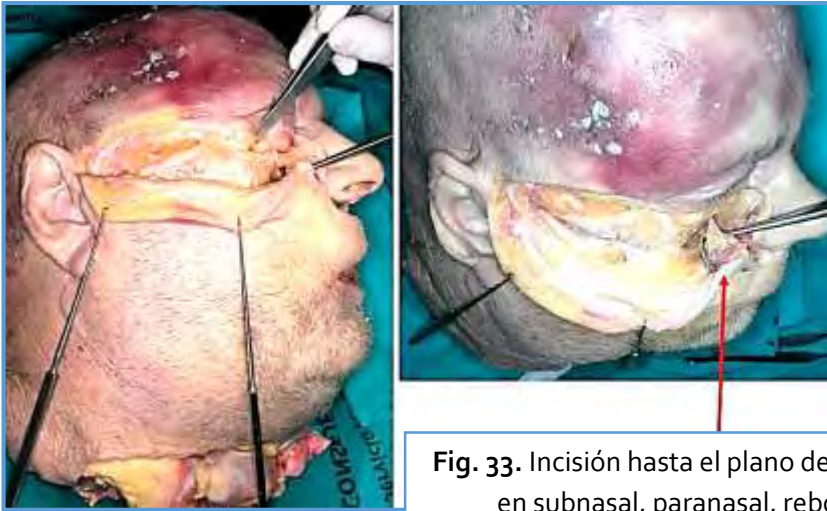
Investigamos las características de la extracción de un ATC osteomiocutáneo de los dos tercios inferiores de la cara, incluyendo:

<b>1.</b>	Piel
<b>2.</b>	Tejido subcutáneo
<b>3.</b>	Labios
<b>4.</b>	Boca, mucosa bucal y músculos periorales
<b>5.</b>	Mejillas (bilateral)
<b>6.</b>	Glándulas parótidas (bilateral)
<b>7.</b>	Nervios faciales (bilateral)
<b>8.</b>	Nervios mentonianos e infraorbitarios (bilateral)
<b>9.</b>	Arterias carótidas comunes (bilateral)
<b>10.</b>	Venas yugulares interna (bilateral)
<b>11.</b>	Segmento óseo anterior del mentón

Se tomaron registros fotográficos y en vídeo de las disecciones. Se controlaron los tiempos quirúrgicos y de los ensayos de la cirugía sobre los modelos preclínicos cadavéricos. En las siguientes figuras, se documenta con imágenes la disección de una de las piezas cadavéricas (Figuras 32-49).



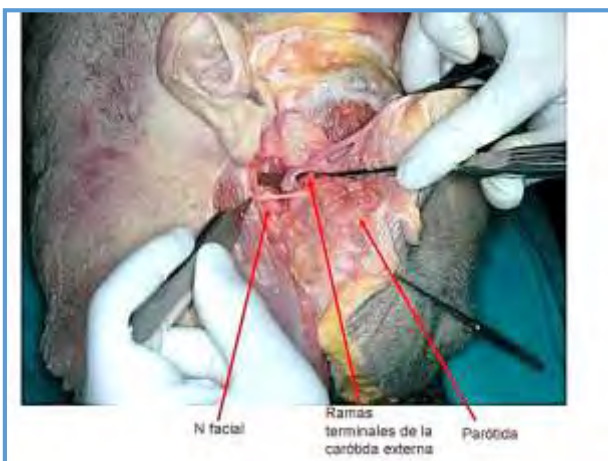
**Fig. 32.** Diseño de la incisión cutánea.



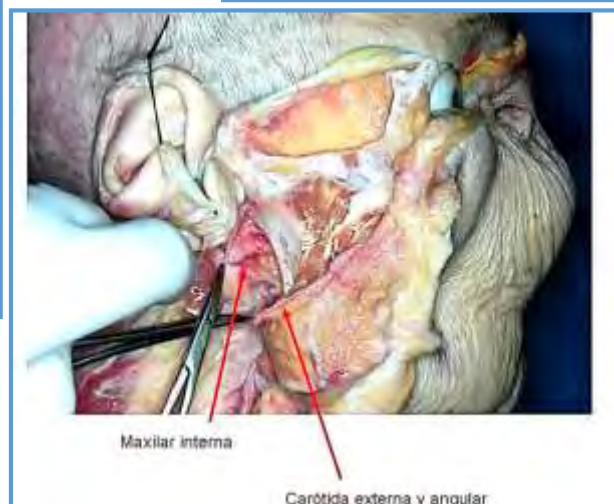
**Fig. 33.** Incisión hasta el plano de periostio en subnasal, paranasal, reborde suborbitario y arco cigomático. Identificación nervio infraorbitario.

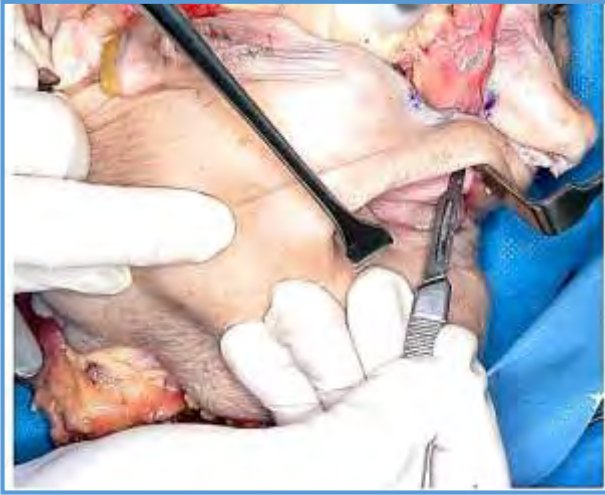


**Fig. 34.** Identificación y disección intraósea del nervio infraorbitario.



**Figura 36.** Abordaje de parotidectomía.





**Fig. 37.** Diseño de la incisión intraoral.

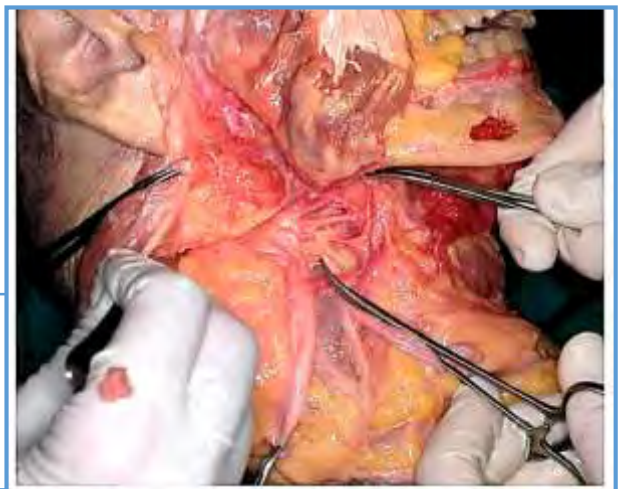
**Fig. 38.** Disección de la rama mandibular, masetero y bola adiposa de Bichat.



Mentoniano y osteotomía canal mandibular

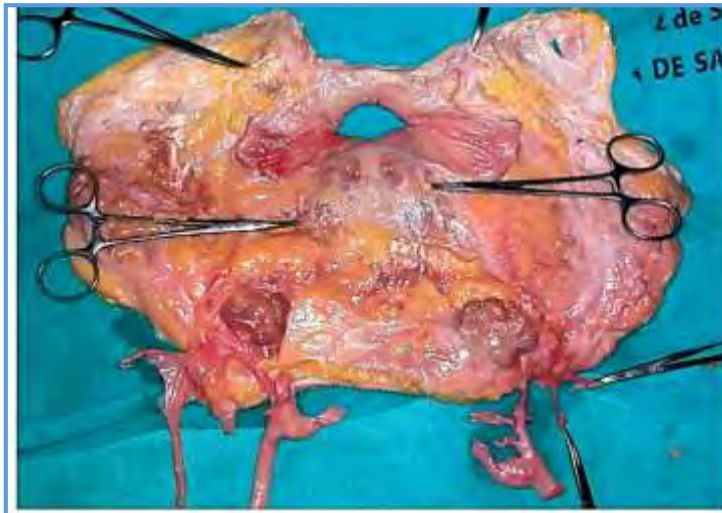
**Fig. 39 .** Disección del cuerpo mandibular e identificación del nervio mentoniano.

**Fig. 41.** Detalle anatómico de la disección vascular en el eje carotideo mostrando las ramas de la carótida externa.





**Fig. 42-43.** Detalle del procedimiento de extracción del ATC una vez finalizado el lado derecho.



**Fig. 44.** Detalle de la cara interna del ATC, señalando los vasos y nervios identificados.



**Fig. 45.** Detalle de la cara externa del ATC, señalando los vasos y nervios identificados.





**Fig. 46 y 47.** Aspecto de la cara del cadáver finalizada la extracción del ATC.



**Fig. 48 y 49** Vista del ATC una vez repuesto y suturado al terminar la disección.

## 5.2. Elaboración de una epítesis facial.

### ***Procedimiento preclínico de restauración de la cara en cadáveres.***

En una primera etapa, teniendo en cuenta los defectos previsibles en el rostro de los donantes, realizamos un estudio en cadáveres para evaluar diferentes métodos de epítesis para reconstrucción de la cara. Para ello, empleamos el alginato y las vendas de escayola como material de impresión, y el acrílico para fabricar la epítesis (Figuras 50-54).



**Fig. 50 - 52.** Simulación del procedimiento protésico sobre el cadáver: colocación de alginato sobre la superficie de la cara.



**Fig. 53.** Molde obtenido por impresión.



**Fig.54.** Epítesis fabricada sobre acrílico auto-polimerizable.

De esta manera se consigue obtener una máscara que reproduce con gran detalle las características faciales del donante, a fin de conseguir una restauración óptima en el cadáver.

### 5.3. Planificación preoperatoria del ATC.

#### ***Diseño del estudio.***

Esta parte de la investigación consistió en un estudio observacional descriptivo prospectivo. Se realizó en el Quirófano Experimental del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, actualmente adscrito al IBIS, entre los años 2011-2012.

#### ***Tamaño muestral.***

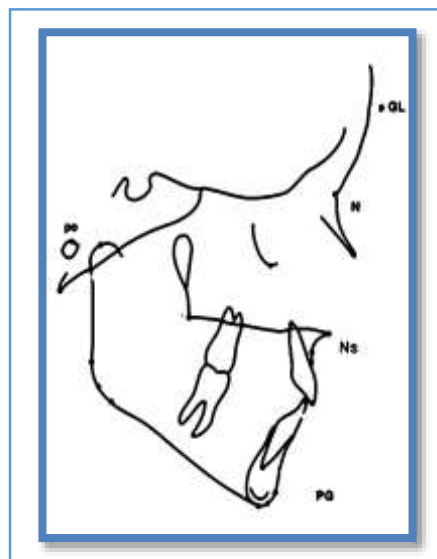
El tamaño muestral para cada variable estudiada (medidas antropométricas) fue de 5 piezas cadavéricas (cabezas criopreservadas) y 3 observadores para cada una de ellas ( $n=3$  observadores  $\times$  5 modelos cadavéricos =15).

#### ***Recogida de variables.***

Se elaboró un documento para la recogida de cada una de las medidas antropométricas en los especímenes. En las Tablas 10 y 11 se definen los puntos de referencia antropométricos y las mediciones registradas que se consideraron para el estudio que permitiera la caracterización y el diseño del protocolo de extracción de aloinjertos en los modelos de cadáver. En las Figuras 55 y 56 se muestran dichos puntos sobre un esquema y un modelo cadavérico.

**Tabla 10. Puntos antropométricos de referencia.**

<b>Al</b>	Punto externo del ala nasal.
<b>Gl</b>	Glabela. Punto más anterior del cráneo en el plano sagital interciliar.
<b>Pg</b>	Pogonion. Punto más anterior del plano óseo del mentón en el plano sagital.
<b>N</b>	Nasion. Punto más profundo de la concavidad que cubre la sutura frontonasal.
<b>Ns</b>	Nasion. Punto más alto frontal del hueso nasal.
<b>Op</b>	Opisthocranion. Punto más posterior del cráneo en el plano sagital.
<b>Po</b>	Porion. Punto más alto en el margen superior del conducto auditivo externo.
<b>Zy</b>	Zygion. Punto más lateral del arco cigomático.
<b>Ex</b>	Punto de inserción en el canto externo.



**Fig. 55.** Esquema representativo de los puntos antropométricos.

**Tabla 11. Medidas antropométricas.**

<b>AI-AI</b>	Anchura máxima de la apertura nasal.
<b>Ex-Ex</b>	Distancia entre el reborde lateral de las órbitas.
<b>Gl-Op</b>	Mayor diámetro antero-posterior del cráneo.
<b>N-Pg</b>	Altura facial.
<b>N-Ns</b>	Altura nasal.
<b>Po-Ex</b>	Distancia entre Po y Ex.
<b>Po-GL</b>	Distancia entre Po y Gl.
<b>Po-PG</b>	Distancia entre Po y Pg.
<b>Po-N</b>	Distancia entre Po y N.
<b>Po-Ns</b>	Distancia entre Po y Ns.
<b>Zy-Zy</b>	Distancia entre Zy y Zy.



**Fig. 56.** Localización de los puntos antropométricos en el cadáver.

Para evaluar la geometría estructural del complejo craneofacial se realizó la medición de cada una de las medidas antropométricas descritas anteriormente. El cálculo de dichas medidas se realizó por varios observadores independientes, permitiendo determinar la variabilidad interobservador.

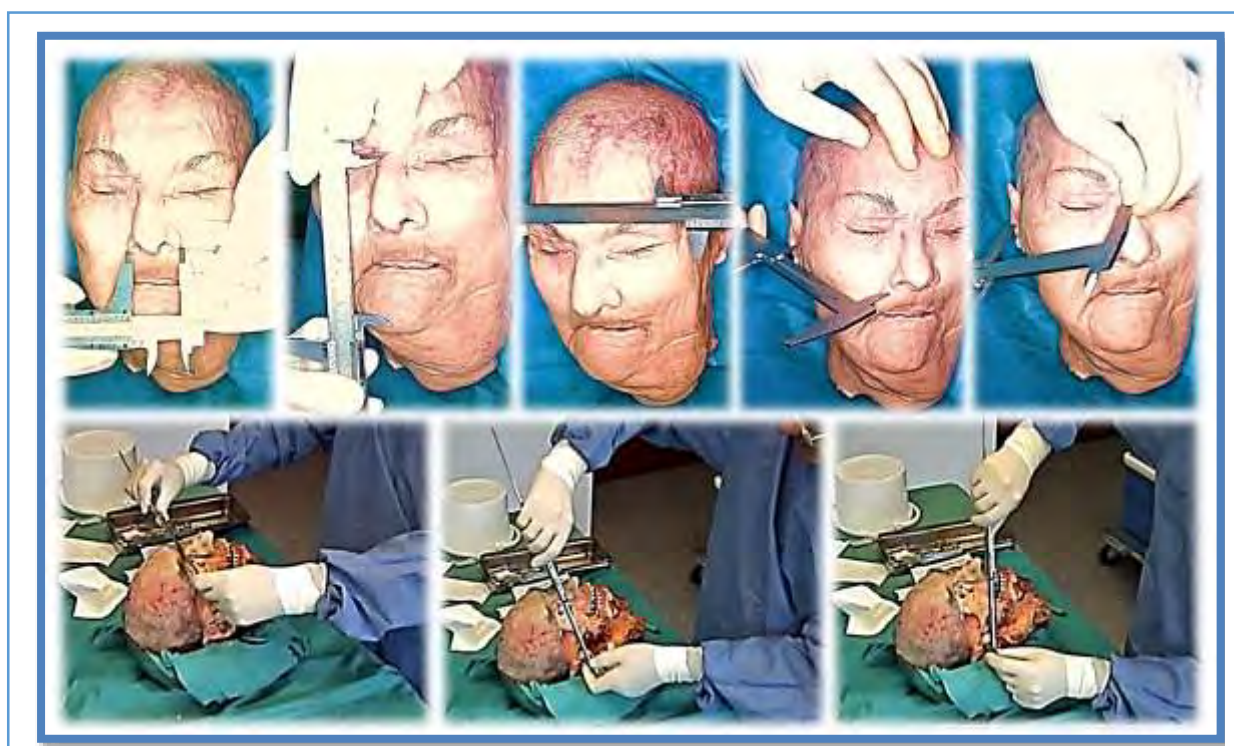
La evaluación antropométrica se inició con la identificación de los puntos específicos de cada modelo de cadáver, llamados puntos de referencia, que se definieron en virtud de las estructuras anatómicas visibles o palpables (la piel o los huesos) sobre el cadáver. Las mediciones de las variables (definidas como la distancia más corta entre dos puntos de referencia antropométricos) se registraron por 3 observadores diferentes. El tamaño de la muestra para cada variable estudiada (medidas antropométricas) fue  $n = 5$  modelos cadavéricos  $\times$  3 observadores = 15 mediciones.

De cada modelo de cadáver se realizó una tomografía computarizada (TC) y se llevó a cabo la adquisición de las imágenes digitales en formato DICOM necesarias para la reconstrucción 3-D en las que cada observador hará las mediciones digitales. Para este proceso, se utiliza el escáner multicorte helicoidal LightSpeed (General Electric Healthcare, España). Este scanner genera imágenes a 120 kV de voltaje de tubo, 120 mA de corriente del tubo, con 8 segundos de tiempo de exploración y un grosor de corte de 0,625 mm. Los datos se almacenaron en formato DICOM y se transfirieron a un disco duro con una capacidad de almacenamiento de 150 GB. De esta manera, se recogen dos tipos de mediciones distintas, las analógicas, realizadas sobre el modelo cadavérico y

las digitales, obtenidas usando la herramienta informática de procesamiento de imágenes.

### **Mediciones analógicas.**

Cada observador identificó los puntos de referencia antropométricos y tomó las medidas antropométricas utilizando un calibre "pie de rey" (método de medición analógico) y registró los resultados para cada modelo de cadáver estudiados (Figura 57).



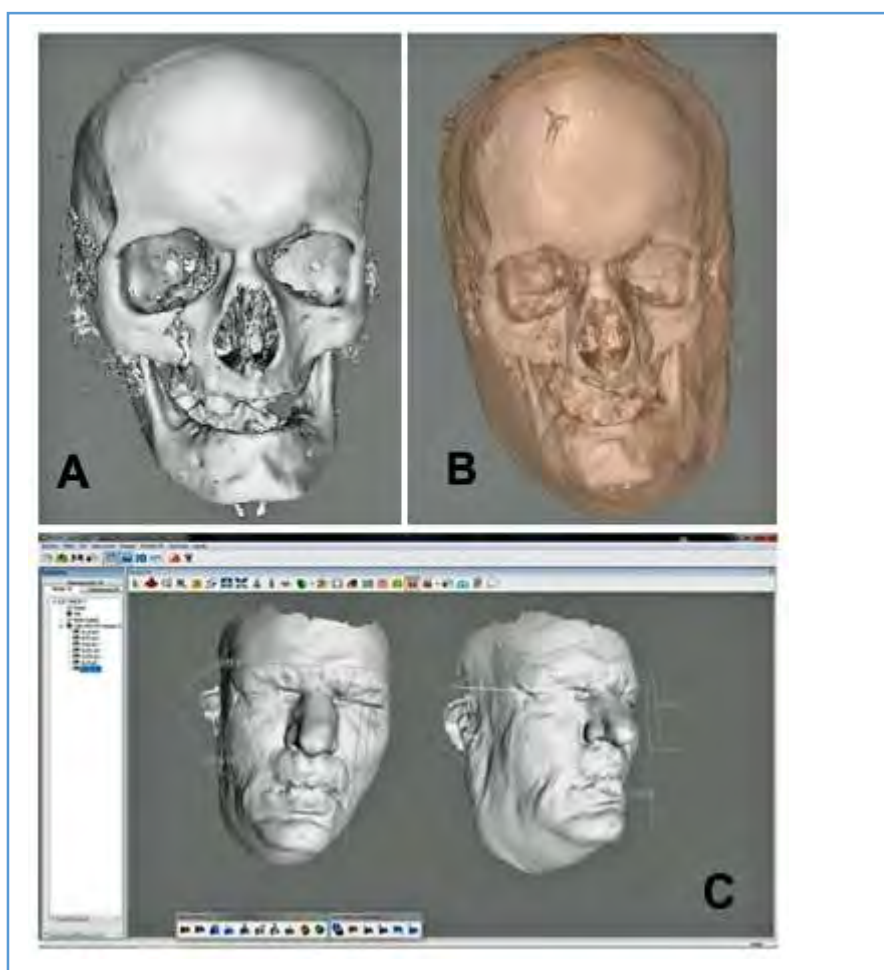
**Fig. 57.** Mediciones analógicas con el calibre. Arriba: mediciones de los tejidos blandos. Abajo: mediciones de los tejidos óseos.

Las mediciones analógicas se realizaron de la siguiente manera:

- Mediciones de los **tejidos blandos**. Previamente a la extracción del aloinjerto miocutáneo facial, se registraron directamente en los tejidos blandos de cada modelo de cadáver.
- Mediciones del **esqueleto óseo**. A continuación, se realizó la extracción del aloinjerto miocutáneo facial de modo que la estructura ósea del modelo de cadáver fue expuesta sin los tejidos blandos que la recubren, y cada observador volvió a tomar las medidas antropométricas colocando el calibre directamente en los tejidos óseos.

### ***Mediciones digitales.***

La reconstrucción en 3-D, tanto del esqueleto craneofacial y de los tejidos blandos de cada muestra se producen usando las imágenes DICOM a través del software de realidad virtual AYRA (anteriormente conocido como VirSSPA, Sistema Sanitario Público de Andalucía, Sevilla, España) (Figuras 58 A y B). Las mismas mediciones de los tejidos blandos y óseos se calcularon y se registraron en la reconstrucción 3-D utilizando el software AYRA (Figura 58C).



**Fig. 58.** Reconstrucción 3D de un modelo de cadáver utilizando imágenes de TC con el software AYRA. (A) Reconstrucción de tejidos óseos. (B) Superposición de los tejidos blandos en el esqueleto del hueso. (C) Medidas digitales con el software AYRA.



### ***Inclusión de la herramienta informática VirSSPA-AYRA.***

VirSSPA-AYRA es un sistema informático ideado para apoyo en la toma de decisiones quirúrgicas, basado en el procesamiento de imágenes médicas, realidad virtual y técnicas de prototipado rápido. Pretende proporcionar a los cirujanos una herramienta de diagnóstico asistido por ordenador que permita la evaluación volumétrica de la geometría de la cara, tanto en partes blandas como duras. VirSSPA-AYRA también proporciona un sistema de apoyo en la toma de decisiones para la planificación quirúrgica y de elaboración de guías intraoperatorias de osteotomías.

Este sistema comenzó a ser desarrollado en nuestro hospital en el año 2005 en virtud de un proyecto de investigación, desarrollo e innovación llamado VirSSPA, y más tarde, conocido tras su comercialización como AYRA. El sistema está compuesto por el software VirSSPA-AYRA, los biomodelos físicos generados por prototipado rápido y un escáner de superficie, ubicado en las instalaciones de nuestro hospital. VirSSPA-AYRA permite a los cirujanos generar y modificar un modelo virtual de la cara de un paciente en tres dimensiones (3D) y controlar cualquier cambio en los contornos faciales. También a través de los modelos 3D, permite realizar una simulación virtual de una intervención quirúrgica. Con esta aplicación, se dota al cirujano de una herramienta que le permite abordar intervenciones quirúrgicas complejas y optar por la solución más óptima.

VirSSPA-AYRA trabaja con imágenes en 3D del contorno facial del paciente que se obtienen de TC, RNM, angioTC, PET o escaneado de superficie. El objetivo es registrar la topología facial y los puntos de referencia craneométricos (Figura 59).



**Figura 59.** Reconstrucción tridimensional digital con VirSSPA.

En VirSSPA-AYRA, una vez que los cirujanos han registrado y medido los puntos de referencia craneométricos, se puede simular y planificar una cirugía.

VirSSPA-AYRA se ha puesto a prueba en diferentes especialidades y se introdujo en la práctica clínica en las sesiones de planificación quirúrgica, después que su eficiencia y eficacia había sido probada en más de 1100 casos quirúrgicos planificados en Cirugía Plástica, Maxilofacial y Neurocirugía<sup>47-50</sup>, entre otras especialidades. Los modelos 3D obtenidos con VirSSPA también se pueden exportar a un formato de fabricación industrial y ser positivizados en máquinas de prototipado rápido. Como resultado, podemos obtener unas piezas en 3D personalizadas, fabricadas mediante prototipado rápido y en un polímero plástico. Estas piezas, una vez esterilizadas, se pueden utilizar como referencia pre/intraoperatoria en diferentes cirugías.

VirSSPA-AYRA fue diseñado y pilotado por cirujanos de diferentes especialidades quirúrgicas del Hospital Virgen del Rocío e ingenieros del Grupo Innovación Tecnológica de la Universidad de Sevilla (Escuela de Ingenieros) y en colaboración con otras empresas. La aplicación VirSSPA-AYRA fue desarrollada en el lenguaje informático C++ bajo una plataforma PC y sistemas operativos MSWindows, con el fin de que pudiese ser instalado en los PC de las consultas, así como en dispositivos portátiles. A diferencia de otros sistemas de planificación existentes en el mercado, no se requieren estaciones complejas de trabajo que supongan un alto costo en la inversión inicial o en el mantenimiento.

El modelo 3D de los pacientes se genera a partir de las imágenes radiológicas en formato DICOM o de imágenes del escáner de superficie. Los cirujanos pueden planificar la intervención quirúrgica en realidad virtual (Figura 60) utilizando VirSSPA-AYRA de la siguiente manera: primero, la imagen es pre-procesada; después es segmentada; y finalmente, en VirSSPA-AYRA se genera el modelo 3D de tejido seleccionado.

VirSSPA-AYRA permite a los equipos quirúrgicos trabajar con imágenes radiológicas a partir de diferentes máquinas de captura gracias al pre-procesamiento de las imágenes<sup>51</sup>. El pre-procesamiento se compone de los siguientes pasos: en primer lugar, la imagen radiológica se estandariza, a continuación, la imagen se filtra para evitar cualquier ruido, y en último lugar, para aumentar la diferencia entre los tejidos, se hace una mejora de contraste. Este pre-proceso es transparente a los usuarios. Después del pre-procesamiento, a la imagen se aplica la segmentación<sup>52</sup>.

La segmentación es el proceso que permite seleccionar una región de interés dentro de un tejido (duro o blando). En VirSSPA-AYRA hay principalmente **tres métodos de segmentación. El primero utiliza un método de "umbralización"**. Para ello, los cirujanos utilizan una barra de umbrales de VirSSPA-AYRA. Estos umbrales representan los diferentes niveles de grises que tiene una imagen

radiológica. El cirujano los selecciona en la barra de la gama de niveles de grises según el tejido de interés, y en el programa es visualizado en verde. El segundo método se basa en el crecimiento de la región de semillas. Con este método, los cirujanos ponen las semillas en las imágenes radiológicas, y con criterios de inclusión y reclutamiento, se va seleccionando el tejido a estudiar. El tercer método es un innovador algoritmo semiautomático. Es un algoritmo de crecimiento por semillas adaptativo y auto-evaluado. En este algoritmo, las semillas se proporcionan manualmente pero el parámetro que determina si un nuevo píxel está incluido en la región segmentada, se administra internamente por el sistema.

Al software VirSSPA-AYRA se accede desde ordenadores personales que se encuentran en los despachos del Hospital con conexión a la intranet. La planificación quirúrgica se personaliza para cada paciente, o en el caso concreto para nuestra investigación, utilizamos el software para obtener los registros de las piezas cadavéricas utilizadas.

Además, el grupo de investigación dispone de un espacio de trabajo donde se ha instalado una máquina de prototipado rápido y otros dispositivos. Estas máquinas se están utilizando para la investigación, docencia y para dar apoyo a los cirujanos en algunos de los casos quirúrgicos del hospital que se han planificado con VirSSPA-AYRA. El modelo en 3D se construye con la tecnología de modelado por deposición de fusión. Las piezas obtenidas por esta técnica pueden ser esterilizadas en las instalaciones del hospital usando óxido de etileno, a continuación colocadas en bolsas estériles, y se envían a la sala de operaciones donde van a ser utilizados por el cirujano como referencia para la intervención.

VirSSPA-AYRA se utilizó en la planificación de la intervención de TF nuestro paciente, lo que permitió en un primer lugar generar una plantilla quirúrgica estereolitográfica de la cara del paciente, que actuó como un mecanismo de prueba y verificación, basada en una máscara con los requisitos geométricos necesarios a cumplir por el donante. De esta manera la plantilla quirúrgica podría utilizarse sobre la cara del donante y del receptor para hacer congruentes las medidas del ATC. Además, una vez detectado el donante, se le realizó pruebas radiológicas para generar el modelo 3D del donante y se planificó e intervino virtualmente la cirugía (Figura 61), la cual proporcionó la solución óptima para la cirugía real del paciente.

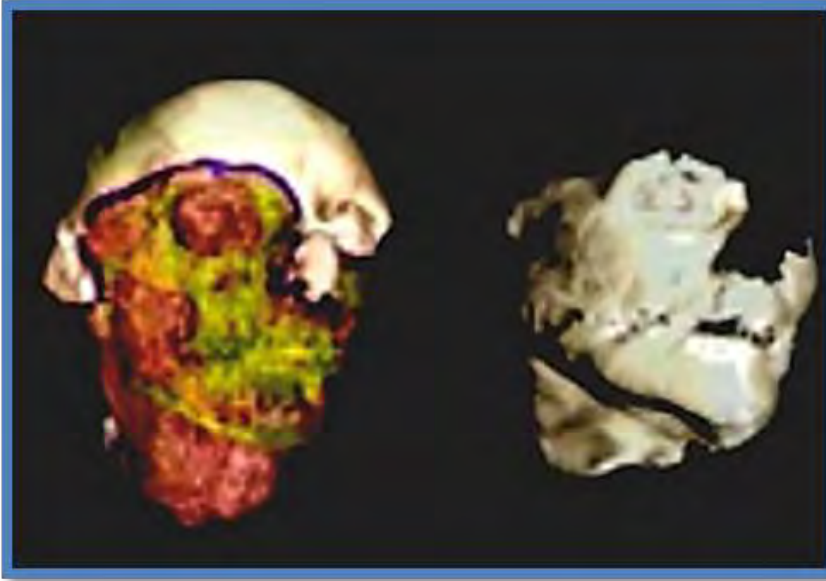


Fig. 60. Extracción virtual del ATC facial.

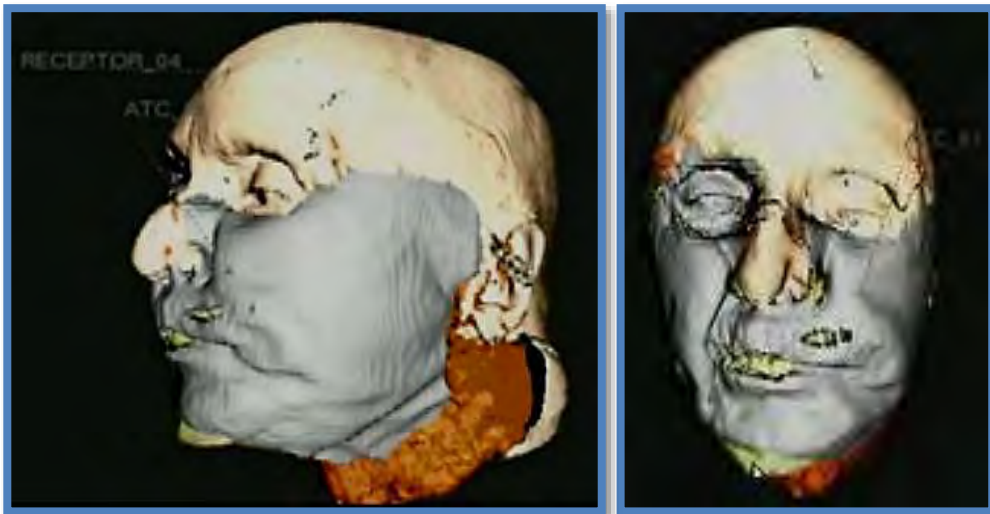


Fig. 61. Adaptación virtual del ATC facial.

### ***Análisis estadístico de las variables.***

Todas las variables fueron compiladas en una hoja de cálculo lista para su posterior análisis mediante el paquete estadístico “*Statistical Package for the Social Sciences*” (SPSS). El objetivo fue establecer la relación estadística entre las variables antropométricas analógicas y digitales que caracterizan el cadáver de mejor diseño para el alotrasplante. Se utilizó el paquete informático SPSS v21.0 para MAC. Se realizó un estudio descriptivo para verificar que las medidas seguían una distribución normal, basado previamente en la aplicación de la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas estuvieron representadas mediante la media y la desviación estándar, o la mediana y el rango intercuartil, respectivamente, según si seguían o no una distribución normal. Los valores de los parámetros producidos con el software AYRA por cada observador se compararon con los parámetros que el mismo observador había producido usando el método analógico.

Con el fin de evaluar la concordancia entre los 3 observadores, se realizó una comparación intraclase entre los datos obtenidos por cada observador. Para ello, se calculó el Coeficiente de Correlación de Intraclase (ICC) tanto para los puntos de referencia blandos y óseos. Un ICC cerca de 1 indicaría una concordancia adecuada cuando se estaban midiendo las mismas medidas.

Para validar la consistencia entre cada par de mediciones tomadas (analógico vs. digital), se calculó la ICC y se expresó la significación estadística de los resultados. Los valores de ICC oscilan entre 0 y 1. Un ICC cerca de 1 indicaría una fuerte correlación o la coherencia entre ambos sistemas de medición y, en consecuencia, que serían potencialmente intercambiables. La consistencia o grado de correlación entre ambos instrumentos de medida fue interpretada de la siguiente manera: correlación casi perfecta (ICC con valores entre 0,81 y 1), sustancial (0,61-0,8), moderada (0,41 a 0,6), media (0,21 a 0,4), pobre (0,01-0,2) y nulo (0). El nivel de significación estadística considerado para el estudio estadístico de análisis fue de  $p < 0,05$ .

### ***Aspectos éticos, legales y financiación del estudio.***

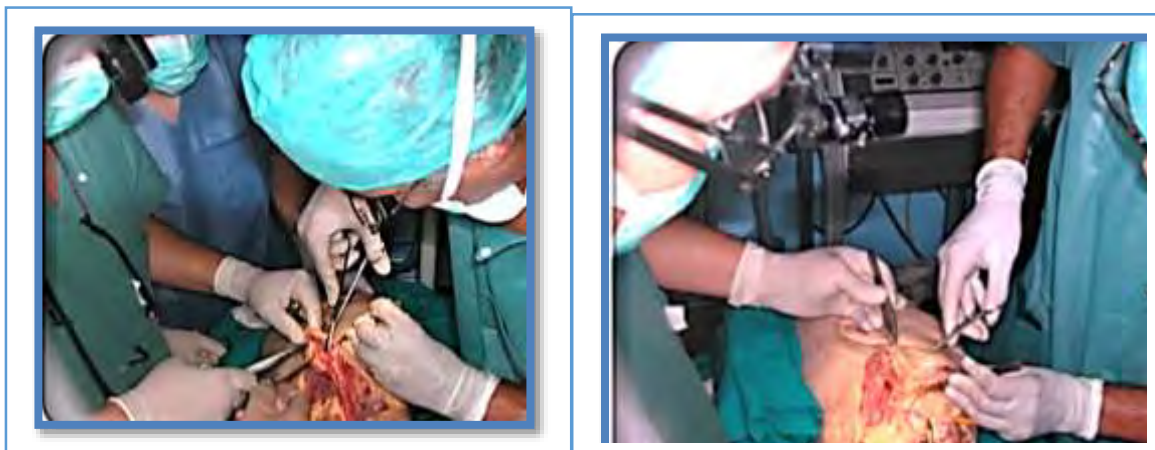
El estudio que presentamos recibió la autorización de la Comisión de Investigación y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Virgen del Rocío, a través de la Fundación Reina Mercedes para la Investigación Sanitaria (Apartado de Anexos) y ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigaciones Sanitarias).

El Proyecto de Investigación en el que se fundamenta el presente trabajo, se ha desarrollado entre los años 2011 y 2012, siendo el investigador principal D. Pedro Infante Cossío, y en el que el autor de la presente Tesis, ha participado como investigador colaborador del Proyecto.

- **Título del Proyecto de Investigación: "Alotrasplante de tejido compuesto en territorio facial (ATC): bases anatómico experimentales y aplicación a nuevos modelos de conocimiento para reconstrucciones severas faciales".**
- Lugar de realización: Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora, Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
- Autorización: Comisión de Investigación y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Financiación: 102.629 €. Instituto de Salud Carlos III. Fondo de Investigaciones Sanitarias. Número Expediente: PI11/01468. Investigador principal: Dr. Pedro Infante Cossío.**

## **2. PROTOCOLO CLÍNICO DE EXTRACCIÓN DEL ATC DEL DONANTE.**

En base a los estudios anatómicos realizados en cadáveres que han sido expuestos en secciones anteriores (Figura 62), nuestro equipo de trasplante consensuó y diseñó un protocolo para la realización del trasplante facial parcial de los dos tercios inferiores de la cara que contuviera los componentes anatómicos anteriormente detallados, y que fuera específico para reconstruir a un paciente tras la extirpación programada de una neurofibromatosis masiva tipo 1. Dicho protocolo se ideó para que sirviera de guía para el trasplante que se realizó meses después.



**Fig. 62.** Fotografía de miembros del equipo de trasplante en el quirófano experimental durante una de las sesiones de disección cadavérica.

### ***Evaluación del receptor del trasplante facial.***

El Coordinador del Equipo de Trasplante Facial junto con los miembros de las unidades de Cirugía Plástica y de Cirugía Oral y Maxilofacial evaluará los aspectos más relevantes relacionados con la cirugía, mediante la evaluación física y morfométrica del defecto previsible en el receptor. Se realizarán radiografías simples, Tomografía Axial Computarizada, Resonancia Magnética Nuclear y angio-TAC facial. Se realizará una reconstrucción virtual con el software VirSSPA-AYRA y se elaborarán plantillas y modelos esterolitográficos del receptor.

Se realizará una evaluación médica del receptor por los equipos de cirujanos de trasplante de Cirugía Plástica y de Cirugía Oral y Maxilofacial, en colaboración con el resto de Servicios médicos del hospital y bajo la supervisión del Coordinador Sectorial de Trasplantes. El candidato se someterá a estudio de riesgo anestésico por parte de la Unidad de Anestesiología y Reanimación. Se realizará un estudio especial por parte de las Unidades de Medicina Interna, Cuidados Intensivos y Enfermedades Infecciosas, para valorar las condiciones o enfermedades preexistentes que puedan exacerbarse por la inmunoterapia o aquellas que contraindican la inmunoterapia. El Servicio de Psiquiatría analizará al paciente, poniendo especial énfasis en una posible patología mental preexistente, realizando pruebas y entrevistas para desarrollar un perfil psicológico del paciente, analizando su riesgo potencial, educación pre y post-trasplante, riesgo de abandono de la inmunoterapia, apoyo familiar y psicosocial, así como realizar recomendaciones del apoyo necesario post-trasplante.

### ***Evaluación del donante del trasplante facial.***

El donante cadavérico de tejidos faciales deberá estar hemodinámicamente estable. Los familiares del donante cadavérico deberán ser informados específicamente del procedimiento de obtención del aloinjerto facial y deberán otorgar y firmar consentimiento informado específico de la donación del aloinjerto facial<sup>53</sup>.

#### • **CRITERIOS DE INCLUSIÓN** del donante.

1. Paciente donante multiorgánico, con criterios de muerte cerebral.
2. Consentimiento por parte de la familia para realizar la obtención del aloinjerto.
3. Los donantes serán valorados para vigilar compatibilidad de:
  - a. Sexo.
  - b. Tono de piel similar al receptor.
  - c. Edad (no imprescindible, se dará prioridad a la compatibilidad de tejidos y similitud de características).
  - d. Compatible a nivel sanguíneo según grupo (A, B, O) y factor Rh (+ o -).
4. Criterios morfométricos compatibles con el receptor (altura y peso similares, volumen facial/craneal similares).

#### • **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN** del donante.

Los donantes serán estudiados según el protocolo vigente de los organismos oficiales y de las organizaciones de trasplantes españolas y andaluzas. De manera específica, se considerarán los siguientes criterios de exclusión:

1. Parálisis facial, neuropatía periférica hereditaria.
2. Neuropatías infecciosas o inflamatorias.
3. Infecciones sistémicas con neuropatías asociadas.
4. Neuropatías tóxicas.
5. Neoplasias neurológicas.
6. Traumatismos faciales agudos deformantes y deformidad facial severa preexistente<sup>54</sup>.



### ***Procedimiento del trasplante facial***<sup>55</sup>.

El trasplante facial consistirá en la extracción del ATC de los dos tercios inferiores de la cara de un donante multiorgánico en muerte encefálica (donante de órganos sólidos y tejidos) y su trasplante al receptor para reconstruir el previsible defecto facial del paciente. Los tejidos afectados de la neurofibromatosis del paciente serán resecados y reemplazados con el ATC.

El procedimiento requerirá además realizar la extracción en conjunto con otros equipos de trasplantes, por lo que es imprescindible la adecuada colaboración y coordinación bajo la tutela del Coordinador Sectorial de Trasplantes. Una vez se haya identificado el donante y se haya localizado y confirmado el receptor, comenzará el procedimiento de TF propiamente dicho.

### ***Técnica quirúrgica.***

La intervención quirúrgica requerirá de la participación de tres equipos:

- 1.** Equipo para la extracción del ATC.
- 2.** Equipo para realizar la cirugía ablativa y preparación del defecto.
- 3.** Equipo para la implantación de ATC.

Una vez se haya confirmado los puntos anteriores, el Coordinador Sectorial y el Coordinador de TF notificarán al receptor y al resto del equipo de TF la inminencia del trasplante. El paciente será admitido en el hospital y se realizarán los preparativos para la cirugía<sup>34</sup>.

Como paso previo a la obtención del aloinjerto, el equipo de extracción realizará en la UCI, un molde de la cara del donante para la elaboración posterior de una máscara de resina con el objeto de preservar en la medida de lo posible la dignidad del cuerpo del donante. Seguidamente, el equipo de extracción del ATC planificará y ejecutará la extracción siguiendo los requerimientos de tejido del paciente, obteniendo el aloinjerto de las medidas y morfometría apropiadas según el modelo prefijado con las técnicas de imagen y la plantilla usadas para el defecto<sup>56</sup>.

La obtención del aloinjerto podrá realizarse a corazón latiente o parado. Sería preferible a corazón latiendo, pero siempre en coordinación con el resto de equipos de trasplante y teniendo en cuenta que no se pongan en peligro los órganos sólidos. En este caso, se intentará extraer la cara en primer lugar, antes de los órganos sólidos, aunque si no fuera posible se podría simultanear la obtención del ATC con otros órganos abdominales no vitales.

Igualmente, el equipo está preparado para realizar una extracción del ATC a corazón parado en un tiempo de isquemia de menos de 5 horas, en cuyo caso sería imprescindible hacer la extracción y trasplante en dos quirófanos contiguos, para realizar inmediatamente una anastomosis provisional heterotópica del ATC en los vasos femorales del receptor.

En el caso en que el donante no tenga una vía aérea artificial tipo traqueotomía, se realizará como primer tiempo quirúrgico y como paso previo a la obtención del aloinjerto facial. La extracción de aloinjertos faciales es un procedimiento con un sangrado importante, por lo que se debe disponer de 10 concentrados de hematíes en reserva para poder realizar la intervención<sup>34</sup>.

Previamente a la extracción del ATC se hará una canulación de este a través de los grandes vasos cervicales y perfusión con una solución de Wisconsin a 4° C. Una vez terminada la obtención del aloinjerto se realizará un lavado inmediato del mismo con la solución de preservación de Wisconsin hasta observar la salida de solución clara a través de los vasos venosos del mismo.

En el mejor de los casos, se preferirá realizar la extracción en una sala de operaciones en el mismo hospital donde se haga la implantación, es decir en un quirófano adyacente, para minimizar el tiempo de isquemia. Al mismo tiempo de la canulación, se realizará enfriamiento e inmersión del órgano en hielo sin contacto directo para mantener la temperatura del mismo a un nivel no superior a los 4° C a fin de disminuir el daño provocado por la isquemia.

Si la extracción se realizara en otro hospital, se trasladará el ATC en una nevera utilizando el transporte sanitario más urgente disponible.

Tras el traslado urgente del ATC al quirófano donde se realizará la implantación del aloinjerto facial (quirófano de trasplantes), se iniciará el proceso microquirúrgico de trasplante. Si la extracción del ATC se ha realizado de un donante cadavérico a corazón parado, como paso previo se realizará una anastomosis provisional heterotópica del ATC en los vasos femorales del receptor para reperfundir el aloinjerto.

Si la extracción del ATC se ha realizado a partir de un donante a corazón latiendo, se iniciará la reconstrucción realizando la anastomosis de los pedículos vasculares para conseguir una rápida reperfusión para minimizar el tiempo de isquemia del aloinjerto, seguido por el resto de la reconstrucción. Se iniciará la el descamplaje y re-perfusión una vez se haya terminado la anastomosis arterial y venosa de un lado.

Durante la cirugía se realizará la administración de Dextrano 40 a una dosis de 500 cc IV, en 24 horas seguido de una dosis diaria de ácido acetil salicílico de 100 mg oral cada 24 horas durante 3 semanas como profilaxis de la trombosis

microquirúrgica.

En la primera semana tras la cirugía se tomarán biopsias de piel y mucosas, las cuales se repetirán una vez a la semana durante el primer mes, cada quince días los tres primeros meses, mensualmente durante el primer año, cada seis meses el primer año y una al año con posterioridad.

### ***Protocolo de Inmunosupresión.***

El protocolo de inmunosupresión que se utilizará en el trasplante facial se basa en el mismo utilizado en los trasplantes de mano y de cara realizados a nivel mundial. Las dosis de los fármacos inmunosupresores se disminuirán ante la presencia de efectos adversos documentados clínicamente. Los ajustes de dosis ante intolerancia ligera de los fármacos se analizarán de manera individualizada basándose en los riesgos clínicos de continuación de la medicación versus el riesgo de rechazo.

### ***Monitorización del injerto.***

Durante el periodo postoperatorio, la vascularización y vitalidad del tejido trasplantado será realizado con técnicas habituales de trasplante microquirúrgico autólogo (monitorización clínica y con Eco-Doppler manual cada 2 horas durante 7 días).

Durante el mismo periodo y hasta el momento del alta del paciente, se realizará monitorización de episodios de rechazo. Debido a la ausencia de marcadores bioquímicos que puedan predecir o diagnosticar el rechazo de tejidos compuestos, la prueba príncips para el diagnóstico del rechazo de tejidos compuestos es la inspección clínica, seguida de biopsia cuando este indicada por la inspección clínica<sup>33</sup>.

El estado inmunológico del paciente y del tejido trasplantado será monitorizado con técnicas similares a las usadas en otros tipos de trasplantes de órganos sólidos:

- Inspección visual del tejido.
- Biopsias de piel y músculo.
- Nivel sérico de tacrolimus.
- Estudio de poblaciones linfocitarias<sup>57</sup>.

### 3. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

La búsqueda bibliográfica comprendió el periodo de tiempo entre Enero del año 2000 y Junio del 2014. Se procedió al estudio y análisis de los resúmenes de los diferentes artículos seleccionados y de la obtención de diversas referencias cruzadas, con la consiguiente selección de la información publicada en el campo de los trasplantes de tejidos compuestos. Se revisaron todos los resúmenes de los artículos así como el texto completo de aquellos artículos seleccionados que respondían a la pregunta de investigación formulada.

Para generar este trabajo de revisión retrospectiva, se realizó primero una búsqueda sistemática de la literatura en Medline (<http://ncbi.nih.gov/Pubmed> ). La selección de artículos fue realizada utilizando PubMed (*National Library of Medicine's PubMed Website*), en [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com).

Los términos de búsqueda utilizados incluyeron: *face transplantation, face transplant, facial transplantation, facial transplant, face allograft and facial allograft* publicados on-line.

La búsqueda se realizó inicialmente de acuerdo con los siguientes criterios predefinidos de búsqueda bibliográfica (Tabla 12), teniendo en cuenta sólo artículos escritos en inglés.

**Tabla 12. Criterios de búsqueda**

- Publicaciones en inglés.
- Estudios en humanos.
- Informes de casos clínicos.
- Artículos originales.
- Artículos de revisión.
- Estudios en cadáveres.
- Estudios anatómicos.
- Estudios experimentales.
- Comunicaciones breves.
- Cartas y comentarios.

Todas las entradas encontradas fueron seleccionadas por su relevancia en función de su título y el resumen. Los artículos generados fueron clasificados siguiendo los siguientes **criterios de análisis**:

1. La evolución cuantitativa de la publicación de los artículos hasta el mes de junio del año 2014.
2. Las revistas en la que se publicaron los artículos, y número de artículos por revista.
3. Según las categorías del artículo, los artículos fueron divididos en 5 categorías:
  - Investigación experimental.
  - Revisión.
  - Editoriales.
  - Noticias.
  - Ética.
4. En virtud de objetivos del artículo, los artículos se clasificaron en 12 sub-grupos:
  - Técnicas quirúrgicas en el trasplante de cara.
  - Estudios experimentales en cadáveres y ratas.
  - Estudios en humanos.
  - Casos clínicos.
  - Opinión de las sociedades científicas.
  - Historia del trasplante de cara.
  - Riesgo del aloinjerto de tejido compuesto.
  - Riesgos inmunológicos.
  - Componentes vasculares del ATC.
  - Reconstrucción dental-manifestaciones orales en el trasplante de cara.
  - Papel que juega el aloinjerto de tejido compuesto en el trasplante de cara.
  - Artículos que abarcan varios aspectos misceláneos a la vez.

A partir de la búsqueda inicial, que generaron 192 artículos. De éstos, se han seleccionado 41 artículos <sup>(33-35, 58-100)</sup> que fueron incluidos en la compilación de la revisión, y que cumplían el criterio de inclusión de estar escritos en inglés, generados por la base de datos Medline conteniendo al menos un caso clínico descrito de TF y que detallen criterios clínicos, diagnósticos o terapéuticos.

Algunos de los datos de los pacientes se han reportado repetidos en más de una publicación y en varias revistas de revisión.

Con el fin de crear una visión general sobre las diferencias y particularidades de los casos individuales FT, todos los artículos fueron seleccionados de forma sistemática para las categorías que serán presentadas en el Capítulo de Resultados. Finalmente, también se obtuvo información adicional de presentaciones de reuniones, cursos y congresos científicos y de los reportajes de los medios de comunicación, especialmente en relación con los últimos casos, que tienen un periodo de seguimiento de menos de un año.

## VI

## RESULTADOS



## 6.1. ESTUDIO PRECLÍNICO EN CADÁVERES.

### **1. Estudio preclínico en cadáver: extracción del ATC parcial de la cara.**

Los resultados obtenidos del estudio preclínico en cadáveres, realizados con la finalidad de la preparación y desarrollo de un protocolo de TF parcial, se muestran conjuntamente con los resultados obtenidos de su aplicación clínica, en los siguientes apartados y secciones de este capítulo.

### **2. Planificación preoperatoria del ATC.**

Los ICC calculados para los 3 observadores en cada medición fueron  $>0,7$  (correlación sustancial o casi perfecta) para todas las variables, excepto para 3 mediciones analógicas (puntos de referencia óseos: Po - GI, Po -NS y Zy - Zy ) y 2 mediciones digitales (punto de referencia óseo: Zy-Zy, y punto de referencia blando: N-Ns) en los cuales no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. También se registraron las medias aritméticas de los valores de los parámetros producidos con el software de AYRA -por cada observador-, y se registraron las medias aritméticas de los valores de los mismos parámetros que los observadores habían generado usando el método análogo, y se compararon ambos métodos de medición, utilizándose gráficos lineales para ayudar a la comparación de los valores y su distribución (Tablas 13-15; Figuras 62-64).

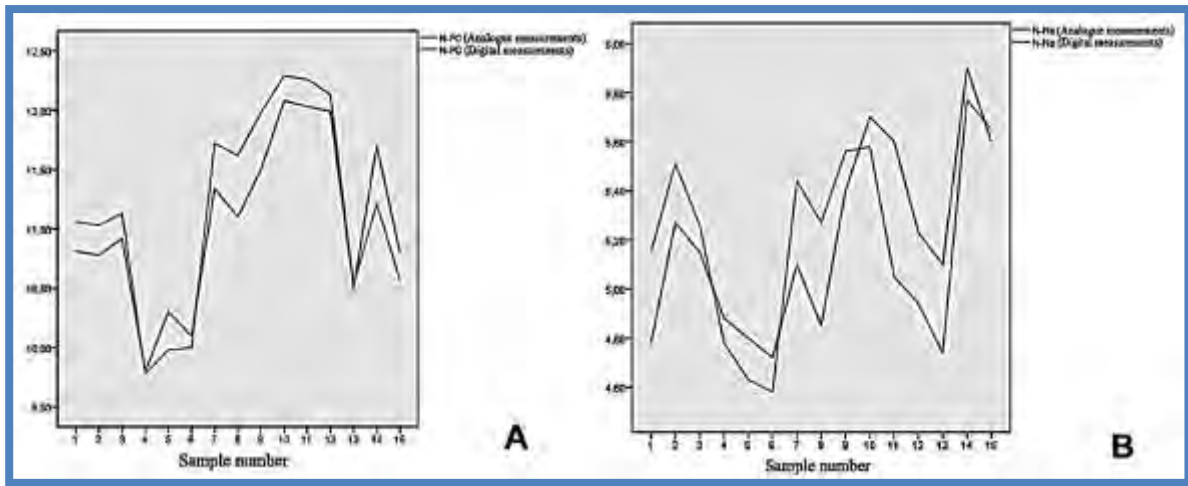
Espécimen	Método medición	TEJIDOS BLANDOS									TEJIDOS Duros								
		Al-Al	N-Pg	N-Ns	Po-Al	Po-Gl	Po-Pg	Po-N	Po-Ns	Zy-Zy	Ex-Ex	N-Pg	N-Ns	Po-Ex	Po-Gl	Po-Pg	Po-N	Po-Ns	Zy-Zy
1	Análogo	3.57	10.84	5.06	10.83	12.38	13.55	11.45	11.76	14.06	8.64	10.24	4.90	7.50	11.76	12.10	11.37	10.79	11.62
	AYRA	3.73	11.07	5.31	10.66	12.50	13.64	11.67	12.04	13.89	9.22	10.93	5.21	8.43	10.96	12.75	10.94	10.83	12.79
2	Análogo	3.66	10.06	9.60	10.53	12.55	13.43	12.68	12.15	13.63	8.60	9.94	4.17	6.77	12.79	12.70	12.09	11.38	11.77
	AYRA	3.71	9.92	4.66	10.77	10.03	13.40	12.53	12.25	13.41	8.46	10.30	4.53	6.64	11.46	12.69	10.98	10.65	12.71
3	Análogo	3.37	11.31	5.11	11.39	13.48	14.51	13.22	13.29	15.12	9.80	12.50	4.3	6.67	12.33	12.93	12.40	11.73	12.50
	AYRA	3.57	11.77	5.42	11.36	14.18	16.44	13.77	13.22	15.17	9.76	12.39	5.31	6.83	12.48	13.60	11.92	11.81	12.56
4	Análogo	3.27	12.03	5.51	10.61	12.64	14.61	12.25	12.20	13.93	9.96	11.82	4.60	6.46	12.02	14.04	10.77	11.31	12.47
	AYRA	3.35	12.27	5.19	10.50	12.71	14.37	12.30	12.19	13.54	10.45	11.70	5.15	7.10	10.80	13.42	10.66	13.40	11.92
5	Análogo	3.10	11.00	5.53	11.57	13.23	15.27	12.77	13.07	15.50	8.63	10.71	4.37	6.46	11.83	13.20	11.37	11.06	12.97
	AYRA	2.79	10.77	5.39	12.14	12.88	15.44	12.98	13.28	15.05	9.72	11.17	4.84	7.10	11.91	13.78	11.27	11.43	12.96

Tabla 13. Media de los valores obtenidos por los 3 observadores para cada par de mediciones antropométricas.

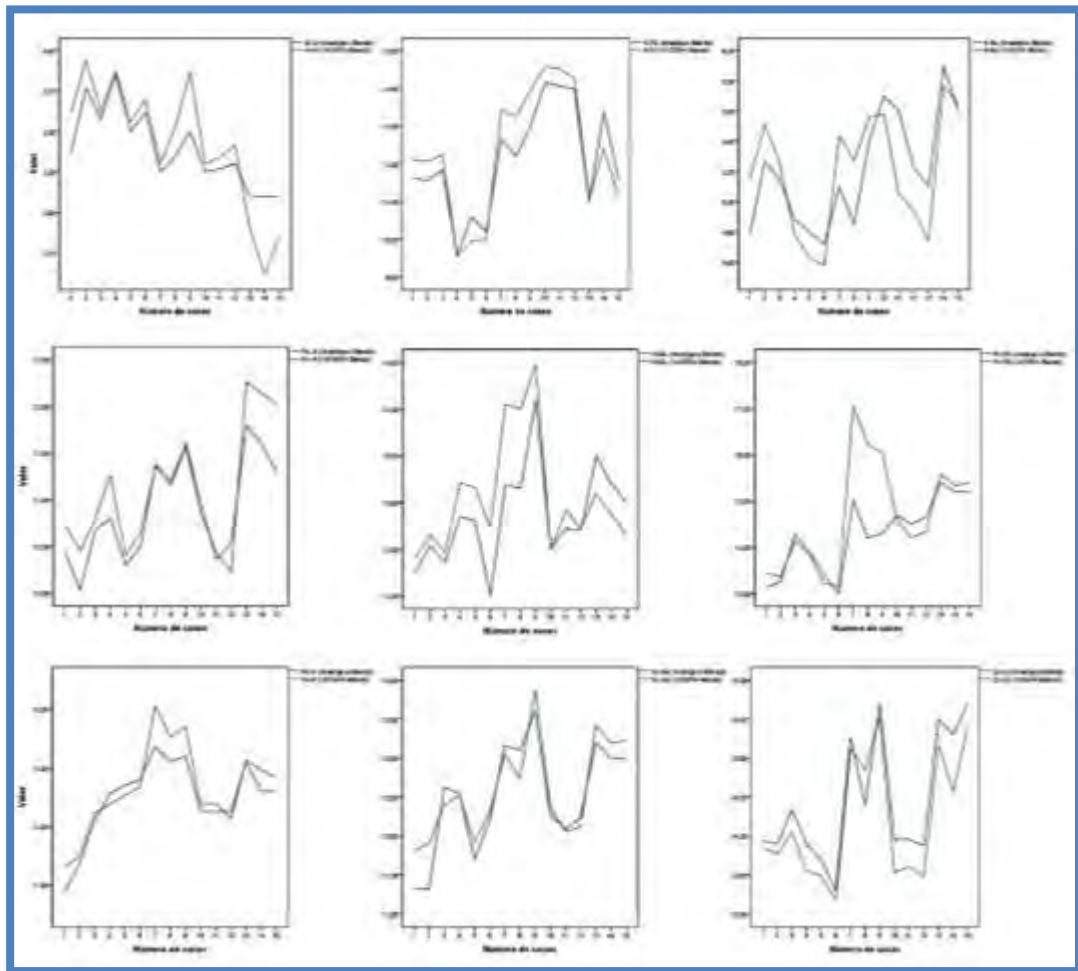
Espécimen	Método medición	Observador	TEJIDOS BLANDOS									TEJIDOS Duros								
			Al-Al	N-PG	N-Ns	Po-Al	Po-Gl	Po-PG	Po-N	Po-Ns	Zy-Zy	Ex-Ex	N-PG	N-Ns	Po-Ex	Po-Gl	Po-PG	Po-N	Po-Ns	Zy-Zy
1	Análogo	1	3,37	10,81	4,78	10,44	12,24	13,13	10,88	11,33	13,94	8,4	9,73	4,9	7	11,9	11,4	11,12	10,17	10,67
		2	3,77	10,78	5,27	10,03	12,54	13,26	11,36	11,32	13,9	8,2	10	4,5	7,79	11,2	11,7	11,2	10,4	11
		3	3,58	10,92	5,15	10,67	12,36	14,28	12,1	12,63	14,34	9,33	11	5,3	7,7	12,2	13,2	11,8	11,8	13,2
	AYRA	1	3,62	11,06	5,15	10,73	12,4	13,43	11,3	11,81	13,86	9,16	10,48	5,17	8	11,07	12,34	10,58	10,61	12,33
		2	3,94	11,03	5,51	10,45	12,65	13,37	11,49	11,91	13,77	8,92	10,95	5,05	8,7	10,15	12,62	10,99	10,82	12,68
		3	3,63	11,13	5,26	10,79	12,47	14,13	12,22	12,4	14,05	9,58	11,35	5,41	8,98	11,65	13,3	11,25	11,05	13,36
2	Análogo	1	3,85	9,8	4,88	10,8	12,85	13,9	12,55	12,55	13,9	8,5	9,71	3,9	6,8	12,77	12,7	11,98	11,25	11,5
		2	3,5	10,3	4,8	10,3	12,8	13,4	12,7	11,7	13,7	8,6	10,1	4,4	7	12,9	12,8	12,1	11,4	12
		3	3,62	10,1	4,72	10,5	12	13	12,8	12,2	13,3	8,7	10	4,2	6,5	12,7	12,6	12,2	11,5	11,8
	AYRA	1	3,88	9,78	4,78	11,27	13,21	13,84	12,38	12,52	13,56	8,35	10,03	4,31	6,52	11,44	12,71	10,83	10,37	12,59
		2	3,56	9,98	4,63	10,4	13,16	13,22	12,53	11,93	13,49	8,49	10,49	4,77	6,98	11,72	12,92	11	10,76	12,82
		3	3,7	10	4,58	10,65	12,73	13,16	12,67	12,3	13,18	8,55	10,38	4,52	6,41	11,23	12,45	11,12	10,83	12,72
3	Análogo	1	3,25	11,34	5,1	11,38	13,19	15,02	13,37	13,16	15,27	9,6	12,1	4	6,5	12,5	12,3	12,4	11,5	12,7
		2	3,35	11,1	4,85	11,2	13,15	14,2	13,1	13,1	14,4	9,8	12,7	4,4	7	12,3	13,1	12,3	11,9	12,3
		3	3,5	11,5	5,4	11,6	14,1	14,3	13,2	13,6	15,7	10	12,7	4,5	6,5	12,2	13,4	12,5	11,8	12,5
	AYRA	1	3,3	11,72	5,44	11,36	14,05	17,07	14,07	13,05	15,12	9,5	12,21	5,05	6,7	12,58	13,23	11,97	11,61	13,06
		2	3,53	11,62	5,27	11,15	14	16,22	13,59	12,74	14,86	9,81	12,51	5,35	6,98	12,46	13,51	11,77	11,97	12,16
		3	3,87	11,98	5,56	11,56	14,48	16,04	13,71	13,88	15,53	9,96	12,44	5,53	6,8	12,41	14,06	12,02	11,86	12,45
4	Análogo	1	3,25	12,08	5,7	10,95	12,5	14,69	12,25	12,28	13,95	10,15	11,73	4,16	6,19	11,16	14,55	10,87	11,32	12,78
		2	3,27	12,03	5,6	10,36	12,72	14,5	12,25	12,09	13,96	10,54	12,22	4,96	6,98	13,11	14,08	11,34	12,21	12,83
		3	3,3	11,99	5,23	10,53	12,71	14,65	12,25	12,25	13,88	9,2	11,5	4,7	6,2	11,8	13,5	10,09	10,4	11,8
	AYRA	1	3,3	12,29	5,58	10,84	12,5	14,58	12,38	12,38	13,53	10,41	11,84	4,94	6,98	10,13	13,71	10,83	10,83	12,11
		2	3,34	12,26	5,05	10,45	12,92	14,21	12,39	12,06	13,61	10,83	11,93	5,57	7,31	11,41	13,38	10,88	11,68	12,66
		3	3,42	12,13	4,94	10,22	12,72	14,33	12,13	12,12	13,48	10,1	11,33	4,95	7,01	10,86	13,18	10,27	10,4	11
5	Análogo	1	3,1	10,5	5,1	11,8	13,5	15,4	13,1	13,2	15,5	8,5	10,63	4,22	6,1	11,1	13,2	11,4	11,2	13
		2	3,1	11,7	5,9	11,6	13,2	15,2	12,6	13	15,3	8,7	11	4,4	6,8	12,4	13,4	11,4	11	12,8
		3	3,1	10,8	5,6	11,3	13	15,2	12,6	13	15,7	8,7	10,5	4,5	6,5	12	13	11,3	11	13,1
	AYRA	1	2,9	10,53	4,74	12,26	13,1	15,58	13,13	13,42	15,17	9,6	11,14	4,76	7	11,26	13,73	11,35	11,63	13,01
		2	2,62	11,21	5,77	12,14	12,88	15,33	12,96	13,19	14,57	9,8	11,27	4,8	7,31	12,51	14	11,28	11,29	12,84
		3	2,85	10,57	5,65	12,02	12,65	15,4	12,84	13,23	15,4	9,76	11,09	4,96	7	11,97	13,61	11,19	11,37	13,02

Tabla 14. Par de variables obtenidas para las mediciones antropométricas estudiadas.

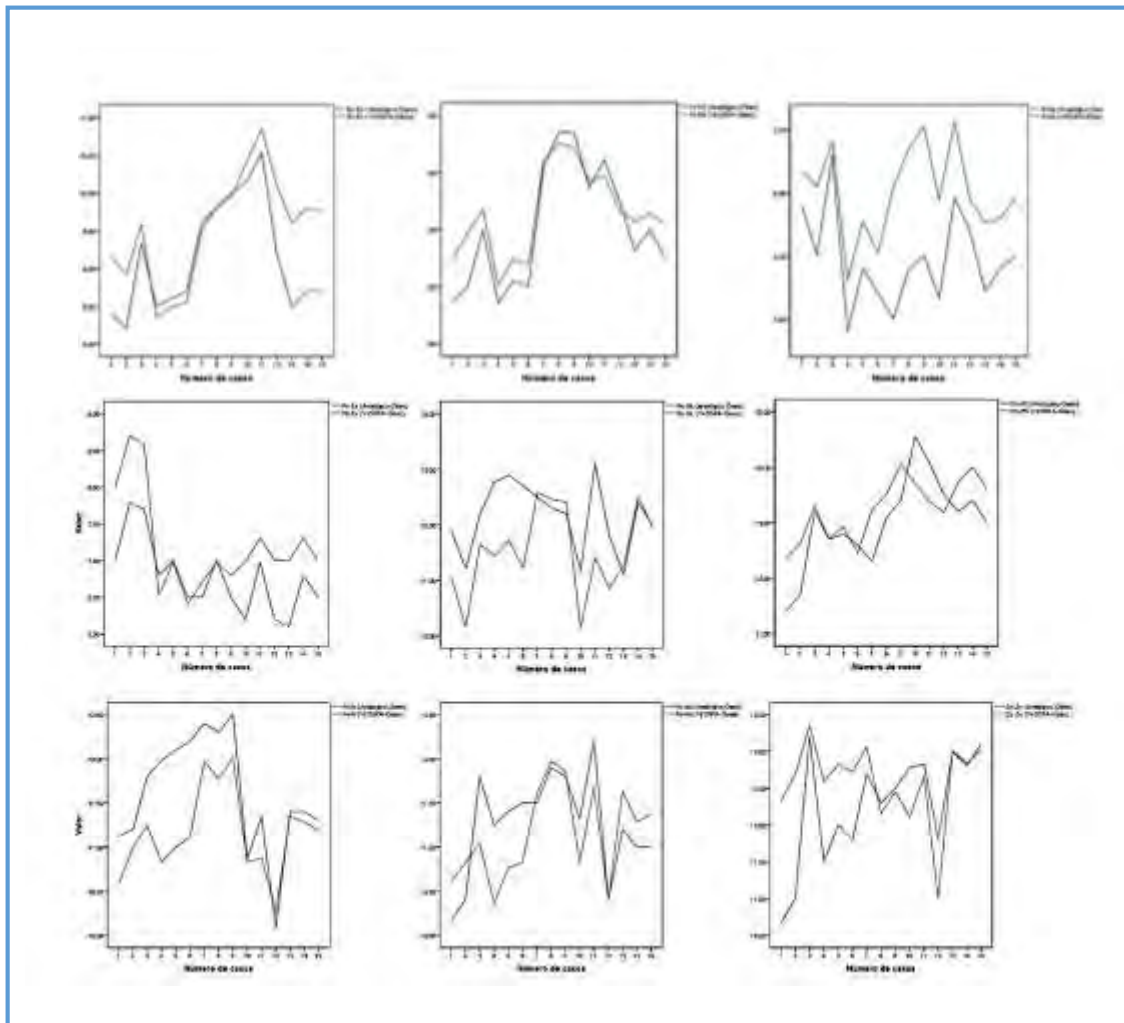




**Fig. 62.** Ejemplos de la representación gráfica de las mediciones digitales en comparación con las mediciones analógicas. (A) Representación de los valores de la medición de la altura de la cara. (B) Representación de los valores de la medición de la altura nasal.



**Fig. 63.** Representación gráfica de todas las variables medidas en los tejidos blandos.



**Fig. 64.** Representación gráfica de todas las variables medidas en los tejidos duros.

**Tabla 15. Comparación intraclassa entre los 3 observadores para tejidos blandos y duros.**

		TEJIDOS BLANDOS			TEJIDOS DUROS				
		95% CONFIANZA		ICC	ICC	95% CONFIANZA			
		INFERIOR	SUPERIOR			INFERIOR	SUPERIOR		
AI-AI	AYRA	0,576	0,991	<b>0,916</b>	<b>0,959</b>	0,816	0,995	AYRA	<b>Ex-Ex</b>
	ANALOG	0,301	0,985	<b>0,862</b>	<b>0,871</b>	0,302	0,986	ANALOG	
N-Pg	AYRA	0,906	0,998	<b>0,981</b>	<b>0,959</b>	0,817	0,995	AYRA	<b>N-Pg</b>
	ANALOG	0,667	0,993	<b>0,934</b>	<b>0,954</b>	0,793	0,995	ANALOG	
N-Ns	AYRA	"Resultados no estadísticamente significativos"		<b>0,578</b>	<b>0,818</b>	0,257	0,979	AYRA	<b>N-Ns</b>
	ANALOG	0,437	0,968	<b>0,716</b>	<b>0,658</b>	0,148	0,958	ANALOG	
Po-AI	AYRA	0,806	0,996	<b>0,962</b>	<b>0,958</b>	0,657	0,996	AYRA	<b>Po-Ex</b>
	ANALOG	0,734	0,994	<b>0,947</b>	<b>0,79</b>	0,111	0,975	ANALOG	
Po-GI	AYRA	0,769	0,995	<b>0,954</b>	<b>0,796</b>	0,004	0,977	AYRA	<b>Po-GI</b>
	ANALOG	0,154	0,975	<b>0,772</b>	<b>0,337</b>	"Resultados no estadísticamente significativos"		ANALOG	
Po-Pg	AYRA	0,87	0,997	<b>0,972</b>	<b>0,837</b>	0,146	0,982	AYRA	<b>Po-Pg</b>
	ANALOG	0,571	0,99	<b>0,907</b>	<b>0,786</b>	0,16	0,977	ANALOG	
Po-N	AYRA	0,8	0,995	<b>0,959</b>	<b>0,919</b>	0,574	0,991	AYRA	<b>Po-N</b>
	ANALOG	0,646	0,992	<b>0,926</b>	<b>0,909</b>	0,521	0,99	ANALOG	
Po-Ns	AYRA	0,543	0,988	<b>0,897</b>	<b>0,822</b>	0,193	0,98	AYRA	<b>Po-Ns</b>
	ANALOG	0,445	0,985	<b>0,87</b>	<b>-0,43</b>	"Resultados no estadísticamente significativos"		ANALOG	
Zy-Zy	AYRA	0,846	0,996	<b>0,966</b>	<b>0,418</b>	"Resultados no estadísticamente significativos"		AYRA	<b>Zy-Zy</b>
	ANALOG	0,718	0,993	<b>0,936</b>	<b>0,454</b>	"Resultados no estadísticamente significativos"		ANALOG	

Los datos relativos a las diferentes mediciones para validar la consistencia entre las mediciones analógicas y digitales se muestran en la Tabla 16. Los ICC calculados eran  $>0,6$  (correlación sustancial o casi perfecta) para todos los pares de variables, con la excepción de las mediciones de los tejidos óseos Zy-Zy (0,37; correlación moderada) y Po-GI (0,54; correlación media). Se alcanzaron valores de ICC  $> 0,8$  hasta en 6 de las medidas estudiadas.

**Tabla 16.** ICC calculados para cada par de mediciones.

	TEJIDOS BLANDOS			TEJIDOS DUROS			
	ICC	95% intervalo de confianza		ICC	95% intervalo de confianza		
		Límite Inferior	Límite Superior		Límite Superior	Límite Inferior	
AI-AI (Análogo) - AI-A (AYRA)	<b>0.79</b>	0.485	0.925	<b>0.77</b>	0.439	0.916	Ex-Ex (Análogo) - Ex-Ex (AYRA)
N-Pg (Análogo) - N-Pg (AYRA)	<b>0.93</b>	0.809	0.976	<b>0.92</b>	0.777	0.972	N-Pg (Análogo) - N-PG (AYRA)
N-Ns (Análogo) - N-Ns (AYRA)	<b>0.72</b>	0.351	0.897	<b>0.68</b>	0.281	0.881	N-Ns (Análogo) - N-Ns (AYRA)
Po-AI (Análogo) - Po-AI (AYRA)	<b>0.89</b>	0.707	0.962	<b>0.75</b>	0.403	0.909	Po-Ex (Análogo) - Po-Ex (AYRA)
Po-GI (Análogo) - Po-GI (AYRA)	<b>0.77</b>	0.431	0.914	<b>0.54</b>	0.064	0.82	Po-GI (Análogo) - Po-GL (AYRA)
Po-Pg (Análogo) - Po-Pg (AYRA)	<b>0.68</b>	0.27	0.878	<b>0.66</b>	0.239	0.871	Po-Pg (Análogo) - Po-PG (AYRA)
Po-N (Análogo) - Po-N (AYRA)	<b>0.93</b>	0.808	0.976	<b>0.75</b>	0.409	0.91	Po-N (Análogo) - Po-N (AYRA)
Po-Ns (Análogo) - Po-Ns (AYRA)	<b>0.93</b>	0.792	0.974	<b>0.62</b>	0.181	0.855	Po-Ns (Análogo) - Po-Ns (AYRA)
Zy-Zy (Análogo) - Zy-Zy (AYRA)	<b>0.95</b>	0.862	0.983	<b>0.37</b>	0.153	0.734	Zy-Zy (Análogo) - Zy-Zy (AYRA)

## 6.2. APLICACIÓN CLÍNICA DEL TF PARCIAL EN EL HUMANO.

El día 26 de enero de 2010, nuestro equipo realizó un trasplante facial de un paciente con neurofibromatosis tipo 1. En esta sección detallamos el protocolo clínico y las estrategias quirúrgicas perioperatorias más relevantes para obtener un aloinjerto de tejido compuesto (ACT) de los dos tercios inferiores de la cara para restaurar un defecto severo después de la escisión de unos neurofibromas plexiformes bilaterales masivos. La principal característica distintiva incluyó una innovadora técnica de trasplante heterotópico provisional (PHT) de los tejidos faciales en los vasos femorales antes de su trasplante ortotópico en su situación final.

### 2.1. Procedimiento clínico real de extracción del ATC del donante.

El receptor fue un hombre de raza caucásica de 35 años de edad, de Sevilla, España, de nombre Rafael, quien recibió una ATC de los dos tercios inferiores de la cara incluyendo un segmento del mentón óseo para reparar un defecto grave tras la extirpación de neurofibromas plexiformes masivos bilaterales en la segunda y tercera rama del trigémino.

#### *Secuencia real del procedimiento de extracción*

<i>Procedimiento</i>	<i>Hora</i>
Traqueotomía	3.00
Identificación de los vasos cervicales y colocación de las cánulas para re-perfusión	4.00
Re-perfusión con la solución de Wisconsin	5.00
Extracción de los órganos sólidos	5.10
Comienzo de la extracción del ATC facial	5.35
Finalización de la extracción del ATC facial	9.30

La cara se extrajo de un donante a corazón parado, comenzando poco después de la extracción del corazón y los pulmones. El donante fue un hombre de 18 años de edad, quien murió a causa de un accidente de tráfico. El ATC se compuso de un injerto osteomiocutáneo de los dos tercios inferiores de la cara

inferior que abarcó piel, tejido subcutáneo, labios, mucosa bucal, músculos periorales, mejillas bilaterales, glándulas parótidas bilaterales, nervios faciales bilaterales, nervios mentonianos e infraorbitarios bilaterales, arterias carótidas comunes bilaterales, venas yugulares internas bilaterales y un segmento óseo del mentón. El tiempo de isquemia desde la situación del donante en muerte cardíaca hasta su reperfusión en el receptor fue de menos de 5 horas.

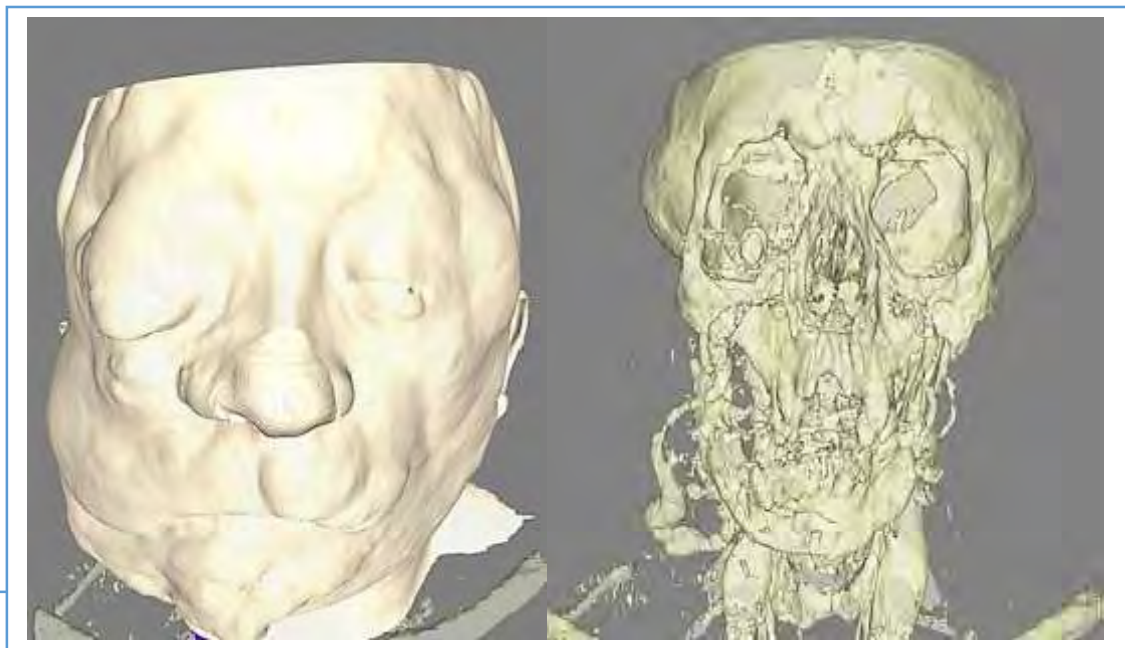
### ***Secuencia del procedimiento de trasplante.***

Un equipo quirúrgico multidisciplinario compuesto por cinco cirujanos plásticos, cuatro cirujanos maxilofaciales y un residente, trabajaron en dos quirófanos adyacentes, bajo la coordinación del Dr. Gómez Cía.

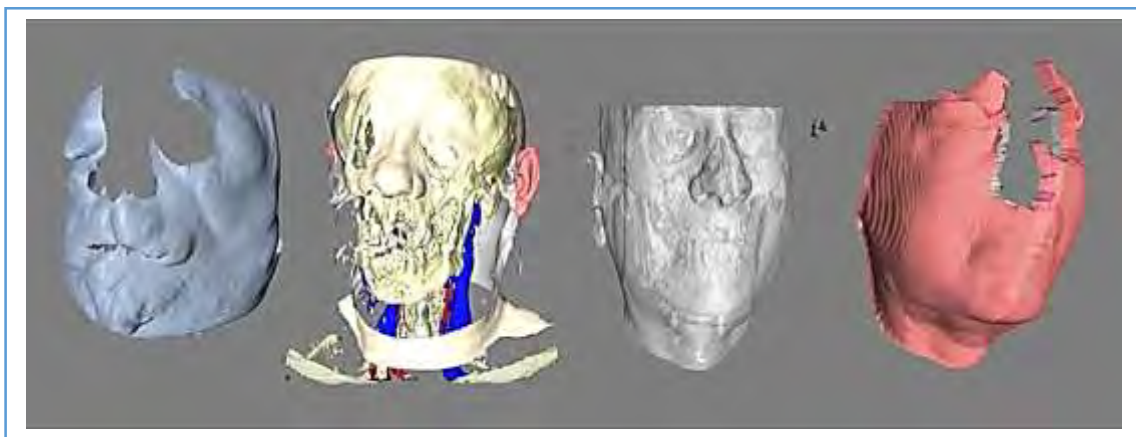
En primer lugar, un equipo extrajo del donante el injerto facial mientras que un segundo equipo preparó simultáneamente los vasos femorales receptores. A continuación, el ATC se anastomosó a los vasos femorales. Posteriormente, un tercer equipo preparó el receptor mediante la realización de una resección radical de los neurofibromas plexiformes masivos de la cara. Por último, el primer y segundo equipos transfirieron el trasplante de tejidos faciales del muslo a la cara del receptor y procedieron con las anastomosis microvasculares y nerviosas.

El procedimiento real de extracción del ATC del donante comenzó a las 5,35 horas del martes 26 de enero de 2010 y finalizó a las 9,30 horas.

Antes de marcar la incisión cutánea, se realizó un TC previo en el receptor y se obtuvieron imágenes DICOM. Por medio del sistema de realidad virtual (VirSSPA-AYRA) se fabricó con antelación un modelo estereolitográfico de plástico transparente en el cual se diseñó fidedignamente la incisión prevista a realizar en el donante. El diseño de la incisión cutánea comenzó en subnasal, siguió rodeando el ala nasal y ascendió por el límite lateral de la nariz hasta el canto interno del ojo (incisión tipo Fergusson-Webber). Continuó por el reborde infraorbitario hasta el canto externo del ojo y llegó hasta la raíz del hélix en un trazo paralelo al arco cigomático. Luego se trazó hacia abajo en el área de preauricular (incisión de ritidectomía) hasta aproximadamente 3 cm debajo del ángulo mandibular. Se completó con una incisión submandibular tipo Risdon desde el músculo esternocleidomastoideo hasta unirse con el lado opuesto (Figuras 65 y 66).



carácter previo al trasplante. Aspecto de la reconstrucción con VirSSPA de las partes blandas y del hueso.

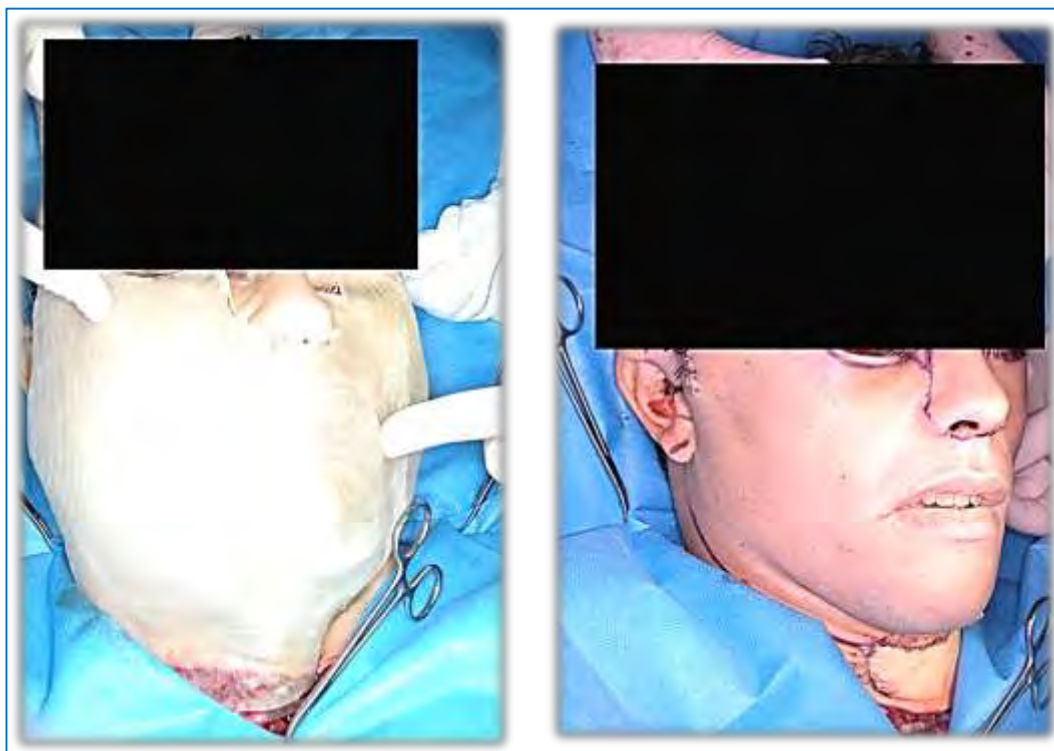


**Fig. 66.** Reconstrucción de la cara del receptor con el aplicativo VirSSPA, realizada con carácter previo al trasplante.: imágenes de la reconstrucción de la plantilla para diseño de la incisión.

Los **tiempos quirúrgicos** de los que constó la extracción del ATC fueron los siguientes:

- **Primer tiempo.** Incisión hasta el plano de periostio en subnasal, paranasal, reborde suborbitario y arco cigomático. Identificación nervio infraorbitario (Figura 67).
- **Segundo tiempo.** Osteotomía en pared anterior de seno y suelo de órbita para liberar el nervio infraorbitario.

- **Tercer tiempo.** Diseño de la incisión intraoral. Incisión intraoral en fondo de vestíbulo superior e inferior conservando en conducto de Stenon.
- **Cuarto tiempo.** Incisión de ritidectomía, abordaje de parotidectomía. Localización del nervio facial a su emergencia del agujero estilomastoideo, donde se seccionó. Parotidectomía total incluyendo el lóbulo superficial y profundo.
- **Quinto tiempo.** Incisión submandibular y levantamiento del colgajo cervical incluyendo piel y platisma. Acceso a la fascia cervical media en el borde medial del músculo esternocleidomastoideo. Identificación del músculo omohioideo y de la vena yugular interna. Se disecó el tronco de la vena yugular interna, conservando el tronco tiro-linguo-facial hasta la glándula submaxilar. Disección de la arteria carótida externa, ligándose las arterias tiroidea y lingual. Se conservó la arteria facial hasta la glándula submaxilar.



**Fig. 67.** Inicio de la incisión cutánea. Se posicionó en el donante la plantilla de resina previamente diseñada sobre el modelo estereolitográfico.

**IMPORTANTE: restricciones legales nos impiden mostrar completamente la cara del donante.**

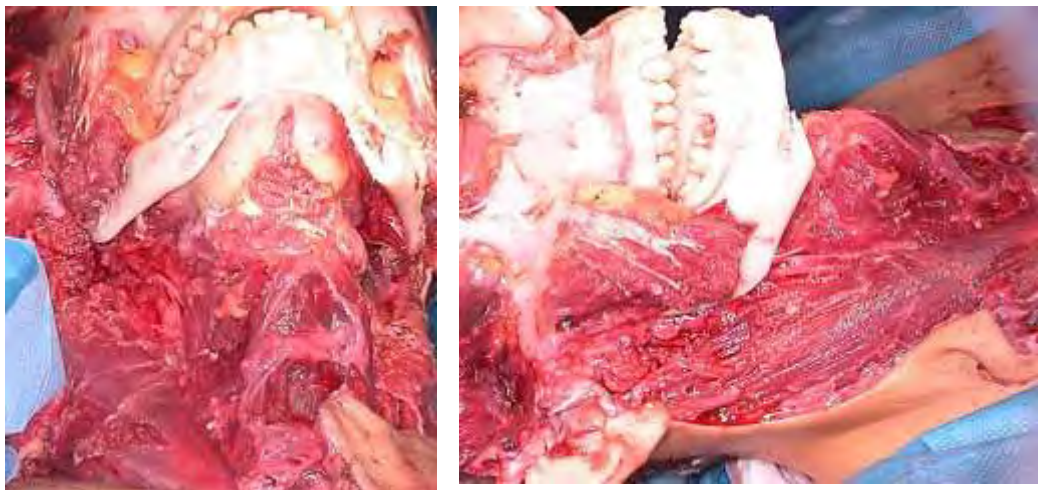
- **Sexto tiempo.** Se procedió a la disección bajo la fascia del músculo masetero, identificando cranealmente la bola adiposa. Caudalmente se llegó hasta el ángulo de la mandíbula, donde se comenzó la disección de la



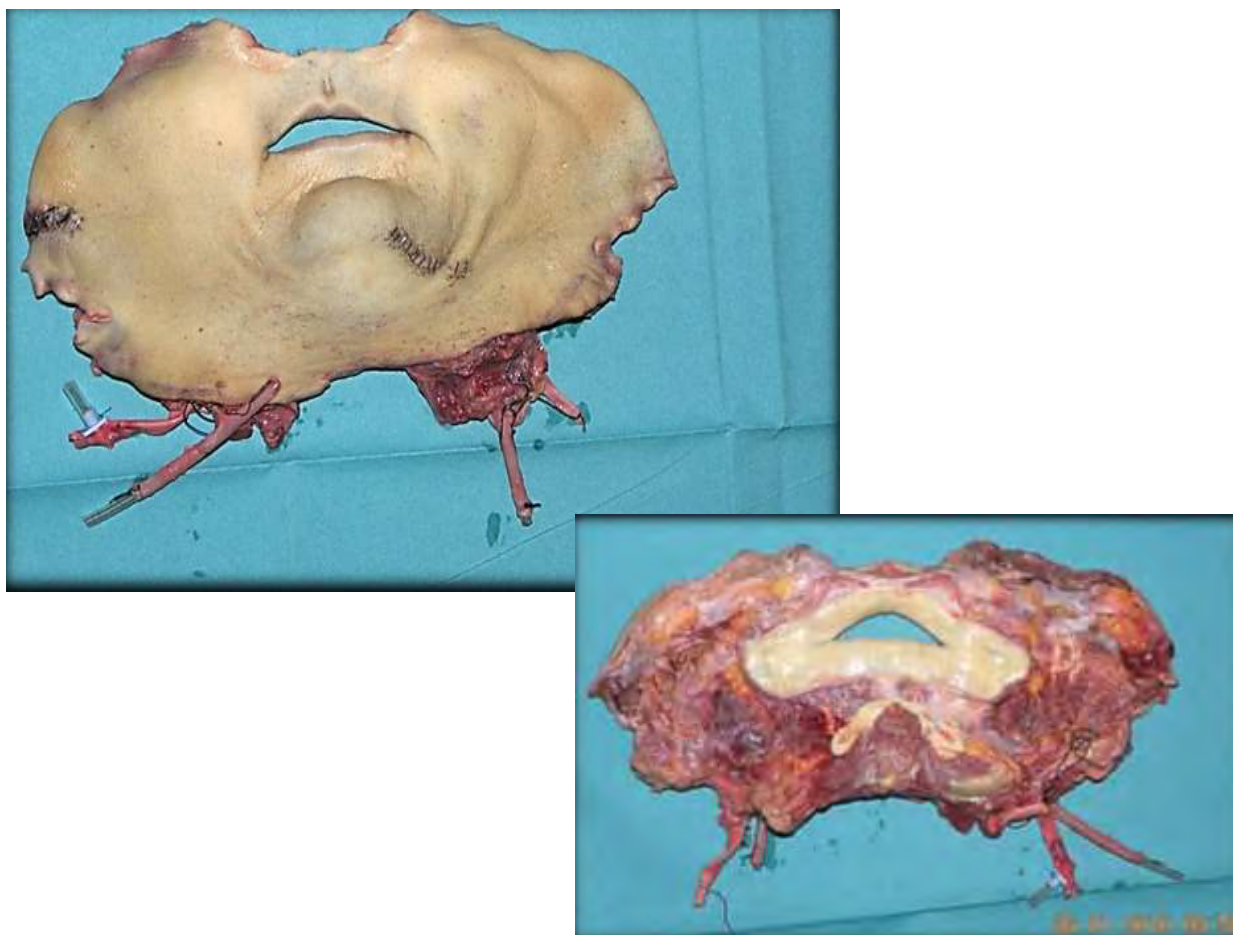
glándula submaxilar. Se ligaron las ramas terminales de la arteria carótida externa (temporal superficial y maxilar interna).

- **Séptimo tiempo.** Desde el borde anterior del masetero, se llevó la disección en un plano subperióstico por el cuerpo mandibular. Se identificó la emergencia del nervio mentoniano, y se realizó una osteotomía para liberar el nervio dentario inferior del canal mandibular.
- **Octavo tiempo.** Se realizó la submaxilectomía. La glándula submaxilar quedó adherida al colgajo facial, incluyendo en su espesor la arteria y vena facial.
- **Noveno tiempo.** Se realizó el mismo procedimiento en el lado opuesto (en primer lugar el lado izquierdo, y en segundo lugar el lado derecho).
- **Décimo tiempo.** Finalmente, con el ATC pediculado en el mentón, se llevó a cabo una osteotomía horizontal en el mismo desde un agujero mentoniano al otro.

A continuación se muestran unas imágenes sobre el aspecto del aloinjerto y de la cara del donante (Figuras 68 y 69).



**Fig. 68.** Aspecto del donante una vez extraído el ATC, y antes de comenzar el procedimiento de restauración de la cara.



**Fig. 69.** Cara externa e interna del ATC una vez extraído del donante, previo a su implantación en el receptor.

## 2.2.

### **2.2. Procedimiento clínico real de restauración de la cara del donante**

En la UCI, un equipo tomó una impresión de la cara del donante utilizando alginato y aplicando a continuación sobre éste una capa con vendas de escayola que actuó como cubeta individual. Una vez que fraguaron ambos materiales se procedió a la retirada de los mismos (Figuras 70-73). En el laboratorio de prótesis, el anaplastólogo realizó el positivado de la impresión para la obtención del modelo maestro facial sobre el que, mediante una técnica indirecta, construyó una máscara de resina acrílica que reproducía la cara del donante. Mientras tanto, el equipo de trasplante quirúrgico extrajo el injerto facial en el quirófano.

***Secuencia real del procedimiento de restauración.***

<b><i>Procedimiento</i></b>	<b><i>Hora</i></b>
Impresión con alginato y escayola (UCI)	23.00
Fabricación de la epíttesis (laboratorio)	00.00
Fijación de la máscara facial en el donante (quirófano)	10.00
Caracterización de la máscara facial (quirófano)	10.30



**Fig. 70.** Procedimiento real en la UCI: toma de impresión con alginato.

**IMPORTANTE:** restricciones legales nos impiden mostrar la cara del donante.



**Fig. 71.** Procedimiento real en la UCI: colocación de vendas de escayola sobre el alginato.

**IMPORTANTE:** restricciones legales nos impiden mostrar la cara del donante.



Fig. 72. Procedimiento real en la UCI. Colocación de la impresión.

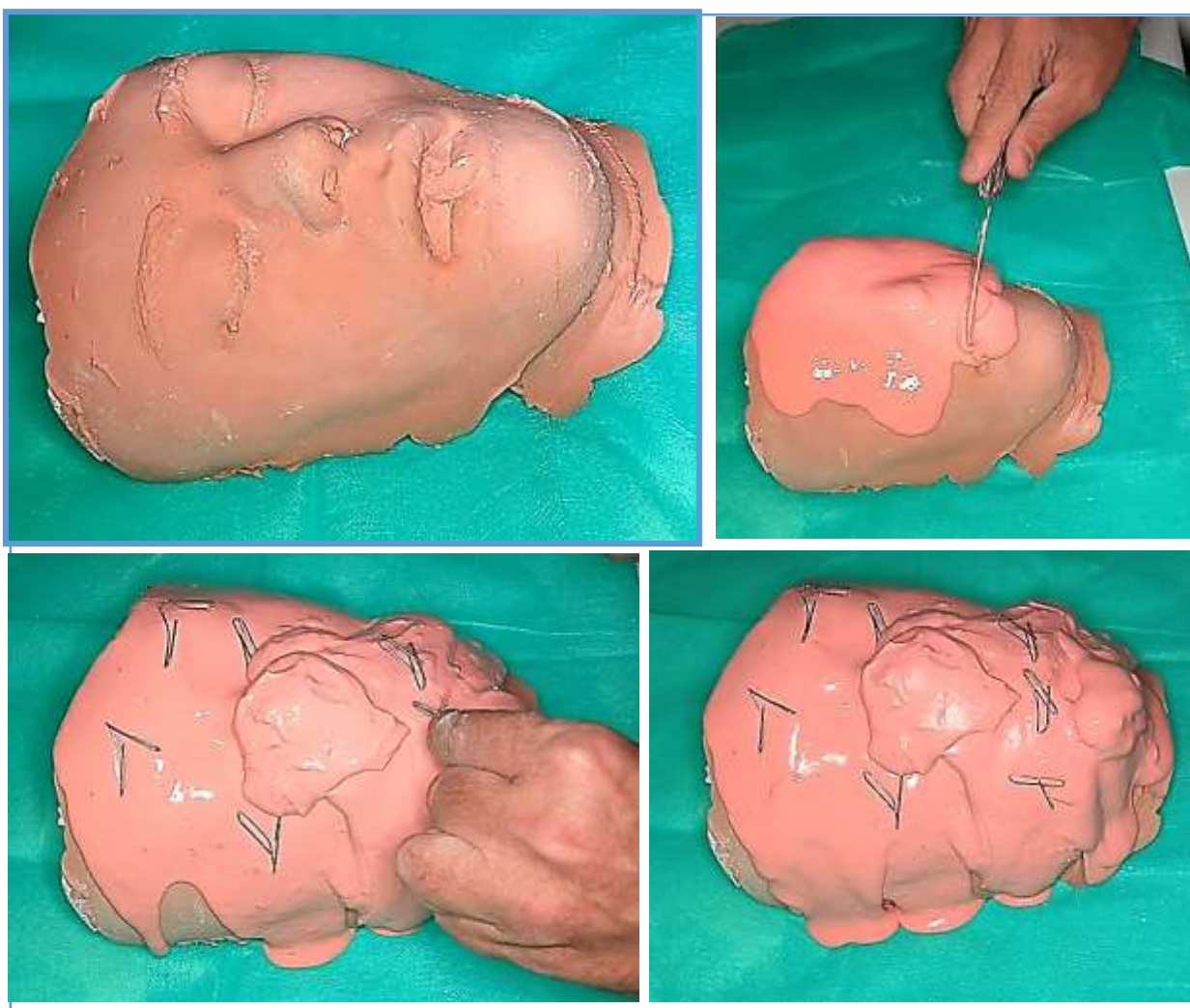


Fig. 73. Retirada de la impresión.



### ***Procedimiento protésico de fabricación de la epítesis de resina.***

En el laboratorio se realizó el positivado de la impresión para la obtención del modelo maestro de la cara del donante en escayola. Después, el anaplastólogo confeccionó mediante técnica indirecta una prótesis facial parcial de resina acrílica. El procedimiento completo de la fabricación de la epítesis duró 3 horas y se llevó a cabo durante la extracción del aloinjerto facial del donante (Figuras 75-79).



**Fig. 74.** Sobre el modelo maestro se tomó una impresión de alginato. Se colocaron retenciones metálicas.



**Fig. 75.** Una vez fraguado el alginato, se colocaron vendas de escayola.



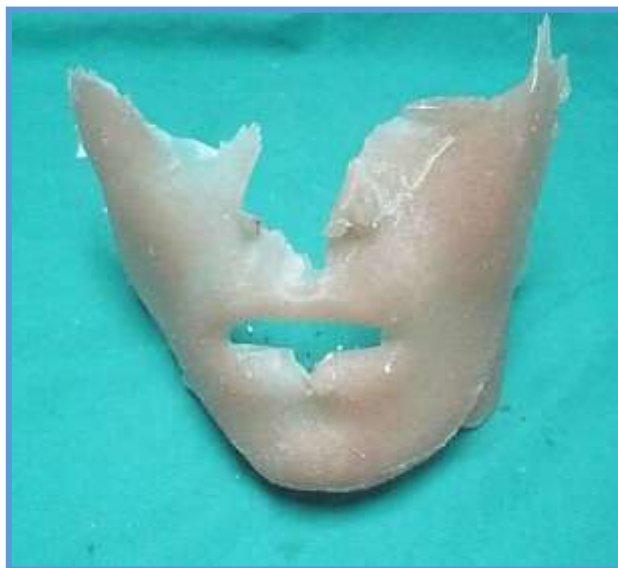
**Fig. 76.** Se separó el alginato y la escayola, obteniendo una impresión de seguridad.



**Fig. 77.** Preparación del acrílico y su activación.



**Fig. 78.** Fraguado del acrílico en la impresión de alginato.



**Fig. 79.** Epítesis real hecha en laboratorio, minutos antes de la implantación en el donante.

### ***Colocación y adaptación de la epítesis en el donante.***

El procedimiento real de adaptación de la epítesis en el Quirófano conllevó la adaptación de la resina acrílica y su fijación con hilo de sutura a la cara del donante, cubriendo el defecto creado (Figura 80).



**Fig. 80.**



### ***Caracterización y maquillaje de la epítesis.***

Finalmente la resina acrílica fue caracterizada y coloreada simulando la palidez post mortem de la cara del donante, concluyendo todo el proceso a las 11.00 h. del martes 26 de enero 2010 (Figura 81).



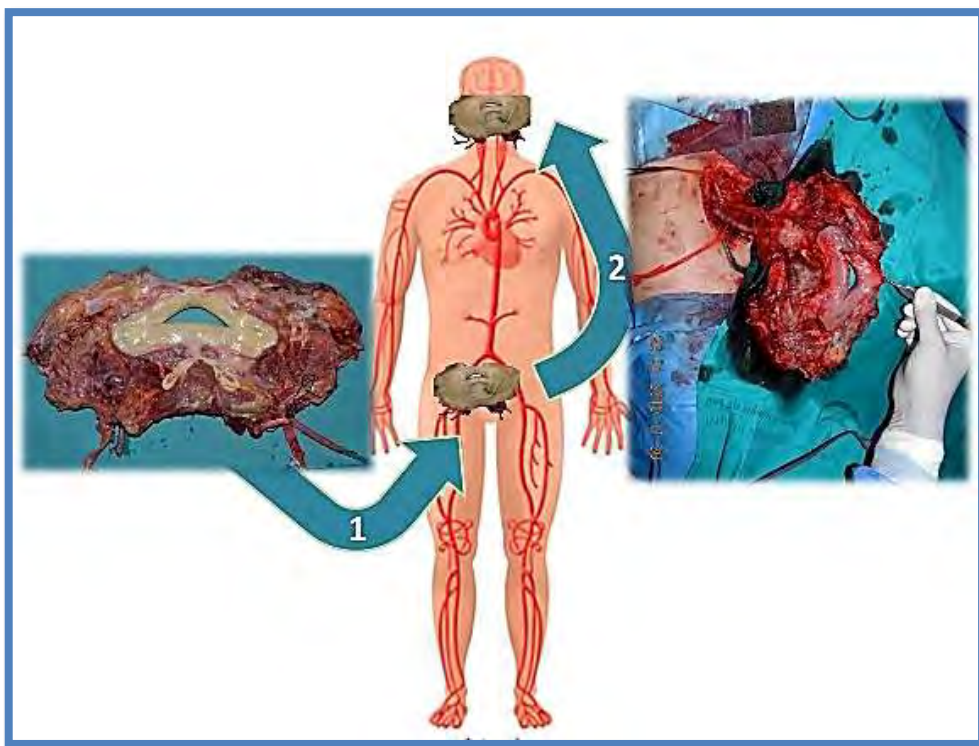
**Fig. 81.** Epítesis real después de su implantación en el donante, momentos antes de devolver el cuerpo a sus familiares.

***IMPORTANTE: restricciones legales nos impiden mostrar la cara del donante.***

## 2.3. Procedimiento clínico real de la aplicación del ATC en el receptor.

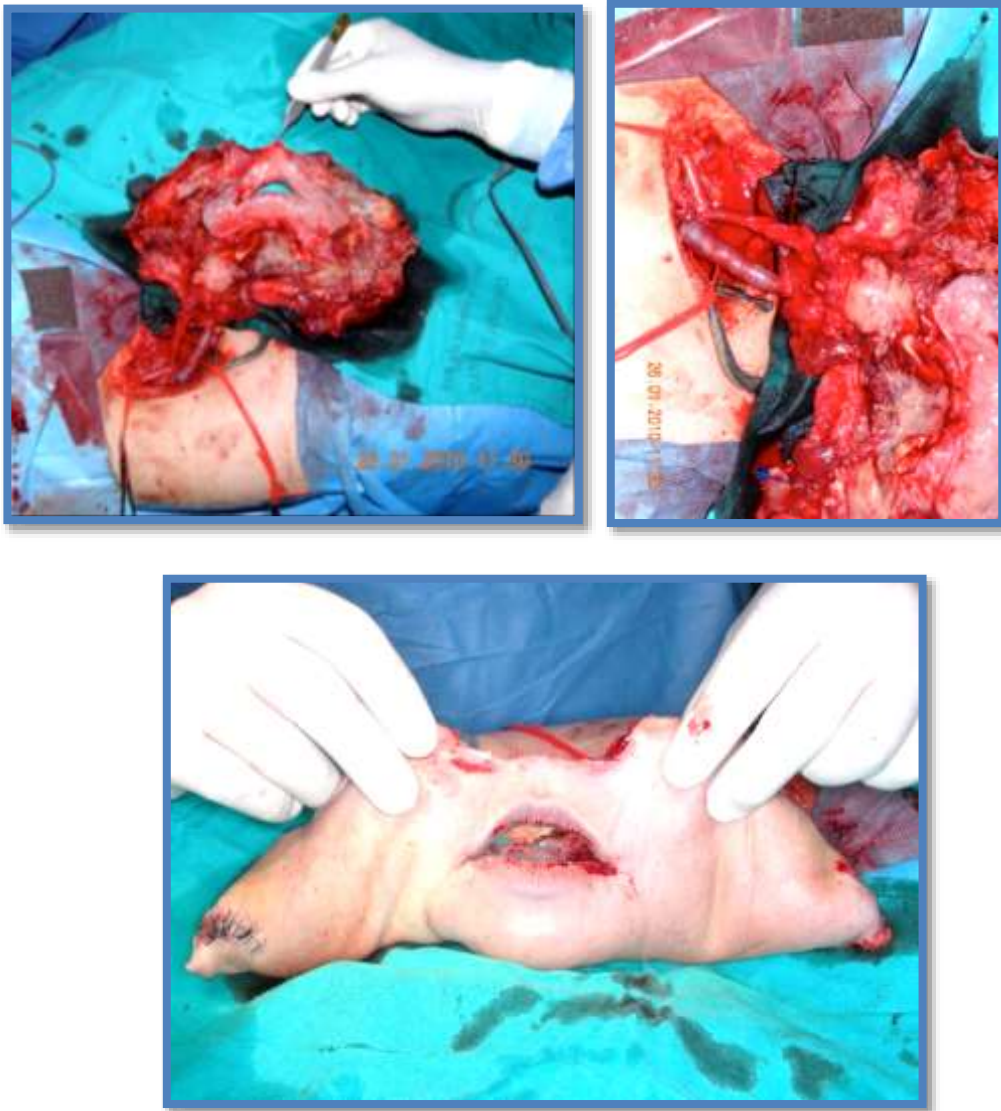
### ***Procedimiento de trasplante microquirúrgico heterotópico.***

Una vez que la extracción del ATC del donante había comenzado, se preparó el muslo del receptor para recibir el injerto. Se realizó una incisión vertical en la porción súperomedial del muslo para aislar los vasos femorales. Después de la extracción, el aloinjerto fue transferido inmediatamente al receptor. La vena yugular interna izquierda y la arteria carótida común izquierda se anastomosaron bajo magnificación con microscopio, respectivamente término-terminal a la vena safena derecha y término lateral a la arteria femoral. Tan pronto como se liberó el clamp vascular, todo el trasplante con el aloinjerto de tejidos faciales se reperfundió a través de las anastomosis arterial y venosa unilateral. Se realizó una anastomosis término-terminal entre ambas venas yugulares internas con el fin de reducir la presión venosa en el aloinjerto. Acto seguido, el seguimiento clínico del ATC se llevó a cabo por el segundo equipo (Figuras 82 y 83).



**Fig. 82.** Esquema donde se muestran las dos fases de las que constó la microcirugía del ATC:

- 1.- Anastomosis temporal en el muslo.
- 2.- Anastomosis definitiva en el cuello.

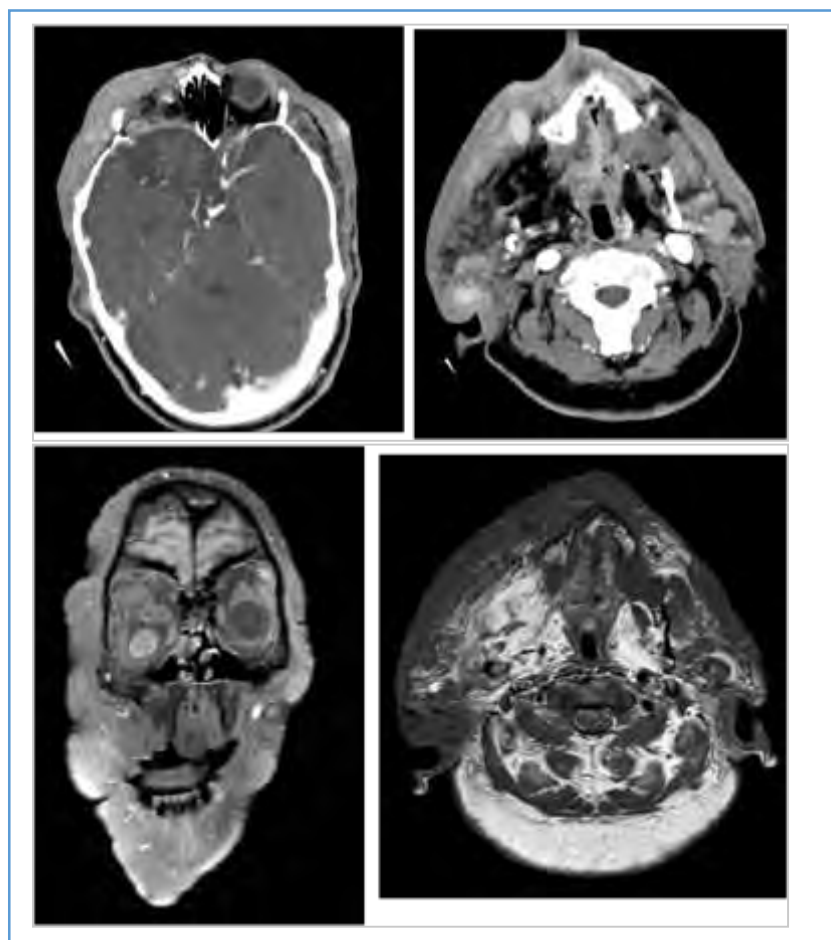


**Fig. 83.** Arriba: detalle de las anastomosis de la vena yugular y la arteria carótida en los vasos femorales. Abajo: inspección de la perfusión del ATC tras su conexión provisional heterotópica.

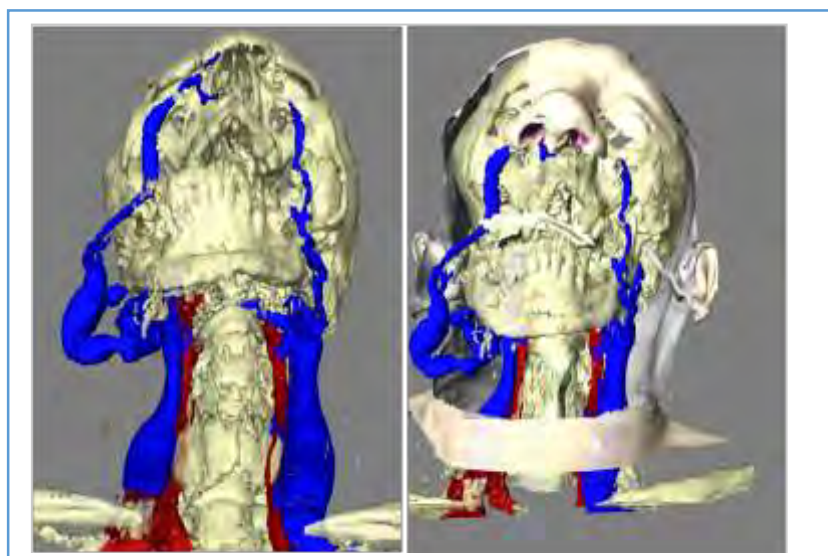
### ***Extirpación de los neurofibromas.***

La resección radical de los neurofibromas masivos se llevó a cabo posteriormente, y duró un tiempo total de 6 horas. Durante ese tiempo, no se observaron signos de trombosis, isquemia o rechazo hiperagudo en el aloinjerto. Se realizó una resección tumoral en monobloque desde la piel en superficie hasta el periostio, incluidos los nervios infraorbitarios faciales bilaterales, los nervios mentonianos e infraorbitarios bilaterales desde sus troncos principales ya que

estaban infiltrados por los neurofibromas completamente. La mayoría de las ramas del nervio facial estaban dañadas ya previamente a la extirpación de los neurofibromas (Figuras 84-87).



**Fig. 84.** Arriba: imágenes del TC con la neurofibromatosis. Abajo: imágenes de la RNM.



**Fig. 85.** Reconstrucción con VirSSPA-AYRA.



**Fig. 86.** Imagen preoperatoria del paciente.



**Fig. 87.** Arriba: imagen intraoperatoria de la extirpación de los neurofibromas. Derecha: vista de la pieza quirúrgica.

### ***Procedimiento de trasplante microquirúrgico ortópico.***

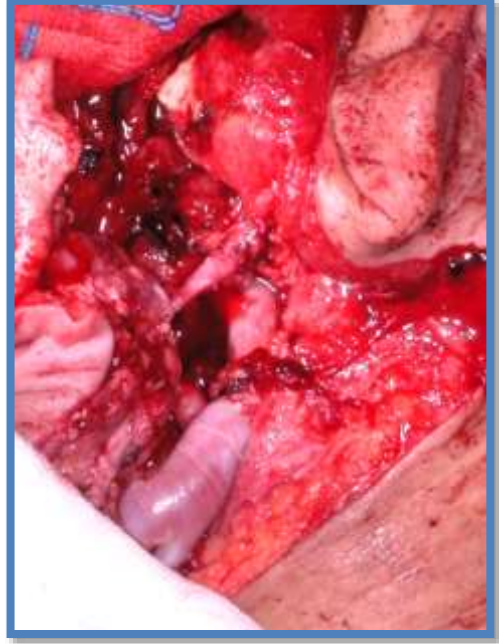
Una vez que se completó la resección del tumor, conseguida la hemostasia, se prepararon los vasos receptores del cuello y el aloinjerto fue transferido al defecto de la cara. La arteria femoral se reparó mediante un cierre directo sin observar ninguna reducción significativa de su luz arterial. Se realizaron las siguientes anastomosis microvasculares en el lado izquierdo del cuello: la arteria carótida común del donante a la arteria carótida externa del receptor, y la vena yugular interna del donante al tronco tirolinguofacial del receptor de forma término-terminal. Después de efectuar el desclampado vascular, se consiguió un llenado capilar satisfactorio en todo el aloinjerto.

Ambos nervios faciales se suturaron y reforzados con un sellador de fibrina, al igual que los nervios infraorbitarios y mentonianos. Aunque la perfusión total del ATC se logró solo por medio de la anastomosis microvascular unilateral (izquierda), la arteria carótida común derecha del donante se anastomosó término-terminal a la arteria carótida externa receptor, y la vena yugular interna del donante se anastomosó término-lateral en la vena yugular interna del receptor. El segmento del mentón se fijó con tornillos (Figura 88). El procedimiento completo duró 22 horas y 30 minutos (Figura 89).



**Fig. 88.** Detalle de las anastomosis arteriales (izquierda) y venosas (derecha).

**Fig. 89.** Detalle de la neurorrafia del nervio facial.



### ***Manejo intraoperatorio.***

El paciente recibió un protocolo de inmunosupresión estándar de tres medicamentos. Durante la intervención, se le administró un régimen inmunosupresor que consistió en basiliximab (20 mg), tacrolimus (6 mg) y metilprednisolona.

Durante la extirpación del tumor se produjo un sangrado masivo que requirió la transfusión de 24 unidades de glóbulos rojos concentrados, 1500 cc de plasma fresco, 1 bolsa de plaquetas y que no se controló hasta la infusión de fibrinógeno a dosis calculadas a pie de cama mediante el laboratorio de bioquímica móvil (Figura 90).



**Fig. 90.** Vista del paciente en el post-operatorio inmediato.

El estudio macroscópico histológico del espécimen extirpado demostró la existencia de 6 grandes neurofibromas plexiformes masivos, entre 3 y 11 cm, que se encontraban en la región facial derecha, zona subnasal, labio superior, mejilla izquierda y el mentón. Todo el espécimen midió 27 x 16 cm y pesó 940 gr.

### ***Manejo post-operatorio.***

Se requirió una revisión quirúrgica en el séptimo día para la evacuación de un importante hematoma en el lado derecho del CTA (Figura 91). Posteriormente, al paciente se le transfundieron 3 unidades de concentrados de hematíes, 1000 cc de plasma fresco y 2 bolsas de plaquetas. El tiempo de estancia hospitalaria fue de 12 semanas.



**Fig. 91.** Al séptimo día después de la cirugía, se realizó una revisión quirúrgica para drenar un hematoma en el lado derecho.

El régimen inmunosupresor de mantenimiento incluyó: prednisona (10 mg/día), mofetil micofenolato (1,5 g/día) y tacrolimus ajustado a una concentración en sangre de referencia de 8-10 ng / ml. Durante el primer año se realizaron 18 biopsias: 3 de la mucosa oral y 14 de piel, según la secuencia definida en el protocolo (Figura 92).

El paciente presentó un episodio de rechazo agudo en el día 28. Los signos clínicos de rechazo que se advirtieron fueron enrojecimiento y edema del aloinjerto (Figura 93). La biopsia de piel demostró un episodio de rechazo agudo



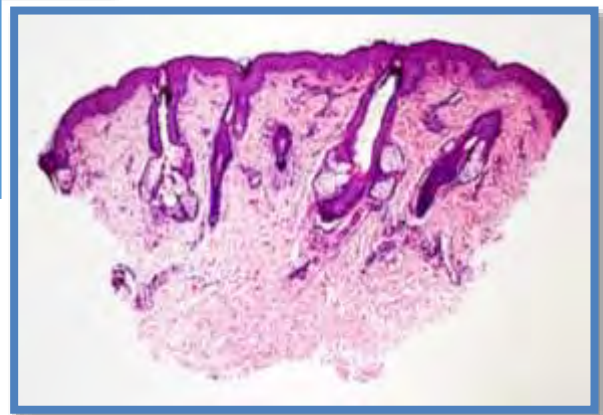
(Banf III) (Figura 94). El rechazo se controló con éxito con un ajuste de la dosis de tacrolimus oral, bolos de metilprednisolona y tacrolimus tópico. Los bolos de metilprednisolona se administraron a una dosis de 500 mg en el día 1, 250 mg el día 2, 125 mg el día 3 y 4, seguido de prednisolona 60 mg durante 7 días. Después, la prednisolona se redujo a una dosis de 10 mg/día.



**Fig. 92.** Durante el primer año se realizaron 18 biopsias: 3 de la mucosa oral y 14 de piel.



**Fig. 93 y 94.** Arriba: eritema leve del injerto facial durante el rechazo. Abajo: el examen microscópico muestra el rechazo de grado II en el injerto de piel.



### **Resultados y seguimiento.**

El paciente ya presentaba una parálisis facial total en el lado derecho antes del trasplante y un 75% de parálisis facial en el lado izquierdo. La recuperación sensorial comenzó 3 meses después de la cirugía.

Seis meses después del trasplante se verificó que la recuperación sensorial casi se había completado en toda la cara para las sensaciones de dolor y de temperatura. El resultado funcional se evaluó clínicamente y con estudios electroneuromiográficos. La recuperación motora de los músculos *Levator labii* y *buccinator* aparecieron en el sexto mes del postoperatorio. En la actualidad la recuperación motora está progresando adecuadamente, pero requerirá tiempo para evaluar más a fondo los resultados finales (Figuras 95 y 96). La incorporación del segmento de mentón trasplantado ha sido excelente (Figura 97).

Habida cuenta que el donante era Citomegalovirus positivo y el receptor era Citomegalovirus negativo, se estableció una profilaxis de la infección por CMV que consistió en valanciclovir (900 mg/d) durante los primeros 6 meses después del trasplante. No se han detectado síntomas clínicos de infección por Citomegalovirus ni viremia hasta la fecha (Antimicrob Agents Chemother. 2011 Dec; 55(12): 5949-5951). El receptor no tiene ninguna infección oportunista relacionada con la inmunosupresión durante los primeros 36 meses postrasplante. Entre 4 y 5 meses el paciente mostró una insuficiencia prerrenal leve, que fue controlada mediante la reducción de las dosis de tacrolimus, posteriormente convertido a Rapamicina.

De forma diferida, hace menos de un año, se llevó a cabo una nueva intervención quirúrgica de refinamiento del resultado que consistió en la excisión de la zona cicatricial en la interfase del trasplante y los tejidos del receptor, junto con una suspensión bilateral hacia la zona frontal. Igualmente se procedió a extirpar un neurofibroma de tamaño moderado a nivel del paladar, que impedía la correcta deglución y articulación del lenguaje. No se objetivó ninguna complicación postoperatoria.

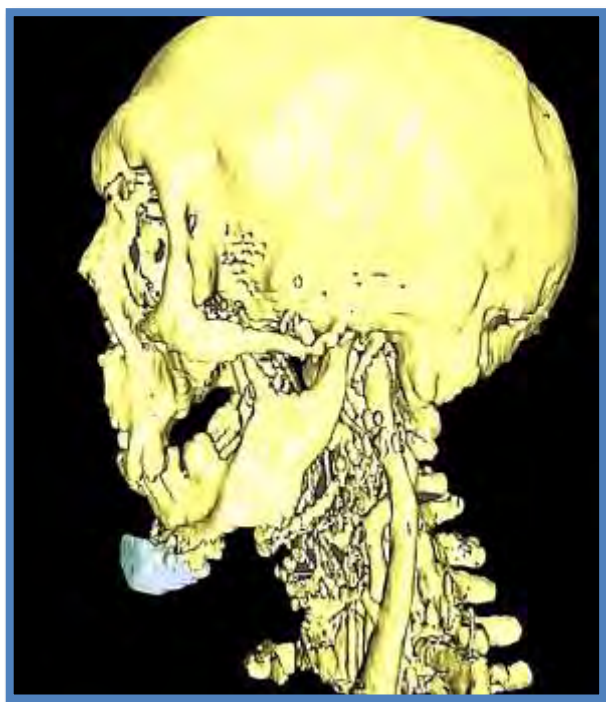
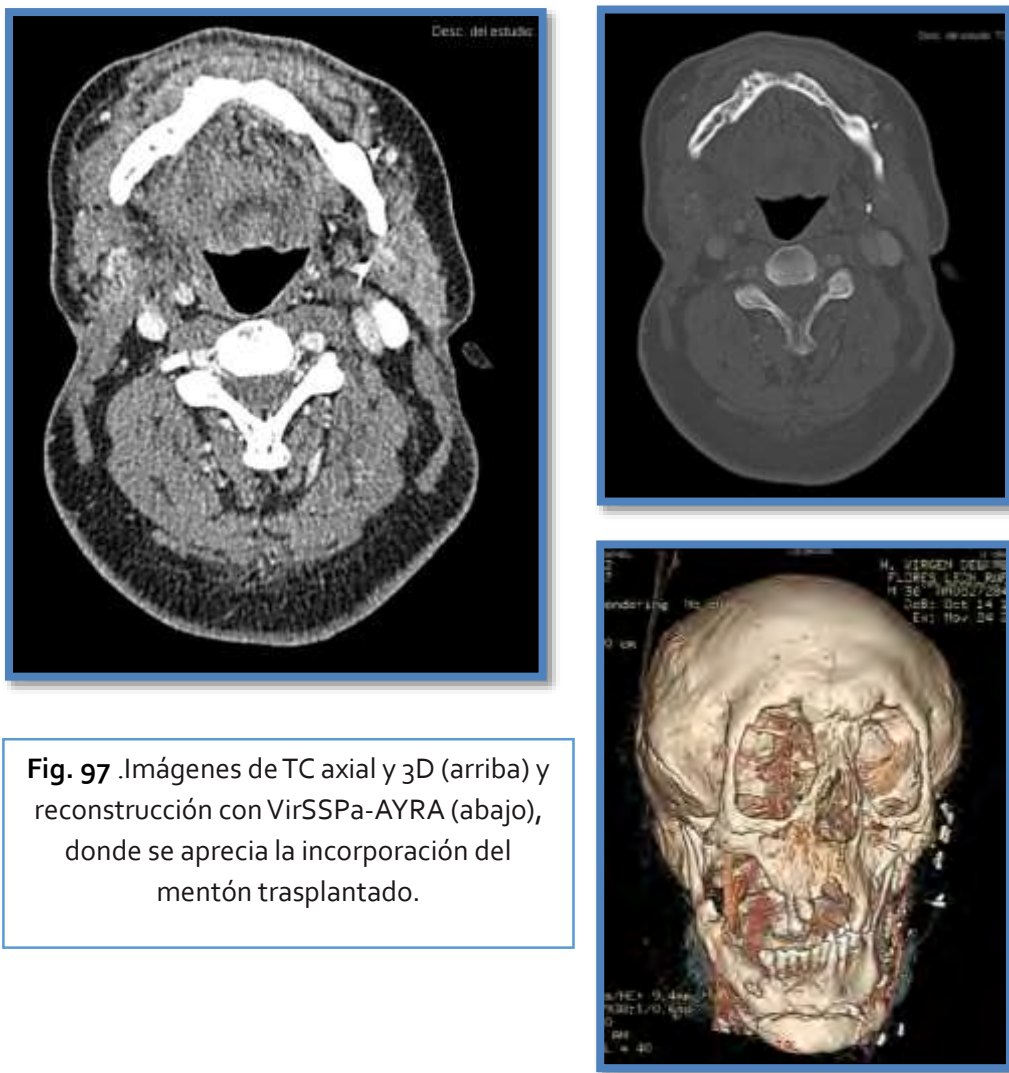
El paciente comenzó a tener una deglución competente a líquidos a los 3 meses. Se le sometió a la colocación de un botón de gastrostomía para asegurar su alimentación, que se retiró al año del trasplante.



**Fig. 95.** Fotografías del paciente en distintos momentos del seguimiento: antes del TF y a los 2, 6 y 12 meses.



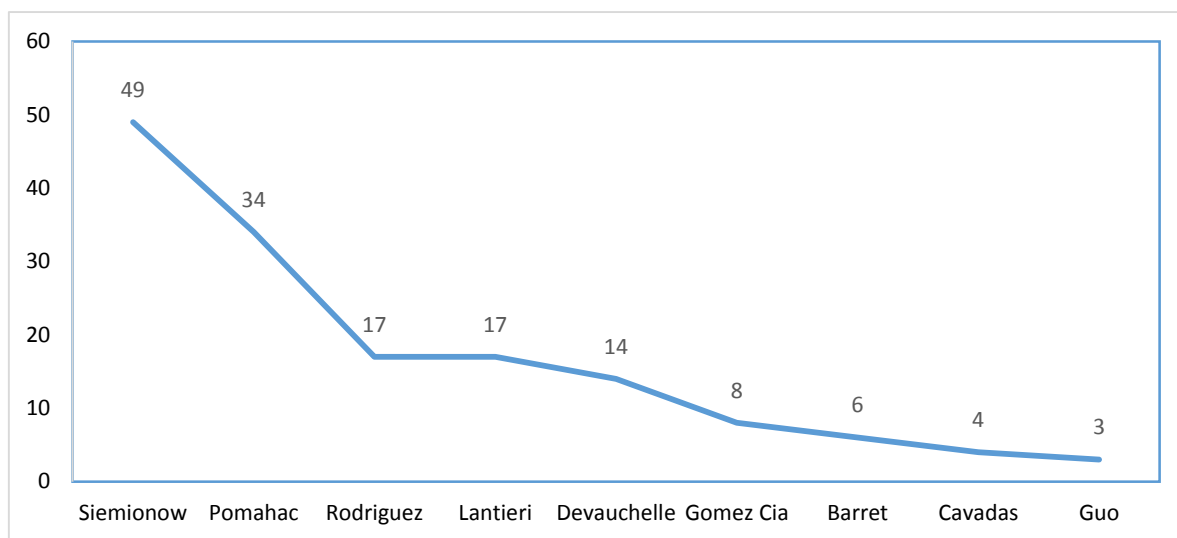
**Fig. 96.** Vista a los 36 meses.



### 3. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

#### 3.1. Análisis bibliométrico de los artículos.

Del análisis realizado en los 192 artículos recogidos, se desprende que 156 fueron publicados por los equipos que han realizado un trasplante clínico en el mundo, siendo la autora más prolifera en este campo la Dra. María Siemionow. Entre los autores españoles, el autor más fecundo es el Dr. Gómez Cía, de Sevilla (Figura 98).



**Fig. 98.** Número de publicaciones de los principales grupos de TF.

Conviene destacar que las publicaciones clave de los primeros grupos de trasplante han aparecido en revistas de alto/muy alto impacto global o en su área de conocimiento (primer cuartil): The Lancet (n=14), The New England Journal of Medicine (n=5), The American Journal of Transplantation (n=10) y Plastic and Reconstructive surgery (n=22).

El primer artículo fue publicado en el 2002, en respuesta a la reunión de Cirujanos Plásticos en Boston, en Abril de dicho año. La producción científica se incrementó paulatina y dramáticamente a partir del año 2006 (Figura 99), cuando se empezaron a reportar los primeros casos clínicos. Las publicaciones que han aparecido desde el año 2006 han representado más del 95% de artículos publicados de este ámbito. Los artículos referentes a revisiones de casos clínicos de pacientes con TF corresponden a la mayoría de las publicaciones, seguidas de la publicación de estudios experimentales en cadáveres y animales.

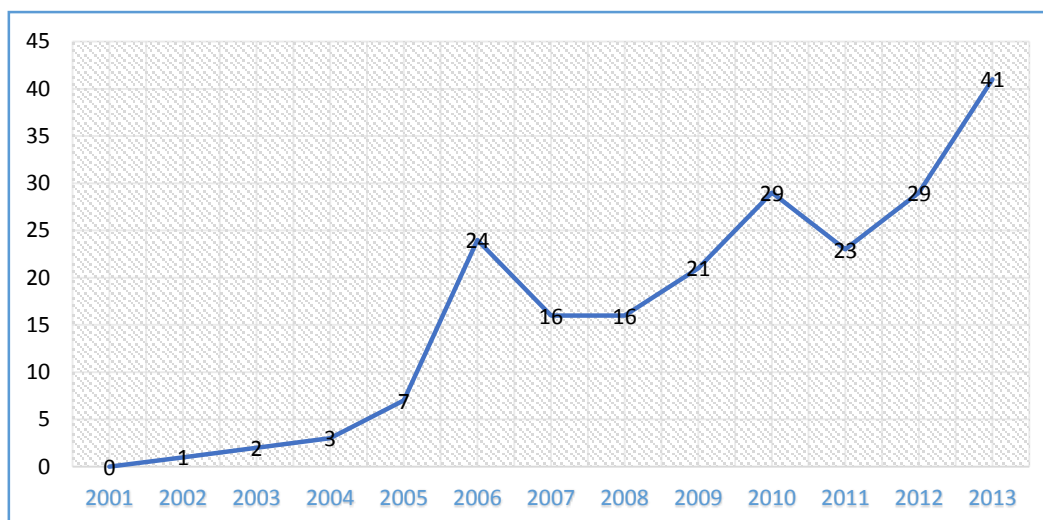


Fig. 99. Evolución del número de artículos por año.

### 3.2. Características principales de los casos clínicos de TF.

En el periodo de tiempo estudiado se han reportado datos clínicos sobre 28 pacientes con TF. En total han participado equipos de trasplantes pertenecientes a 7 países del mundo (Figura 100).

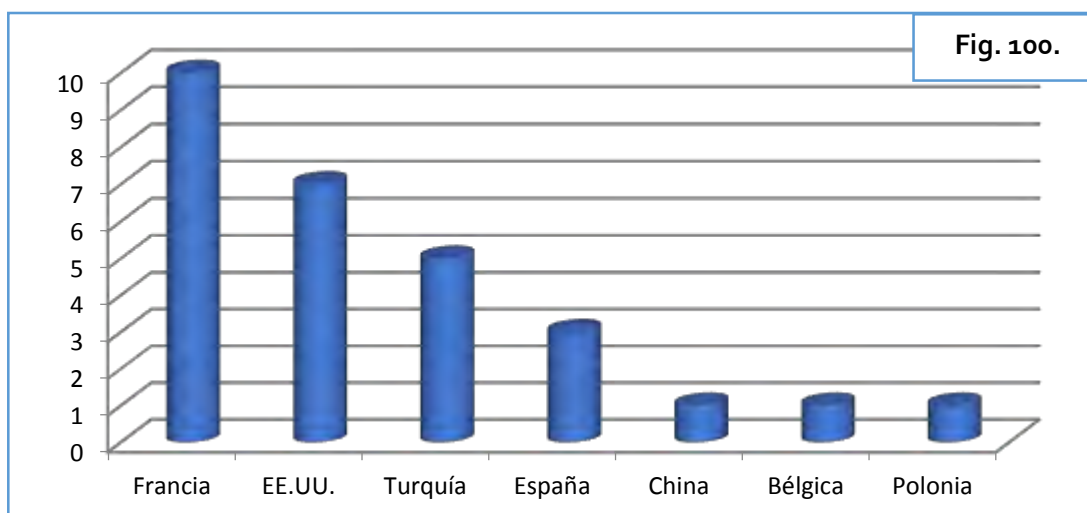
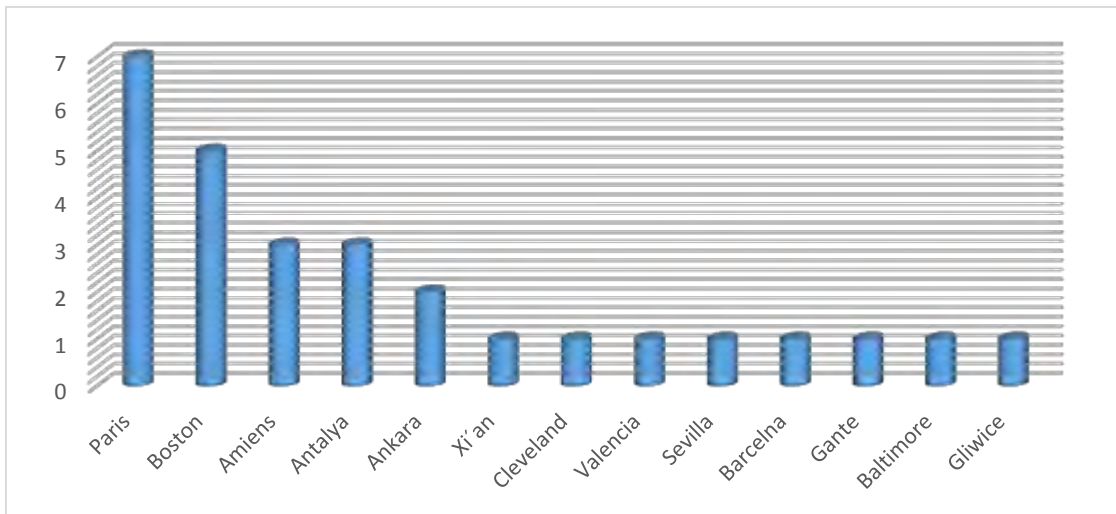


Fig. 100.

En base al número de casos, los equipos con más experiencia se encuentran en el Hospital Henri Mondor de la Universidad de Créteil, Francia (Lantieri y colaboradores) -7 casos- y en el Hospital Brigham and Women's de Boston, USA (Pomahac y colaboradores)-5 casos- (Figura 101, Tabla 17).

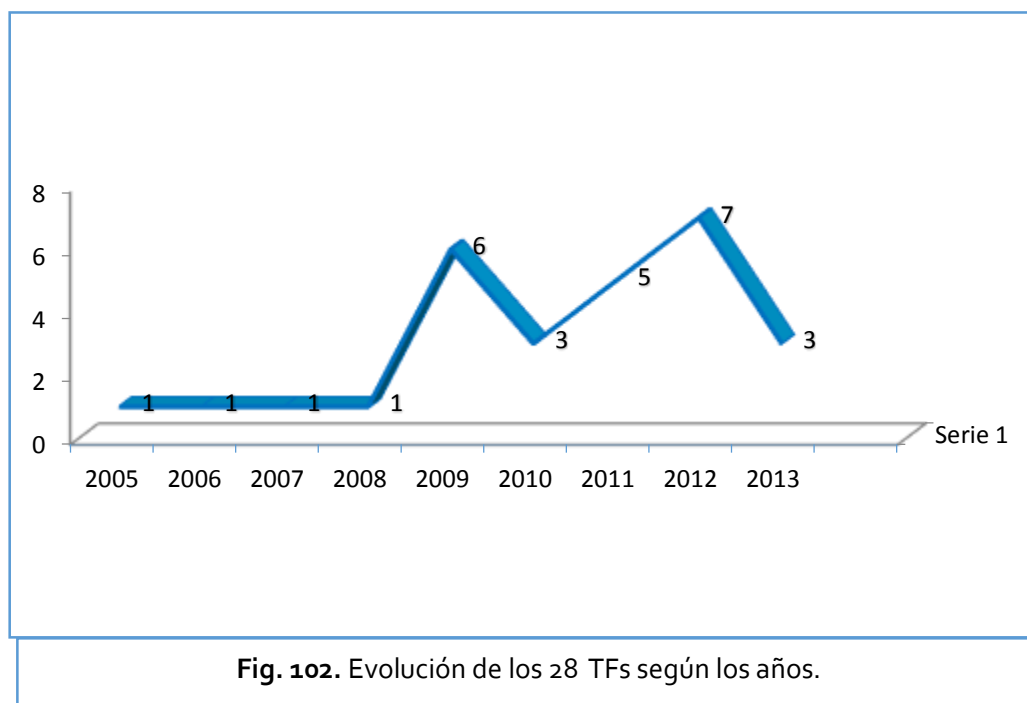


**Fig. 101.** Hospitales del mundo donde se han realizado los 28 TFs.

- Lantieri, Paris, Francia ( n = 7 )
- Pomahac, Boston, MA, USA ( n = 5 )
- Devauchelle-Dubernard, Amiens, Francia ( n = 3 )
- Ozkan, Antalya, Turquía ( n = 3 )
- Guo, Xi'an, China/ Siemionow, Cleveland, OH, USA / Cavadas, Valencia, España / Gomez-Cia, Sevilla, España / Barret, Barcelona, España / Blondeel, Gante, Bélgica / Nasir, Ankara, Turquía / Ozmen, Ankara, Turquía / Rodríguez, Baltimore, MD, USA / Maciejewski, Gliwice, Polonia ( n = 1 )

**Tabla 17.** Coordinadores de los equipos de TF.

Desde los primeros trasplantes pioneros, realizados entre 2005 y 2008 (n=4), la mayoría de los casos se han intervenido en el periodo comprendido entre 2009 y 2013 (n=24) (Figura 102).



Del análisis de los 28 pacientes recogidos en el presente estudio se desprende que la edad media de los receptores fue del  $34,6 \pm 10,0$  años, con un rango de edad desde 19 hasta 59 años. La edad media de los donantes fue de  $40,6 \pm 13,0$  años (19 a 65 años). La disparidad de edad entre donantes y receptores varió de 1 año a 36 años. 8 receptores tenían una diferencia de más de 10 años que su correspondiente donante. La proporción hombre-mujer fue 22:6.

La tasa de supervivencia global tras el alotrasplante facial es actualmente del 89,5 % (25/28)<sup>101</sup>. El paciente intervenido en China falleció 27 meses después de la cirugía debido a la falta de cumplimiento del tratamiento inmunosupresor<sup>102</sup>. El segundo caso de muerte ocurrió en el tercer receptor de TF del grupo de París, a causa al prolongado paro cardíaco anóxico y shock séptico secundario a las infecciones resistentes a múltiples fármacos y la consiguiente necrosis del injerto<sup>103</sup>. Un tercer paciente, trasplantado en Valencia falleció a consecuencia de un tumor agresivo en la base de la lengua, al parecer en relación con su enfermedad oncológica previa<sup>104</sup>.

Las opciones de reconstrucción se han dividido en 2 grandes categorías según el tipo de defecto: TF parcial (incluyendo al menos un tercio de la cara) y

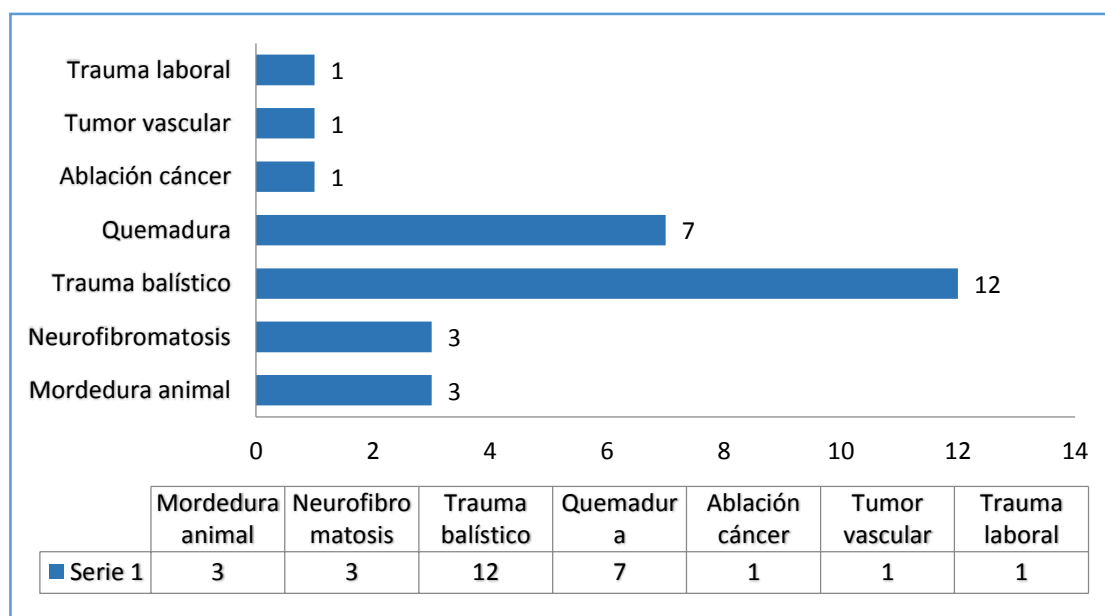


TF completo. Hasta la fecha, un total de 14 equipos quirúrgicos diferentes extrajeron un total de 17 aloinjertos faciales parciales y 11 completos. A destacar, que desde que se realizó en marzo de 2010 el primer trasplante total de cara, se han hecho 11 TF completos frente a 5 TF parciales.

Los aloinjertos han variado según los componentes y cantidad de tejidos anatómicos faciales, pero todos se han injertado con éxito y se han mantenido viables después de la cirugía, sin complicaciones quirúrgicas relevantes en el postoperatorio. Por lo que se ha publicado, al menos 19 de los ATC incluyeron hueso. Se incluyeron en el trasplante facial otros tejidos como el cartílago septal y las glándulas parótidas o lagrimales al menos 12 casos.

Hasta el momento, no se ha informado de ningún caso de pérdida del injerto, rechazo hiperagudo o crónico, o enfermedad injerto contra huésped. Con excepción de un caso, todos los pacientes que se sometieron a cirugía de trasplante facial, volvieron a la vida normal <sup>93,105</sup>.

Las principales indicaciones etiológicas han sido: secuelas por heridas por arma de fuego (12 pacientes), secuelas de quemaduras (7 pacientes), heridas por ataques de animales (3 pacientes), neurofibromatosis tipo I (3 pacientes) y secuelas por cáncer, tumor vascular y trauma laboral (1 paciente) (Tabla 18).



**Tabla 18.** Etiología de los 28 trasplantes faciales.

Todos los pacientes trasplantados se habían sometido con anterioridad a múltiples intervenciones convencionales de cirugía reconstructiva que habían fracasado <sup>60,81,86</sup>, excepto el caso trasplantado en Polonia, único paciente que recibió un TF sólo tres semanas después de sufrir un grave traumatismo facial con una máquina industrial. La indicación preferente de TF se basó en que su condición médica se deterioró tan rápidamente que precisó un trasplante de cara de forma aguda.

En las siguientes Tablas se resumen las principales características de los pacientes según indicaciones, tipos de defecto, reconstrucción, tipos de aloinjerto y principales componentes anatómicos (Tablas 19-24)

Tabla 19. Características de los 28 casos.

Paciente	Equipo	Lugar	Fecha	Receptor (edad / sexo)	Indicación
1	Devauchelle y Dubernard	Francia, Amiens	Nov., 2005	38 / Mujer	Trauma / Mordedura perro
2	Guo	China, Xian	Abril, 2006	30 / Hombre	Trauma / Ataque oso
3	Lantieri	Francia, Créteil	Enero, 2007	29 / Hombre	Congénita / Neurofibromas plexiformes bilaterales
4	Siemionow	EE.UU., Cleveland	Dic., 2008	45 / Mujer	Trauma / Explosión arma
5	Lantieri	Francia, Créteil	Marzo, 2009	27 / Hombre	Trauma / Explosión arma
6	Lantieri	Francia, Créteil	Abril, 2009	37 / Hombre	Quemadura
7	Pohamac	EE.UU., Boston	Abril, 2009	59 / Hombre	Trauma / Lesión eléctrica
8	Lantieri	Francia, Créteil	Agosto, 2009	33 / Hombre	Trauma / Explosión arma
9	Cavadas	España, Valencia	Agosto, 2009	42 / Hombre	Extirpación cáncer
10	Devauchelle y Dubernard	Francia, Amiens	Nov., 2009	27 / Hombre	Quemadura
11	Gomez-Cia	España, Sevilla	Enero, 2010	35 / Hombre	Congénita / Neurofibromas plexiformes bilaterales
12	Barret	España, Barcelona	Abril, 2010	31 / Hombre	Trauma / Explosión arma
13	Lantieri	Francia, Créteil	Julio, 2010	35 / Hombre	Congénita / Neurofibromas plexiformes bilaterales
14	Pohamac	EE.UU., Boston	Marzo, 2011	35 / Hombre	Quemadura eléctrica
15	Lantieri	Francia, Créteil	Abril, 2011	45 / Hombre	Trauma / Explosión arma
16	Lantieri	Francia, Créteil	Abril, 2011	41 / Hombre	Trauma / Explosión arma
17	Pohamac	EE.UU., Boston	Abril, 2011	30 / Hombre	Quemadura eléctrica
18	Pohamac	EE.UU., Boston	Mayo, 2011	55 / Mujer	Trauma / Ataque mono
19	Blondeel	Bélgica, Ghent	Enero, 2012	/ Hombre	Accidente industrial
20	Ozkan	Turquía, Antalya	Enero, 2012	45 / Hombre	Quemadura
21	Nasir	Turquía, Ankara	Febr., 2012	25 / Hombre	Quemadura
22	Ozmen	Turquía, Ankara	Marzo, 2012	20 / Mujer	Trauma / Explosión arma
23	Rodriguez	EE.UU., Baltimore	Marzo, 2012	37 / Hombre	Trauma / Explosión arma
24	Ozkan	Turquía, Antalya	Mayo, 2012	34 / Hombre	Quemadura
25	Devauchelle y Dubernard	Francia, Amiens	Sept., 2012	Mujer	Tumor vascular
26	Pohamac	EE.UU., Boston	Febr., 2013	44 / M	Quemadura química
27	Maciejewski	Polonia, Gliwice	Mayo, 2013	33 / Hombre	Trauma laboral cerrado
28	Ozkan	Turquía, Antalya	Julio, 2013	27 / Hombre	Trauma / Explosión arma

**Tabla 20.** Tipos de defecto y reconstrucción en los 28 casos.

<b>Paciente</b>	<b>Equipo</b>	<b>Localización del defecto</b>	<b>Tipo de reconstrucción</b>	<b>Duración cirugía (h)</b>	<b>Seguimiento (años)</b>
1	Devauchelle Dubernard	Labios, nariz	TF parcial miocutáneo	15	7,8
2	Guo	1/3 medio hemifacial, nariz.	TF parcial osteo-miocutáneo	13	7,4
3	Lantieri	2/3 inferiores faciales.	TF parcial miocutáneo	11	6,8
4	Siemionow	1/3 medio facial, nariz, hueso.	TF casi-total osteomiocutáneo	22	4,8
5	Lantieri	2/3 inferiores faciales, hueso.	TF parcial osteomiocutáneo	19	4,6
6	Lantieri	2/3 superiores faciales, scalp.	TF parcial miocutáneo / Trasplante bilateral de manos	13	4,5
7	Pohamac	2/3 inferiores faciales, nariz, hueso.	TF parcial osteomiocutáneo	17	4,5
8	Lantieri	2/3 inferiores faciales, hueso.	TF parcial osteomiocutáneo	16	4,2
9	Cavadas	1/3 inferior facial, lengua, hueso.	TF parcial osteomiocutáneo	15	4,2
10	Devauchelle Dubernard	2/3 inferiores faciales.	TF parcial osteomiocutáneo	19	3,9
11	Gomez-Cia	2/3 inferiores faciales.	TF parcial miocutáneo	22	3,8
12	Barret	Cara completa, hueso.	TF completo osteomiocutáneo	-	3,5
13	Lantieri	Cara completa.	TF completo miocutáneo	14	3,3
14	Pohamac	Cara completa.	TF completo miocutáneo	17	2,5
15	Lantieri	2/3 inferiores faciales, nariz, hueso.	TF parcial osteomiocutáneo	-	2,4
16	Lantieri	2/3 inferiores faciales, nariz, hueso.	TF parcial osteomiocutáneo	-	2,4
17	Pohamac	Cara completa.	TF completo miocutáneo	14	2,4
18	Pohamac	Cara completa, hueso.	TF completo miocutáneo / Trasplante bilateral de manos	19	2,3
19	Blondeel	Bélgica, Ghent.	TF parcial osteomio-cutáneo	20	1,7
20	Ozkan	Turquía, Antalya.	TF completo miocutáneo	9	1,7
21	Nasir	Turquía, Ankara.	TF completo miocutáneo	-	1,6
22	Ozmen	Turquía, Ankara.	TF parcial osteomiocutáneo	-	1,5
23	Rodriguez	EE.UU., Baltimore.	TF completo osteomiocutáneo	36	1,5
24	Ozkan	Turquía, Antalya.	TF completo miocutáneo	-	1,3
25	Devauchelle Dubernard	Francia, Amiens.	TF parcial osteomiocutáneo	-	-
26	Pohamac	EE.UU., Boston.	TF completo osteomiocutáneo	15	0,6
27	Maciejewski	Polonia, Gliwice.	TF parcial miocutáneo	27	0,3
28	Ozkan	Turquía, Antalya.	TF completo miocutáneo	-	0,5

**Tabla 21.** Tipo de aloinjerto y sus principales componentes en los 28 casos.

Paciente	Tipo de aloinjerto	Extensión del defecto	Componentes anatómicos del aloinjerto
1	Parcial	Mejilla, nariz, labios, mentón	TEJIDOS MIOCUTÁNEOS Y BUCALES: Mejilla parcial, nariz parcial, labio superior e inferior, mentón y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Ninguno. OTROS COMPONENTES: Ninguno.
2	Parcial	Mejilla, nariz, labio superior, maxilar, pared orbitaria, malar	TEJIDOS MIOCUTÁNEOS Y BUCALES: Mejilla parcial, nariz total, labio superior y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Reborde infraorbitario, maxilar superior, nasal y malar. OTROS COMPONENTES: Glándula parótida, cartílago septal.
3	Parcial	Frente, cejas, párpados, nariz, labios, mejillas	TEJIDOS MIOCUTÁNEOS Y BUCALES: Mejillas, nariz total, labio superior e inferior, mentón y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Ninguno. OTROS COMPONENTES: Glándulas parótidas, cartílago septal.
4	Parcial	Párpados inferiores, nariz, labio superior, suelo de la órbita, hueso cigomático, maxilar	TEJIDOS MIOCUTÁNEOS Y BUCALES: Mejillas, párpados inferiores, nariz total, labio superior y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Suelo orbitario, malar, nasal, maxilar con los dientes y paladar. OTROS COMPONENTES: Glándulas parótidas, cartílago septal.
5	Parcial	Nariz, labios, maxilar superior, maxilar inferior	TEJIDOS MIOCUTÁNEOS Y BUCALES: Mejillas, nariz total, labios superior e inferior, mentón y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Maxilar con los dientes y paladar. OTROS COMPONENTES: Glándulas parótidas, cartílago septal.
6	Parcial	Fente, nariz, párpados, orejas, mejillas	TEJIDOS MIOCUTÁNEOS Y BUCALES: Frente, cuero cabelludo y orejas, mejillas, párpados inferiores y superiores, nariz total y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Ninguno. OTROS COMPONENTES: Glándulas parótidas, cartílagos del tabique y oído.
7	Parcial	Párpados inferiores, mejillas, nariz, labios, maxilar, malar	TEJIDOS MIOCUTÁNEOS Y BUCALES: Mejillas, nariz total, labio superior y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Maxilar bilateral con los dientes y paladar. OTROS TEJIDOS: Conductos de las glándulas parótidas, cartílago septal.
8	Parcial	Mejillas, nariz, labios, maxilar superior, maxilar inferior	TEJIDOS MIOCUTÁNEOS Y BUCALES: Mejillas, nariz, labio superior e inferior, mentón y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Maxilar y mandíbula con los dientes. OTROS COMPONENTES: Ninguno.
9	Parcial	Labio inferior, lengua, suelo de la boca, mandíbula	TEJIDOS MIOCUTÁNEOS Y BUCALES: Cuello parcial, mejillas, labio inferior y mentón, lengua y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Mandíbula con los dientes. OTROS COMPONENTES: Ninguno.
10	Parcial	Nariz, labios, mandíbula	TEJIDOS MIOCUTÁNEOS Y BUCALES: Nariz, labio superior e inferior, mentón y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Mandíbula con los dientes. OTROS COMPONENTES: Ninguno.
11	Parcial	Mejillas, labios, mentón, mandíbula	TEJIDOS MIOCUTÁNEOS Y BUCALES: Mejillas, nariz parcial, labio superior e inferior, mentón y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Segmento mentoniano. OTROS COMPONENTES: Glándulas parótidas.
12	Completo	Párpados, nariz, labios, hueso cigomático, maxilar y mandíbula.	TEJIDOS MIOCUTÁNEOS Y BUCALES: Frente, mejillas, párpados inferior y superior, nariz total, labios superior e inferior, mentón y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Suelo orbitario, malar, nasal, maxilar con dientes, paladar y mandíbula. OTROS COMPONENTES: Glándulas parótidas, cartílago septal.

13	Completo	Párpados, orejas, nariz, labios, mucosa oral	TEJIDOS MIOECUTÁNEOS Y BUCALES: Frente, mejillas, párpados inferior y superior con las glándulas, nariz total, labio superior e inferior, mentón y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Ninguno. OTROS COMPONENTES: Glándulas parótidas, cartílago septal, glándulas lagrimales y conducto lagrimal.
14	Completo	Frente, párpados, ojo izquierdo, nariz, mejillas, labios	TEJIDOS MIOECUTÁNEOS Y BUCALES: Frente, mejillas, párpados inferior y superior, nariz total, labio superior e inferior y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Ninguno. OTROS COMPONENTES: Glándula parótida unilateral, cartílago septal.
15	Parcial	Nariz, mandíbula, maxilar	TEJIDOS MIOECUTÁNEOS Y BUCALES: Mejillas, nariz, labio superior e inferior, mentón y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Maxilar y mandíbula con los dientes. OTROS COMPONENTES: Ninguno.
16	Parcial	Nariz, mandíbula, maxilar	TEJIDOS MIOECUTÁNEOS Y BUCALES: Mejillas, nariz, labio superior e inferior, mentón y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Maxilar y mandíbula con los dientes. OTROS COMPONENTES: Ninguno.
17	Completo	Frente, párpados, nariz, mejillas, labios	TEJIDOS MIOECUTÁNEOS Y BUCALES: Frente, mejillas, párpados inferior y superior, nariz total, labio superior e inferior y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Ninguno. OTROS COMPONENTES: Cartílago septal.
18	Completo	Frente, párpados, ojos, nariz, labios, maxilar superior, maxilar inferior	TEJIDOS MIOECUTÁNEOS Y BUCALES: Frente, mejillas, párpados inferior y superior, nariz total, labio superior e inferior y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Maxilar con los dientes y paladar. OTROS COMPONENTES: Ninguno.
19	Parcial	Nariz, labios, maxilar, mandíbula	TEJIDOS MIOECUTÁNEOS Y BUCALES: Mejillas, nariz total, labios superior e inferior, mentón y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Maxilar con los dientes y paladar. OTROS COMPONENTES: Glándulas parótidas, cartílago septal.
20	Completo	Frente, párpados, ojo, nariz, mejillas, labios	--
21	Completo	Frente, párpados, ojo, nariz, mejillas, labios.	--
22	Parcial	Nariz, labio superior, mentón, maxilar.	--
23	Completo	Frente, párpados, nariz, mejillas, labios, malar, mandíbula maxilar.	TEJIDOS MIOECUTÁNEOS Y BUCALES: Frente, mejillas, párpados inferior y superior, nariz total, labios superior e inferior, mentón y mucosa parcial. TEJIDOS ÓSEOS: Suelo orbitario, malar, nasal, maxilar con dientes, paladar y mandíbula. OTROS COMPONENTES: Glándulas parótidas, cartílago septal.
24	Completo	--	--
25	Parcial	Nariz, labios, mandíbula.	--
26	Completo	Nariz, labios, párpados, frente, mejillas, orejas, ojos.	--
27	Parcial	Nariz, labios, párpados, mejillas.	--
28	Completo	Frente, párpados, ojo izquierdo, nariz, maxilar y mandíbula.	--

Con respecto a los tejidos trasplantados, el componente miocutáneo de los ATCs contenía en su mayoría mucosa, nariz, mejillas y labios (área perioral) (Tabla 22). El componente óseo más frecuentemente trasplantado es el maxilar superior. En cuanto a las consideraciones microquirúrgicas de los casos publicados, la mayoría de las anastomosis arteriales se hicieron a la arteria carótida, y las venosas, a la vena yugular externa (Tabla 23). La recuperación sensorial y motora se ha constatado a los 4 y 8 meses respectivamente (Tabla 24).

**Tabla 22.** Tejidos trasplantados (en 25 casos reportados hasta la fecha)

<b>Miocutáneo</b>		<b>Óseo</b>		<b>Otros</b>	
<b>n</b>		<b>n</b>		<b>n</b>	
Mucosa	24	Maxilar superior	8	Glándula parótida	10
Nariz	24	Maxilar inferior	2	Cartílago septal	9
Mejillas	23	Hueso Nasal	3		
Labio superior	23	Hueso cigomático	2		
Labio inferior	19	Suelo de la órbita	2		
Mentón	16				
Párpado inferior	11				
Párpado superior	10				
Frente	10				

**Tabla 23.** Consideraciones microquirúrgicas de los casos publicados (en 16 casos).

<b>Anastomosis arterial</b>		<b>Anastomosis venosa</b>		<b>Reparación de nervios sensoriales</b>		<b>Reparación de nervios motores</b>	
<b>n</b>		<b>n</b>		<b>n</b>		<b>n</b>	
Arteria carótida externa	1	Vena yugular externa	6	Nervio infraorbitario	10	Nervio facial	14
Arteria facial	1	Vena facial	4	Nervio mentoniano	8	Nervio hipogloso	1
Arteria maxilar externa	6	Vena yugular interna	4	Nervio supraorbitario	5	Rama marginal mandibular	1
A. carótida común a carótida externa	1	Tronco tirolingual	3	Ninguno	4		
		Vena retromandibular	2				
		Vena facial anterior					

**Tabla 24.** Recuperación sensorial y motora (en 12 casos reportados hasta la fecha)

<b>Sensibilidad</b> (meses después del trasplante)			<b>Recuperación motora</b> (meses después del trasplante)	
Reparación nerviosa	Tacto	Temperatura	Reparación nerviosa	Recuperación motora
SI	4,1	4,5	SI	7,8
NO	7,3	12,5	NO	-

### 3.3. Detalles de los casos clínicos de TF.

En el período de 8 años, comprendido entre Noviembre del 2005 y Noviembre del 2013, se han realizado un total de 28 alotrasplantes de tejidos compuestos de cara. Sólo existen publicaciones que ofrezcan detalles de los procedimientos en 18 de ellos.

#### PRIMER TRASPLANTE

La receptora del primer trasplante de cara fue una mujer de 38 años de edad, Isabelle Dinoire, que sufrió una mordedura facial severa por su perro el 28 de mayo del 2005<sup>58</sup>. Le amputó completamente la parte distal de su nariz, la columela, ambas fosas nasales, parte anterior del septo nasal, ambos labios, el mentón completo, y partes adyacentes de ambas mejillas. La lesión implicaba todos los tejidos blandos de la cara, hasta el esqueleto y los dientes, siendo de mayor extensión en la región bucal derecha y en la región del cigomático. El injerto de cara fue realizado el 27 de Noviembre del año 2005, en el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Norte en Amiens, Francia, por el Prof. Devauchelle (Figura 103)<sup>60</sup>.

La supervivencia del aloinjerto a los 8 años es completa, y las publicaciones iniciales y a medio plazo han objetivado un resultado excelente. La paciente presenta una recuperación estética y funcional óptima<sup>84</sup>.



**Fig. 103.** A) Paciente del primer trasplante después de la lesión, junio del 2005. B) Paciente cuatro meses después de la operación.





**Fig. 103.** Fotografías de Isabelle Dinoire en diferentes momentos evolutivos tras el TF.

## SEGUNDO TRASPLANTE

El receptor del segundo trasplante fue un cazador de 30 años, Li Guo Xing, nativo de un pueblo de Yunnan, en China. En Octubre del año 2004, fue atacado por un oso, presentando graves lesiones en la cara. La lesión implicaba una afectación extensa de la piel y partes blandas en la región bucal derecha, pérdida de labio superior, de la nariz, de la pared frontal del seno maxilar derecho, y de la pared lateral y suelo de la órbita derecha, del hueso cigomático derecho y de una gran porción de la glándula parótida derecha, junto con cicatrices severas muy contracturadas, de intervenciones previas, que producían deformidades.

El 11 de Marzo del 2006 el paciente consultó en búsqueda de un tratamiento resolutorio para su defecto. Para este paciente, el procedimiento usual reconstructivo, con injertos libres de piel, aplicación de injertos locales, tejido prefabricado, expansión de tejido y transferencia de tejido libre, cubrirían solo la herida. Sin el armazón óseo, la reconstrucción de la nariz y del labio superior no

hubiese sido posible. Por lo tanto el alotrasplante constituyó la primera opción terapéutica para reconstruir la cara del paciente y se llevó a cabo el día 13 de abril del 2006, en el Hospital Militar Xijing de Xian, China (Figura 104)<sup>62</sup>.



Fig. 104

### TERCER TRASPLANTE

El paciente del tercer trasplante de cara, fue un hombre de 29 años franco-caribeño, Pascal Coler, que padecía neurofibromatosis plexiforme masiva, una enfermedad degenerativa que le desfiguró totalmente los rasgos faciales. Presentaba infiltración tumoral difusa y desfiguración de los dos tercios inferiores de la cara. Sufrió parálisis facial completa de la hemicara derecha y parálisis facial parcial izquierda, probablemente debido a infiltración masiva de la parte distal del nervio facial. Con el trasplante se buscaba restaurar la apariencia cutánea y la función de la cara, incluyendo en particular el control del músculo orbicular del ojo y la función del músculo orbicularis oris. El trasplante de cara se realizó el 21 de Enero del año 2007, en el Hospital Henri Mondor de Créteil (cerca de París), a cargo del equipo del cirujano Laurent Lantiéri (Figura 105)<sup>63</sup>.



**Fig. 105.** Paciente del tercer trasplante. A) Neurofibroma plexiforme masivo antes del trasplante. B) Paciente un año después del trasplante.



**Fig. 106.** Diagrama del trasplante del tercer paciente, mostrando los márgenes de la resección y el lugar de la anastomosis.

## CUARTO TRASPLANTE

La paciente del cuarto trasplante de cara fue una mujer de 45 años, Connie Culp, a quien en Septiembre del año 2004, un disparo dado por su marido le generó un trauma facial severo. Las deformidades faciales incluyeron: ausencia de la nariz, del revestimiento de la misma y del hueso subyacente; restos del labio superior; pérdida de la función de los músculos orbicular de los labios y del orbicular de los párpados, cicatrices distorsionadas en el párpado inferior con ectropion, enucleación del ojo derecho, que previamente había sido sustituido por una prótesis, y déficit del nervio facial. Como consecuencia del trauma, la paciente no podía beber de una taza, y presentaba defecto en la fonación. La destrucción de las fosas nasales le privó del sentido del olfato. No podía comer alimentos sólidos, y recibía la mayor parte de su nutrición vía percutánea por una sonda epigástrica. Dos meses después del traumatismo fue remitida a la Clínica de Cleveland, Ohio (E.E.U.U), para la reconstrucción convencional de su grave desfiguración facial. En un esfuerzo por reconstruir el defecto facial, recibió 23 operaciones reconstructivas autólogas. Desafortunadamente, estas operaciones fallaron para reparar tanto las estructuras desfiguradas, como su función. Alrededor de 4 años luego del trauma (Agosto del año 2004), se le planteó la alternativa terapéutica de la realización de un alotrasplante de tejido compuesto para la reconstrucción de su cara, pudiendo recuperar potencialmente algunas o todas las funciones faciales perdidas en el trauma. Dicho trasplante se le realizó el 10 de Diciembre del año 2008 <sup>64</sup>.





**Fig. 108.** Cuarto trasplante facial. Reconstrucción tridimensional, reemplazando el 80 % de la cara traumatizada de la paciente con aloinjerto compuesto de un donante de muerte cerebral. Este injerto facial incluyó alrededor de 535 cm<sup>2</sup> de piel facial, unidades funcionales de toda la nariz con cartílago nasal y esqueleto óseo, párpado inferior y labio superior, músculos, y hueso (suelo de la órbita, malar, maxilar con dientes, paladar duro), parótidas, nervios, arterias y venas.

## QUINTO TRASPLANTE

Se sabe que el quinto trasplante se realizó el 27 de Marzo del año 2009, en Creteil, Francia, a un hombre español de 28 años, que había sido desfigurado por un disparo de fusil. Fue intervenido en el Hospital de Henri-Mondor de Créteil, por el equipo de Laurent Lantiéri (actualmente, Jean Paul Meningaud). El trasplante contenía elementos osteomiocutáneos, e incluía la premaxila (osteotomía maxilar anterior), mentón, nariz (cartilago y tejidos blandos), la piel de los dos tercios inferiores de la cara, labios, mejillas, glándulas parótidas bilaterales, conductos parotídeos y la mucosa intraoral.

La inervación estaba a cargo del nervio facial, y el nervio trigémino (ramas V2 y V3), y la irrigación estaba facilitada por las arterias carótidas externas y la vena facial, bilateralmente. La duración de la intervención fue de 15 horas, y el paciente continua vivo<sup>9</sup>.



**Fig. 109.** Paciente del quinto trasplante.

## SEXTO TRASPLANTE

El sexto trasplante se realizó el 5 de Abril del 2009, en Francia. El paciente fue un hombre de 30 años, con graves quemaduras tras haber sufrido un accidente en el 2004. Se sometió en el hospital Henri-Mondor al **primer trasplante simultáneo de cara y de manos del mundo**. Se le trasplantaron los dos tercios superiores de la cara incluyendo la nariz, piel, tejidos blandos, cuero cabelludo, orejas, mejillas, labios, glándulas parótidas bilaterales, frente y los párpados superiores e inferiores, así como las manos y parte de los antebrazos. La inervación de la cara estaba a cargo del nervio facial y trigémino de manera bilateral, y la irrigación estaba dada por las carótidas externas y la vena facial. La intervención quirúrgica duró cerca de 30 horas<sup>78</sup>. Murió en junio del 2009, durante una intervención quirúrgica que se realizaba para eliminar una infección de su rostro.



**Fig. 110.** Paciente del sexto trasplante.  
Arriba izquierda: antes del trasplante.  
Arriba derecha: imagen del ATC. Abajo:  
después del trasplante.

## SÉPTIMO TRASPLANTE

El séptimo trasplante, se realizó cuatro días después del caso anterior, el 9 de Abril del 2009, en Boston, Massachusetts. Se trasplantó la mitad de la cara a un hombre de 59 años, James Maki, quien había sido gravemente herido en un extraño accidente al caer sobre un riel electrificado del metro en Boston, en el año 2005. A causa del accidente perdió la nariz, el labio superior, las mejillas, el paladar y varios músculos y nervios de la cara, por lo que se le realizó un trasplante facial con tejido osteomiocutáneo, que contenía dichos elementos. Fue operado en el Hospital de Brigham and Women's de Boston (EE UU), y el líder del equipo fue el Dr. Pohomac. La intervención quirúrgica duró 17 horas y el paciente continúa vivo (Figura 111)<sup>79</sup>.



Fig. 111.

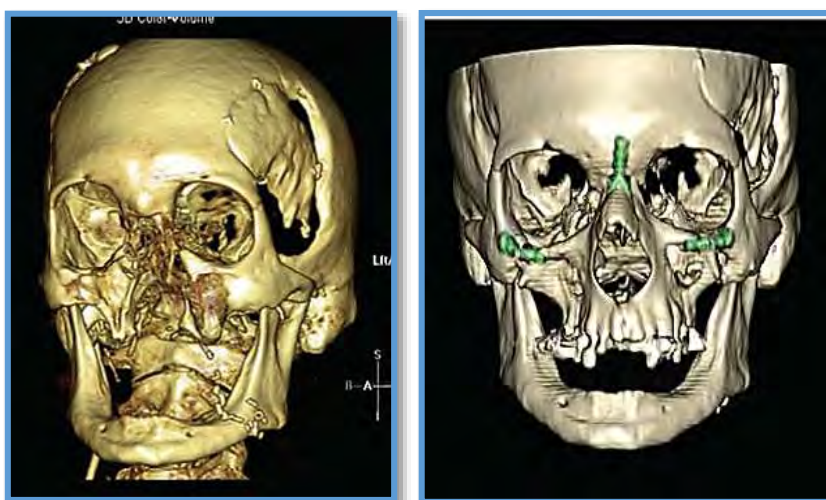


Fig. 112. Imágenes del TC en 3D del paciente del séptimo trasplante. Izquierda: antes del trasplante. Derecha: post-trasplante.



## OCTAVO TRASPLANTE

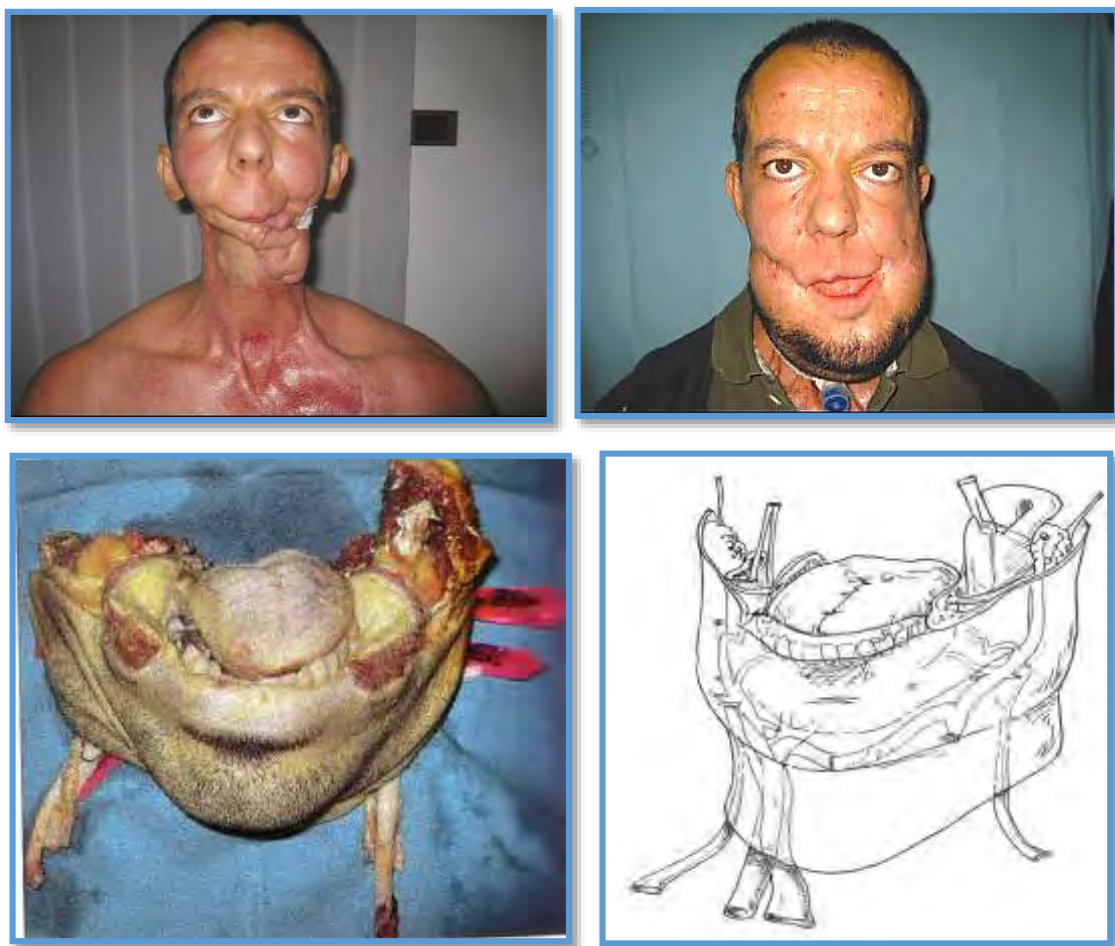
El cuarto trasplante de cara en Francia (octavo del mundo) se llevó a cabo en un hombre de 33 años. Fue operado por los Profesores Lantieri y Meningaud y realizaron un TF parcial osteomiocutáneo en un paciente cuya mandíbula había sido destrozada por un disparo. Recibió, tras cuatro años de espera, un trasplante que incluía el tercio inferior facial y la mandíbula.



**Fig. 113.** Paciente del noveno trasplante. Izquierda: Antes del trasplante. Centro: postoperatorio a corto plazo. Derecha: Resultado a largo plazo del trasplante.

## NOVENO TRASPLANTE

El noveno trasplante, se realizó en Valencia, España, el 18 de Agosto del 2009. El cirujano español Pedro Cavadas inició en el Hospital La Fe de Valencia el primer trasplante de cara de España, que concluyó tras una operación de quince horas y media con la participación de una treintena de profesionales. El donante tenía 35 años y había fallecido en un accidente de tráfico. El receptor fue un varón de 43 años que llevaba once años sin lengua ni mandíbula debido a una secuela grave por un cáncer. Este trasplante incluía, como primicia mundial, la lengua y la mandíbula. Se realizó un alotrasplante osteomiocutáneo del tercio inferior de la cara, incluyendo los labios y la mandíbula<sup>83</sup>.



**Fig. 114.** Arriba: antes y después del trasplante. Abajo: vista y diagrama representativo del ATC.

### DÉCIMO TRASPLANTE

El décimo trasplante, se realizó el 27 de noviembre de 2009, por los profesores Devauchelle y Dubernard, para reconstruir el tercio inferior facial en un hombre joven de 26 años que había perdido en 2008 la parte inferior de su rostro en una explosión accidental. El paciente presentaba unas graves secuelas desde el accidente, que le impedían hablar, comer, ni tener vida social. Dependía de una máscara y se alimentaba a través de una sonda.

Se realizó un trasplante facial (parcial osteomiocutáneo). El trasplante incluía labios, mejillas, mentón y mandíbula<sup>106</sup>. Resultó ser el segundo trasplante de cara realizado por el equipo del profesor Bernard Devauchelle.

### UNDÉCIMO TRASPLANTE

El décimo primer trasplante, se realizó el 26 de enero del 2010, en Sevilla, España, en El Hospital Universitario Virgen del Rocío, bajo la coordinación del Dr. Gómez Cía. El equipo multidisciplinar estuvo constituido por 5 cirujanos plásticos, 4 cirujanos maxilofaciales y un residente (Tomás Gómez-Cía, Domingo Sicilia Castro, Pedro Infante Cossío, Fernando J. Barrera Pulido, Purificación Gacto Sánchez, Araceli Lagares Borrego, Rocío Narros Giménez, Alberto García-Perla, José María Hernández Guisado y Juan David González Padilla)<sup>76,82</sup>.



Fig. 115.

El trasplante parcial osteomiocutáneo contenía la piel y el tejido subcutáneo de los dos tercios inferiores de la cara, junto con los labios, boca, mucosa oral, los músculos periorales, mejillas, glándulas parótidas, nervios faciales, mentonianos e infraorbitarios, arterias carótidas, venas yugulares y un segmento del mentón.



**Fig. 116.** Paciente del undécimo caso, tres meses tras el trasplante de cara.



**Fig. 117.** Parte del equipo quirúrgico del undécimo trasplante facial.

## DUODÉCIMO TRASPLANTE

El décimo segundo trasplante, se realizó el 29 de marzo del 2010, en el Hospital Vall D'Hebron, en Barcelona, por el equipo del Dr. Barret. El receptor es un chico joven que hace cinco años tuvo un accidente muy importante que provocó la destrucción de la cara. Además le impedía poder respirar porque no tenía nariz, no podía hablar porque no tenía mandíbula ni paladar y tenía una desfiguración importante de lo que quedaba en el rostro. Fue el **primer caso mundial en que se realizó un trasplante total** de cara<sup>72</sup>.



**Fig. 118.** Arriba: vista previa del paciente y del TC del 12º trasplante facial.  
Abajo: vista del trasplante total de cara y del TC postoperatorio.

## DÉCIMOTERCER TRASPLANTE

El décimotercer trasplante se hizo a un hombre de 35 años de edad, afecto de una neurofibromatosis. La operación fue el 27 de junio de 2010, realizada por el equipo del Profesor Laurent Lantieri (actualmente, Jean Paul Meningaud), en el hospital Henri-Mondor de Creteil (París). El nombre es Jerome, y estaba afecto de una neurofibromatosis. El aloinjerto incluyó los párpados y vías lagrimales, nariz y labios<sup>107</sup>.

### DÉCIMO CUARTO TRASPLANTE

Realizado en Marzo de 2011 por Pomahac y colaboradores en el hospital Brigham & Women's de Boston, Estados Unidos. Se convierte en el tercer trasplante facial total, en un paciente varón invidente, de 25 años afecto de secuelas de quemaduras eléctricas en el año 2008, que sufría una pérdida de todos los tejidos blandos faciales, labios, dientes y región temporoparietal izquierda<sup>80</sup>.



**Fig. 119.** Izquierda: vista previa del paciente. Centro: postoperatorio inmediato. Derecha: vista del trasplante total tras 6 meses.

### DÉCIMOQUINTO TRASPLANTE

Del trasplante número 15, poco se conoce, pues el paciente no ha dado consentimiento para mostrar su imagen a la ciencia. Se sabe que fue intervenido en el mes de abril de 2011 por el equipo del Prof. Lantieri en el Hospital Henri Mondor de Creteil. Se trata de un paciente varón de 45 años de edad afecto de secuelas por un arma de fuego. Se le realizó un trasplante parcial de los dos tercios inferiores de la cara incluyendo la nariz, el maxilar y la mandíbula. Se sabe que la evolución del paciente ha sido buena, y se encuentra vivo.

### DÉCIMOSEXTO TRASPLANTE

Este trasplante se realizó pocos días después del anterior trasplante en Abril de 2011, y al igual que aquél, poco se conoce, pues el paciente tampoco dió consentimiento para mostrar su imagen. Era un paciente varón de 41 años de edad con secuelas por heridas por un arma de fuego y fue operado por el equipo del Prof. Lantieri. Hasta el momento este grupo cuenta con la mayor serie a nivel mundial con 7 trasplantes. También se le planificó un trasplante parcial de los dos tercios inferiores de la cara incluyendo la nariz, el maxilar y la mandíbula. La evolución del paciente está siendo buena, y se encuentra vivo.

### DÉCIMOSÉPTIMO TRASPLANTE

En Abril de 2011, en Estados Unidos, el Dr. Pomahac y su equipo realizan el cuarto trasplante facial total. Se llevó a cabo en el Hospital Brigham & Women´s de Boston, en un paciente varón de 30 años, con secuelas de quemaduras eléctricas<sup>80</sup>, sufridas 10 años antes. El paciente presentaba pérdida cutánea de la región frontal y labio inferior con cicatrización patológica que impedía el cierre de los labios, limitando la expresión facial. Es importante reseñar que este trasplante se lleva a cabo bajo financiación de las fuerzas armadas de EE.UU.



**Fig. 120.** Izquierda: vista previa del paciente. Centro: postoperatorio inmediato y a corto plazo. Derecha: vista del trasplante total de cara a los 2 años de seguimiento.

## DÉCIMO OCTAVO TRASPLANTE

En Mayo de 2011 en Estados Unidos, Pomahac realiza en el hospital Brigham & Women's de Boston el décimosexto trasplante facial, y segundo trasplante facial total concomitante con ambas manos, en una mujer que fue atacada por un chimpancé (el primero se hizo en París). Esta paciente presentaba pérdida bilateral de las manos, ambos ojos, nariz, y de los tercios medio e inferior, con imposibilidad de respirar, hablar y cerrar la boca. La paciente fue intervenida sin complicaciones. Sin embargo al día 2º del postoperatorio, presentó una neumonía por aspiración, que cursó con unos cambios isquémicos irreversibles en ambas manos, que terminaron con la amputación de éstas en el día 5º del postoperatorio pese al tratamiento médico y las medidas de rescate<sup>80</sup>.



**Fig. 121.** Izquierda: vista previa de la paciente con trasplante facial y bilateral de manos. Centro: postoperatorio inmediato. Derecha: vista del trasplante total de cara a los 2 años de seguimiento.



## DÉCIMO NOVENO TRASPLANTE

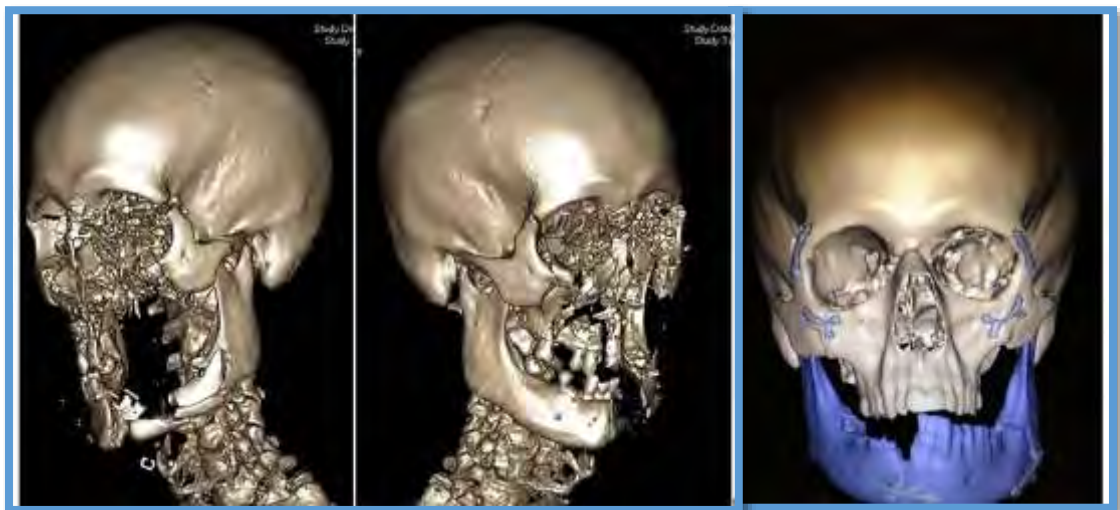
El equipo de Blondeel y colaboradores, en Gante, hicieron el primer trasplante facial en Bélgica en Enero de 2012. El receptor, un hombre de 56 años de edad, tenía su rostro gravemente desfigurado debido a una lesión de etiología balística.



Se realizó un trasplante parcial de la totalidad de los dos tercios inferiores. El curso postoperatorio cursó sin complicaciones y la supervivencia del injerto fue completa. Doce meses después del trasplante, de la articulación del habla es normal<sup>100,108</sup>.



**Fig. 122.** Izquierda: vista previa del paciente. Derecha: vista al año de seguimiento.



**Fig. 123.** Izquierda y centro: TC en 3D previo. Derecha: TC en 3D del trasplante en el postoperatorio.

### VIGÉSIMO TRASPLANTE

En Enero de 2012 en Turquía, el Dr. Ömer Özkan del Hospital Universitario de Akdeniz (Antalya), realizó el vigésimo trasplante facial y el primero en Turquía, **en un hombre de 45 años de nombre Uğur Acar, con secuelas de quemaduras faciales sufridas en la infancia**<sup>109</sup>. El donante, de 19 años de edad donó la cara, 2 brazos y 1 pierna.



**Fig. 124.** Izquierda: vista previa del primer trasplante facial en Turquía. Centro y derecha: imagen del paciente en el postoperatorio.

### VIGÉSIMO PRIMER TRASPLANTE

En Febrero de 2012 se realizó el segundo trasplante facial total en Turquía por el Dr. Serdar Nasir, en el hospital Universitario de Hacettepe en Ankara. El paciente presentaba secuelas de quemaduras en la cara y parálisis facial. El receptor se llama Cengiz Gür, de 25 años de edad. El donante tenía 40 años de edad. Por el momento, no se disponen de imágenes científicas del paciente, puesto que este caso no ha sido todavía objeto de publicación. Tan solo se puede observar un video en la página web personal de Sedar Nasir<sup>110</sup>.

## VIGÉSIMO SEGUNDO TRASPLANTE

El tercer trasplante en Turquía se lleva a cabo en Marzo de 2012, en el hospital Universitario de Gazipor el Dr. Selahattin Özmen. La paciente era una mujer de 19 años de edad de nombre Hatice Nergiz<sup>111</sup>, que tenía una secuela de pérdida del tercio medio facial que incluía nariz, mentón, paladar y labio superior. La paciente tenía secuelas por recibir un disparo por un proyectil de arma de fuego en la cara 5 años antes. Este caso de TF ha causado controversia en la comunidad científica dada la corta edad de la paciente.



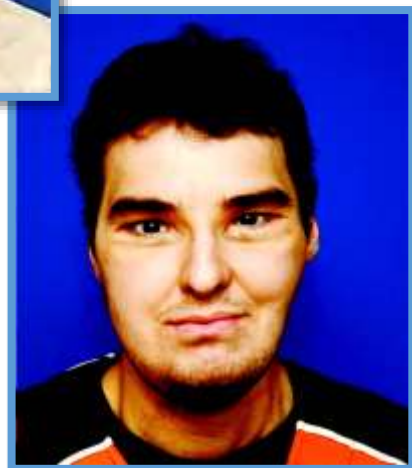
**Fig. 125.** Izquierda: vista previa del caso. Centro y derecha: imagen del paciente en el postoperatorio precoz

## VIGÉSIMO TERCER TRASPLANTE

En Marzo de 2012 en Estados Unidos, Eduardo Rodríguez y su equipo realizan en Baltimore, Maryland (EE.UU.) el séptimo trasplante facial total (osteomiocutáneo)<sup>92</sup>. El paciente, Richard Lee Norris, de 37 años de edad, había sufrido un trauma por un proyectil de arma de fuego diez años atrás. El trasplante se compuso de ambos maxilares, dientes y lengua. El resultado estético y funcional de este caso ha sido excelente.



**Fig. 126.** Izquierda: fotografía del paciente antes del trauma balístico. Centro izquierda. Secuelas del paciente después de múltiples intentos reconstructivos. Centro derecha: postoperatorio del paciente a las 3 semanas. Derecha: paciente a los 2 años.



### VIGÉSIMO CUARTO TRASPLANTE

En Mayo 2012, el Dr. Ömer Özkan del Hospital Universitario de Akdeniz, realiza el **vigésimo cuarto** trasplante facial completo (miocutáneo) en un paciente varón de 34 años, convirtiéndose en el cuarto trasplante facial en Turquía<sup>109</sup>.

### VIGÉSIMO QUINTO TRASPLANTE

Fue realizado en Septiembre de 2012, en Amiens (Francia), por el equipo del Prof. Devauchelle. Resultó ser el tercer trasplante de este equipo. La paciente receptora fue una mujer afectada de un tumor vascular en el tercio inferior facial. Ha sido la primera indicación por esta patología. El ATC se componía de un injerto osteomiocutáneo.

### VIGÉSIMO SEXTO TRASPLANTE

Realizado por Pomahac y colaboradores en Boston (EE.UU.), en Febrero de 2103. Se hizo en una mujer de 44 años de edad que sufría secuelas por una quemadura química. El defecto incluía nariz, labios, párpados, frente, mejilla y orejas. Se practicó un trasplante total de cara.

### VIGÉSIMO SÉPTIMO TRASPLANTE

En Mayo 2013, Maciejewski y colaboradores realizaron el vigésimo séptimo y primer trasplante facial parcial en Polonia (Instituto de Oncología). El paciente fue un varón joven que había sufrido un trauma directo con una cortadora de piedra, mientras trabajaba. Se había intentado de inicio el reimplante facial, sin embargo el colgajo se necrosó. Se realizó un TF 15 días después de esta intervención por el rápido deterioro del paciente. El aloinjerto se obtuvo de un donante joven en muerte encefálica<sup>112</sup>.



Fig. 127.

### VIGÉSIMO OCTAVO TRASPLANTE

En Julio de 2013, el Dr. Ömer Özkan del Hospital Universitario de Akdeniz, realizó el quinto trasplante de Turquía, siendo una primicia a nivel mundial puesto que el donante era de nacionalidad polaca, realizando así una "donación sin fronteras" por primera vez<sup>109</sup>.

### ***Principales características de los donantes.***

Para realizar un trasplante de cara de un **donante muerto con latido cardíaco**, se requiere una autorización previa establecida por el Comité Ético Nacional respectivo de cada país. En todos los casos se ha realizado la extracción del trasplante de un donante en muerte encefálica, pero a corazón latiendo. En el caso de China y Sevilla, no se ha realizado de esa manera, sino que se ha llevado a cabo sobre un donante a corazón parado (cadavérico).

En España, se ha publicado según el Real Decreto 1723/2012<sup>113</sup>, donde se considera al trasplante facial, como un trasplante de órganos; órgano, en virtud de que el procedimiento de obtención e implantación es técnicamente similar a cualquier trasplante de órganos sólidos, por lo que se puede plantear la extracción del ATC en colaboración y al mismo tiempo que los equipos de trasplante de órganos sólidos.

Respecto a las características de los donantes, los cuatro primeros casos son los mejor documentados. A continuación se exponen algunos datos relevantes sobre esos primeros donantes.

- El donante del **primer trasplante** fue una mujer de 46 años, quien murió por isquemia cerebral severa e irreversible. La tez de su piel era similar a la de la paciente. Los coordinadores del trasplante preguntaron a la familia por el consentimiento para trasplantar una parte de la cara del donante. El donante y el receptor tenían el mismo grupo sanguíneo O+, y compartían cinco antígenos HLA (receptor: HLA A2-3, B8-44, DR3-7; donante: HLA A2-3, B8-44, DR15-3). Antes de la obtención de la cara, se extrajo medula ósea de las crestas ilíacas del donante que fue criopreservada en nitrógeno líquido<sup>58</sup>.
- El donante del **segundo trasplante** fue un hombre de 25 años que falleció en un accidente de tráfico. Compartían el mismo grupo sanguíneo (A), y 3/6 de compatibilidad en los antígenos del HLA (donante: A-11,9; B-38,7; DR-10,15; receptor: A-11,2; B-38,52; DR-4,14, de donde 14, 10 y 15 estaban en el mismo grupo). La reacción de la mezcla linfocitaria fue inferior al 5%. Tras la obtención del injerto de tejido compuesto, se colocó en hielo y se expuso a radiaciones X<sup>114</sup>.
- El donante del **tercer trasplante** fue un hombre de 40 años, con muerte cerebral. El donante y el receptor presentaban el mismo grupo sanguíneo (O+) y compartían tres antígenos del HLA (receptor: HLA A23A26, B7B51, DR11DR13; donante: HLA A2A24, B7B72, DR11DR18). El HLA A23 y el HLA A24 tenían secuencias idénticas. El paciente no tenía anticuerpos anti HLA, y el cross-match retrospectivo fue negativo. El donante era citomegalovirus positivo, y el receptor citomegalovirus negativo<sup>115</sup>.

- El donante del **cuarto trasplante** fue una mujer con muerte cerebral, que coincidía con la paciente en edad, raza y tez de la piel. El coordinador del trasplante recibió el informe de consentimiento de la familia de la donante. El grupo sanguíneo de la donante era A y el de la receptora era AB. El donante y el receptor compartían dos antígenos HLA, (donante: HLA A 11,23; B 44,64; Cw 5,8; DR 7,16; Drw51; DQ 5,9; receptor: HLA A 1,29; B 8,44; Cw 7,16; DR 7,17; Drw 52; DQ2), e igualmente al caso anterior, esta paciente tampoco presentaba anticuerpos anti-HLA, el cross-match retrospectivo también fue negativo, y el donante era citomegalovirus positivo, siendo el receptor citomegalovirus negativo<sup>67</sup>.

### ***Restauración de la cara del donante.***

Las directivas europeas que se aplican en esta materia acerca del respeto para el cuerpo del donante humano exigen: "Adoptar todas las medidas para **restaurar la apariencia del cadáver**".

En España, las Autoridades de Coordinación de Trasplantes obligan a reconstruir el cuerpo del donante para que parezca lo más normal posible.

Las principales directivas europeas que se aplican en la materia son:

- COUNCIL OF EUROPE. Ets No 186 - Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Trans - plantation of Organs and Tissues of Human Origin. Strasbourg, 24.I.2002.
- DIRECTIVE 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. 31.3.2004.

Sin embargo, hasta la fecha, pocos datos se han reportado en la literatura relacionados con la restauración de la cara de los donantes. Los 5 trabajos más importantes que ofrecen detalles al respecto son los siguientes:

1. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B, et al. Lancet. 2006 15; 368(9531):203-209.
2. Lantieri L, Meningaud JP, Grimbert P, et al. Lancet. 2008 23; 372(9639):639-645.
3. Meningaud JP, Paraskevas A, Ingallina F, et al. Plast Reconstr Surg. 2008; 122(5):1383-1389.

4. Mommaerts MY, Patonay L, Glasz T, et al. Acta Chir Belg. 2010; 110(1):116-119.
5. Quilichini J, Hivelin M, Benjoar MD, et al. Plast Reconstr Surg. 2012;129(5):1105-1111.

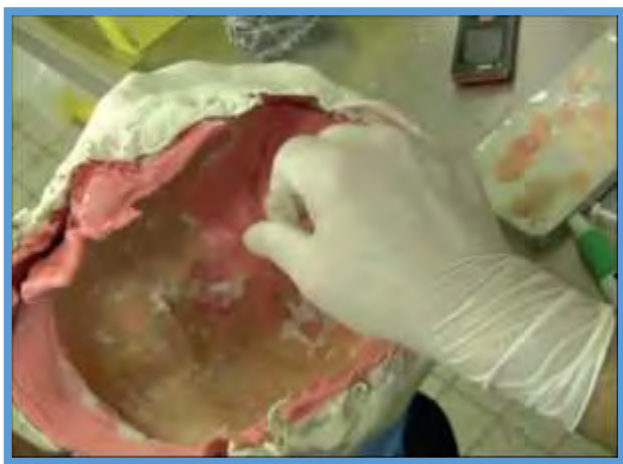
En la siguiente tabla se recogen las principales características de los donantes, comparando la restauración realizada.

<b><i>Equipo</i></b>	<b>Dubernard et al Nov. 2005</b>	<b>Lantieri et al Enero 2007</b>	<b>Lantieri et al Abril 2009</b>	<b>Gomez-Cia et al Enero 2010</b>
<b>Hospital</b>	Amiens University Hospital. Amiens, Francia	Henri Mondor Hospital. Créteil, Francia	Henri Mondor Hospital. Créteil, Francia	Hospital Virgen del Rocío. Sevilla, España
<b>Criterio de extracción del donante</b>	Muerte cerebral, criterios estándar.	Muerte cerebral, criterios estándar.	Muerte cerebral, criterios estándar.	Donación tras paro cardíaco .
<b>Información adicional del donante</b>	Mujer, 46, irreversible y severa isquemia cerebral .	Hombre, 40	Hombre.	Hombre, 18, accidente de tráfico.
<b>Componentes del ATC facial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mucosa oral y nasal</li> <li>● Nariz</li> <li>● Vasos faciales bilaterales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Labios</li> <li>● Mejillas bilaterales</li> <li>● Nariz</li> <li>● Boca</li> <li>● Mucosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cara entera</li> <li>● Ambas orejas</li> <li>● Scalp entero</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Labios</li> <li>● Mejillas bilaterales</li> <li>● Boca</li> <li>● Mucosa</li> </ul>
<b>Material de impresión</b>	Alginato cubierto por bandas de escayola	Alginato cubierto sólo por escayola	Alginato cubierto por bandas de escayola	Alginato cubierto por bandas de escayola
<b>Restauración del donante</b>	Máscara facial de silicona	Máscara facial de resina	Máscara facial de resina	Máscara facial de resina
<b>Tiempo de restauración del donante</b>	--	4 h	4 h	4 h

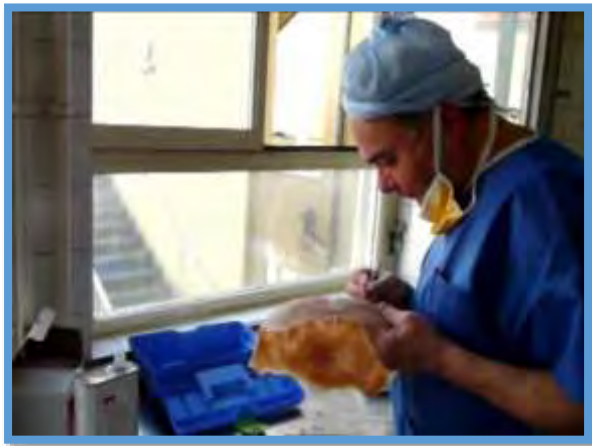
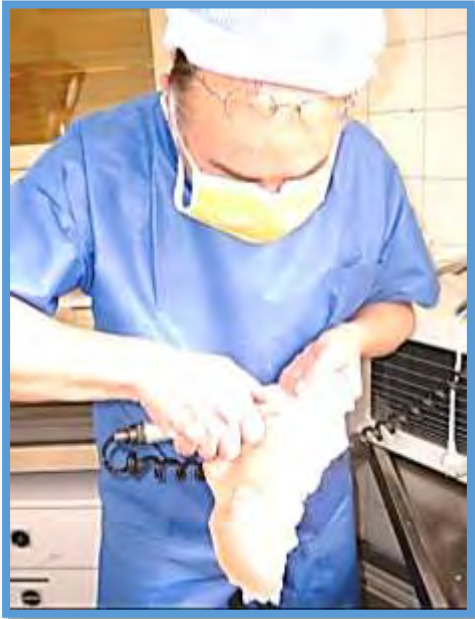




**Fig. 128.** Toma de impresión y de la colocación de la máscara en el tercer trasplante<sup>33</sup>.



**Fig. 130.** Realización en el laboratorio de la máscara y su colocación en el donante<sup>17</sup>.



**Fig. 129.** Imágenes de la caracterización de la máscara de resina<sup>33</sup>.



**Fig. 132.** Imágenes de la cara del donante antes de la restauración y de la colocación de la máscara total de la cara en el sexto trasplante<sup>34</sup>.



**Fig. 133.** Toma de impresión con alginato de la cara del donante. Colocación de una máscara de resina en el donante<sup>17</sup>.

### ***Inmunoterapia y tratamientos complementarios.***

Para un efectivo control del rechazo agudo, se adoptó una terapia cuádruple de inducción de la inmunosupresión que contenía: *tacrólimus*, administrado vía oral, ajustado para mantener concentraciones sanguíneas en torno a 10-15 ng/mL por día, durante el primer mes en el primer caso y durante 3 meses en el tercer caso<sup>10</sup>, *micofenolato de mofetilo*, 2 gr. por día, y *corticoesteroides*, prednisona, en el primer y tercer caso, y metilprednisolona en el segundo y cuarto caso<sup>114</sup>. El esquema de prednisona del primer caso fue 250 mg en el día 1, 100 mg en el día 2, seguido de 60 mg por día, por 10 días más, hasta el día 12, luego se fue reduciendo progresivamente 5 mg por día<sup>4</sup>. El del tercer caso fue 500 mg el día 1, 250 mg el día 2, 120 mg el día 3, seguido de 60 mg por día por 7 días, con reducción progresiva de la dosis de 10 mg por día a partir de entonces. En el segundo caso se administraron 25 mg de prednisona y antes de que se abriera la circulación al aloinjerto facial, se administró una infusión de 1 gr. de metilprednisolona durante 10 minutos<sup>114</sup>. En el cuarto paciente, se empleó metilprednisolona, 1 gr. en bolus intravenoso el día del trasplante, con rápido descenso de la dosis a partir de entonces<sup>67</sup>.

El cuarto componente de la inmunoterapia variaba dependiendo del caso. En el primer paciente se usó Timoglobulina, 1,25 mg/Kg al día, durante 10 días<sup>4</sup>. En el segundo caso, se empleó anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-2 humanizada<sup>114</sup>. En el tercero, suero antilinfocitario a una dosis de 1,25 mg/Kg (timoglobulina) durante 10 días<sup>115</sup>; y en el cuarto globulina antitimocítica de conejo (1-2 mg/Kg IV una vez al día durante 9 días<sup>67</sup>.

<b>Tratamiento de inducción<sup>118</sup>.</b>	<b>Dosis y posología</b>
<b>Metilprednisolona</b>	1 gramo I.V. en bolo 30 minutos antes de la revascularización. En los días 1-14, se administrará a una dosis de 2 mg/kg/día. En las semanas siguientes las dosis se irán ajustando para llegar a una dosis de 10 mg/día.
<b>Tacrolimus</b>	10-15 ng/dl como nivel objetivo, dividido en 2 dosis. Se iniciará la administración preoperatoriamente.
<b>Ácido micofenólico</b>	A una dosis inicial de 1 gramo dos veces al día (2 gramos al día). Inicio preoperatorio. Se ajustará a la cifra plasmática de leucocitos y se suspenderá al año.
<b>Globulina anti timocitos</b>	Durante 4 días I.V. a dosis de 1.5-2 mg/Kg/día (inicio preoperatorio).

Posteriormente el régimen inmunosupresor se instauró una terapia de mantenimiento triple con tacrólimus, micofenolato de mofetilo y bajas dosis de prednisona vía oral.

Tratamiento de mantenimiento <sup>118</sup> .	Dosis y posología
<b>Tacrolimus</b>	Los niveles de mantenimiento serán de 10-15 ng/ml durante los meses 1-6. 5-10 ng/ml tras el sexto mes.
<b>Ácido micofenólico</b>	Los niveles de se ajustarán basándose en el recuento de leucocitos.
<b>Metilprednisolona</b>	Los niveles se irán disminuyendo hasta llegar a la dosis de 10 mg/día.
<b>Tacrolimus<sup>119</sup> tópico al 0.1%</b>	Se administrará 2 veces al día durante 2 meses, comenzando a los 10 días del trasplante.

### ***Biopsias y monitorización en el curso postoperatorio.***

Durante el curso postoperatorio, se les realizaron a los pacientes biopsias de piel y/o de mucosa oral para detectar cambios clínico-patológicos que pudiesen sugerir un proceso de rechazo agudo. Los esquemas empleados fueron diferentes en cada caso.

En la primera paciente, se realizaron biopsias de mucosa oral de la mejilla y del injerto de piel centinela submamario, tanto en el momento de los episodios de rechazo agudo, como de manera sistemática y programada, cada semana, durante un mes. Luego mensualmente durante 4 meses y después, una cada 6 meses. Estos lugares fueron seleccionados para minimizar el riesgo de cicatrices. Sólo un pequeño número de biopsias fueron realizadas en la cara, y éstas solo fueron hechas para evaluar los episodios de rechazo.

En el tercer paciente, se realizaron biopsias de la mucosa oral y de la piel directa de cara el día 2 (no produjeron cambios estéticos en la apariencia facial), y fueron repetidas una vez a la semana los dos primeros meses, dos veces al mes los siguientes dos meses, y luego una vez al mes entre el cuarto y sexto mes post-trasplante. Fueron analizadas según una puntuación patológica establecida previamente, de la piel, para rechazo agudo del ATC.

En el cuarto paciente, las biopsias se realizaron cada semana durante las primeras 10 semanas, luego dos veces al mes por 2 meses y a partir de entonces, una biopsia mensual.

Los resultados de las biopsias en el curso postoperatorio están bien descritos en los primeros trasplantes.

El resultado de las biopsias de piel y mucosa informan del desarrollo de un infiltrado celular en la piel y/o en la mucosa, depósito de inmunoglobulinas o complemento, edema, necrosis celular, hiperplasia de la íntima y fibrosis, que son los signos histológicos que se deben monitorizar para diagnosticar oportunamente el rechazo<sup>120</sup>.

Actualmente, la biopsia del tejido trasplantado es el único modo de diagnosticar el rechazo, y las decisiones de cambio del tratamiento inmunológico deben basarse en los resultados de las mismas. No obstante, el uso indiscriminado de biopsias puede comprometer el resultado estético general final del tejido trasplantado, por lo que se ha diseñado el siguiente protocolo de seguimiento, que se ha adaptado del primer trasplantado, aunque esto siempre dependerá del estado clínico de cada paciente:

<b>1. Biopsia cada semana</b>	Días 0, 7, 14, 21, 28
<b>2. Biopsias cada 2 semanas</b>	Días 45, 60, 75, 90
<b>3. Biopsias mensuales</b>	Durante el primer año

Actualmente se utiliza una clasificación basada en los datos histológicos de rechazo<sup>7</sup> (clasificación de Banff), que identifica cinco grados:

<b>Grado</b>	<b>Datos histológicos</b>
<b>0</b>	No evidencia de rechazo agudo. Histología similar a la normal, o discreto infiltrado inflamatorio.
<b>I Leve</b>	Infiltrado linfocitario leve en zonas perivasculares altas de la dermis y ocasionalmente en la dermis media. La epidermis no está nunca afectada. Clínicamente máculas asintomáticas cutáneas.
<b>II Moderado</b>	Inflamación moderada a severa perivascular con o sin participación leve epidérmica y/o anexal (limitado con espongirosis y exocitosis).
<b>III Severo</b>	Caracterizado por cambios epidérmicos y dérmicos, con inflamación densa contiene un número variable de queratinocitos apoptóticos, disquertosis y queratolisis.
<b>IV Necrotizante</b>	Rechazo agudo necrótico, necrosis franca de la epidermis y otras estructuras de la piel, hasta la hipodermis.

### **Monitorización del rechazo.**

Las biopsias de piel y mucosa oral en los pacientes trasplantados de cara, se emplean basándose en la experiencia del seguimiento del aloinjerto de mano en humanos, con la finalidad de poder monitorizar la respuesta inmune para detectar de manera precoz signos clínico-patológicos de rechazo en el injerto, y para evaluar la calidad del alotrasplante.

Las observaciones realizadas en los pacientes con trasplante de cara demuestran que los patrones clínicos y patológicos de rechazo podrían aparecer primero en la mucosa oral trasplantada, donde es más fácil realizar la toma de biopsias, ofreciendo otra manera de monitorizar el rechazo, empleando la clasificación de rechazo similar a la descrita en el trasplante de mano. No obstante, estos algunos autores ponen en cuestión la toma de biopsias en la mucosa oral, que podrían no ser fiables por la continua exposición a trauma de bajo grado y las altas cargas de antígenos de los alimentos y la flora bacteriana.

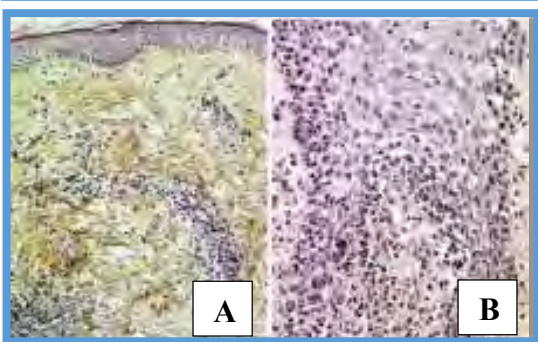
Sin embargo, donde se pueden valorar los episodios de rechazo es en el colgajo centinela, ya que los cambios parecen corresponder con la del rechazo del trasplante de la cara. Los colgajos centinela podrían ser útiles para los pacientes con poca piel facial para tomar biopsias.



**Fig. 133.** A, Día 20 post injerto: eritema medio del injerto facial. B, Máculas eritematosas en el injerto centinela de piel<sup>120</sup>.



**Fig. 134.** A: Día 214 post-injerto: eritema difuso y edema moderado en el injerto facial. B: injerto de piel centinela<sup>120</sup>.



**Fig. 135.** Día 214 post-injerto: El examen microscópico muestra cambios sugestivos de rechazo grado II en la piel del injerto centinela (A), y grado III en la mucosa oral (B) <sup>120</sup>.

En general, los cambios patológicos observados en las biopsias de piel y de mucosa oral durante los episodios clínicos de rechazo fueron cualitativamente similares a aquellos observados durante el rechazo de los aloinjertos humanos de mano, caracterizados por edema e infiltrado predominantemente celular linfocitario inflamatorio de densidad variable (epidermis o membrana mucosa), edema intercelular, vacuolización celular basal y apoptosis queratinocítica en la dermis/corium.

La gravedad de estos cambios fue clasificada en base a una escala previamente establecida para el aloinjerto de mano en humanos. En general, las biopsias de la mucosa oral mostraron cambios más severos que aquellos observados en el injerto centinela y en el aloinjerto facial, obtenidos concomitantemente. Es más, el significado en la escala de rechazo del injerto facial, injerto centinela y la mucosa oral, fue de 1; 0.64; y 1.85 respectivamente.



## VII

## DISCUSIÓN



Los defectos faciales complejos provocan un deterioro funcional severo a las personas que los padecen, y provocan a su vez, efectos muy perjudiciales sobre el bienestar emocional y la calidad de vida. La desfiguración facial afecta significativamente a las interacciones sociales y alteran la percepción de la imagen corporal, lo que predispone a la depresión, la discriminación y la discapacidad en muchos pacientes<sup>121-125</sup>. También se necesita una anatomía facial normal para muchas funciones como la humidificación del aire, masticación de los alimentos, producción del habla inteligible, visión normal y conseguir la reinserción social<sup>94,126,127</sup>.

Con las técnicas reconstructivas convencionales no se consigue usualmente restaurar la forma y función de los pacientes con deformidades faciales complejas, y a menudo se requieren numerosos procedimientos en diferentes etapas, para finalmente proporcionar sólo los resultados sub-óptimos o mediocres. El trasplante facial es una operación única que puede restaurar las características estéticas y funcionales de la cara original siguiendo el principio reconstructivo que, a mediados del siglo pasado, dictó Sir Harold Gillies de "sustitución de tejidos de igual con igual".

Desde el primer trasplante de cara en 2005, se han realizado en todo el mundo un total de 28 TF, con esperanzadores resultados inmunológicos, funcionales, psicológicos y estéticos. A diferencia de un trasplante de un órgano sólido que **"potencialmente salva una vida", lo que proporciona el TF es un "cambio de vida"**. Esta diferencia substancial ha generado en la sociedad preocupaciones éticas sobre la exposición de individuos (por lo demás jóvenes y sanos), a las potenciales complicaciones de por vida derivadas de altas dosis de inmunosupresión con múltiples fármacos, que incluyen cáncer, trastornos metabólicos, infecciones oportunistas y muerte. Pero de otro lado, los constantes avances en las técnicas microquirúrgicas y la planificación quirúrgica asistida por ordenador han permitido progresivamente una

aplicación clínica en la práctica clínica real más amplia de este procedimiento. Existe el firme convencimiento en la comunidad científica de que, hoy por hoy, las innovaciones quirúrgicas en el campo del TF han superado en cierta medida al resto de desafíos inmunológicos, médicos y éticos que plantea este procedimiento.

En este apartado discutiremos, punto por punto, los principales aspectos quirúrgicos, inmunológicos, éticos y de seguimiento clínico publicados sobre TF en la literatura, a partir del análisis de los resultados obtenidos con los primeros casos operados por los equipos de TF del mundo. Además, incluimos una discusión específica sobre los hallazgos y resultados de nuestro estudio preclínico en cadáveres que hemos realizado y sobre nuestra propia experiencia clínica en el TF en los últimos 4 años.

### **7.1. MODELOS PRECLÍNICOS DE TF EN ANIMALES.**

Dentro de los distintos modelos animales utilizados en los trabajos que se han revisado, el de primate no humano es el más adecuado desde el punto de vista anatómico, además de proporcionar un tamaño adecuado y muy similar al humano, tanto en los tejidos como en las suturas microquirúrgicas. Sin embargo, el trabajo experimental con este tipo de animal requiere un entrenamiento específico en su manejo quirúrgico y en su cuidado. Además, el mismo tamaño que facilita el entrenamiento quirúrgico hace que para la estabulación sea necesario disponer de unas instalaciones adecuadas. Este tipo de animal se ha usado en los experimentos que han llevado a cabo Rodríguez y colaboradores, en Baltimore, experimentos financiados por el gobierno de los Estados Unidos.

Los colgajos más similares al humano y al de primate no humano en cuanto a características anatómicas y a la vascularización son el de la rata, conejo y perro, con un tejido facial que facilita la extracción de un colgajo fino y flexible y basado en la vascularización facial<sup>128</sup>. Dentro de estos tres animales, es sobre la rata sobre el que más trabajos hay publicados. Por este motivo, y porque es un animal de fácil manejo en las instalaciones de un centro de investigación, así como económico en su adquisición y su manejo, es por el que nosotros nos decantamos como el animal idóneo sobre el que llevamos a cabo nuestro entrenamiento básico quirúrgico semanal en el quirófano experimental. Además, este entrenamiento nos sirve como herramienta docente para realizar anualmente un curso de disección en rata donde practicamos un modelo de TF que sólo implica piel, tejido subcutáneo y músculo, desechando por tanto modelos con trasplante óseo, ya sea maxilar o mandibular (Figuras 136-137).

En definitiva, el objetivo final de este trabajo experimental, como ya se ha descrito anteriormente, es testar diferentes modelos anatómicos en animales de laboratorio para elaborar un protocolo de trasplante personalizado y adquirir las habilidades para poder realizar este trasplante de manera rutinaria en un quirófano

de experimentación, como paso previo al trasplante facial en humanos<sup>129,130</sup>.



**Fig. 136.** Fotografía que muestra una vista general de nuestro Quirófano Experimental.



**Fig. 137.** Detalles de nuestro trabajo en el quirófano experimental. Arriba izquierda: diseño de un colgajo de TF en una rata Wistar. Arriba derecha: Vista del colgajo pediculado en la arteria carótida común y la vena yugular externa. Abajo izquierda: vista externa del colgajo previo a la anastomosis. Abajo derecha: anastomosis a la región inguinal y test de O'Brien.

## 7.2. ESTUDIOS PRECLÍNICOS DE TF EN CADÁVERES.

Diferentes equipos de trasplante mundiales han desarrollado investigaciones sobre el ATC en modelos cadavéricos. Como en toda innovación científica concebida en el campo de la cirugía, los estudios preclínicos sobre modelos anatómicos cadavéricos que se han desarrollado, han sido muy relevantes. Los estudios sobre cadáveres se han dirigido en dos direcciones:

1. Estudios para encontrar la mejor manera de extraer los tejidos blandos y huesos de la cara, músculos, nervios y vasos del donante, reduciendo la isquemia tisular al mínimo. Se han publicado estudios sobre cadáveres simulando extracciones de los diferentes tercios inferior, medio y/o superior de la cara<sup>33-35</sup>, orientados a la preparación y desarrollo de un protocolo de TF parcial.
2. Estudios preclínicos de planificación preoperatoria en cadáveres, para puesta en marcha y validación de una herramienta informática.

### **1.1. Estudio preclínico en cadáver: extracción del ATC parcial de la cara.**

El problema básico al que nos enfrentamos con el procedimiento quirúrgico del TF es común al resto de trasplantes del organismo: los problemas derivados del conocimiento y perfeccionamiento de la técnica quirúrgica del TF. En cualquier procedimiento quirúrgico, el entrenamiento básico del cirujano antes de realizar cualquier intervención es, por lo general, bastante extenso debido a la cantidad ingente de patología que tratamos. En determinadas patologías y procedimientos como el TF, se hacen necesarios, debido a su baja incidencia y prevalencia, centros de referencia y cirujanos especialmente entrenados en dicha patología y procedimiento, de manera que el volumen de casos de este tipo sea tal que el manejo médico y quirúrgico se pueda llegar a considerar como habitual.

En el caso que nos ocupa, el TF es un campo tan reducido que ni en los equipos que ya lo han realizado se puede considerar aún un procedimiento estándar, debiendo ser considerado por tanto un procedimiento experimental y excepcional. Es por tanto imperativo, la organización de un protocolo y un entrenamiento y un trabajo previo para poder alcanzar la excelencia en el ATC, de manera que se puedan seleccionar los candidatos y el tipo de trasplante a realizar, así como estandarizar el procedimiento para reducir al mínimo los puntos de riesgo de la cirugía y poder alcanzar una tasa de éxito óptima.

En este contexto surgen los modelos experimentales, que se hacen necesarios para trabajar los aspectos técnicos y poder proponer soluciones a los problemas que hayan surgido en la clínica. Siendo el trabajo sobre cadáveres un punto básico del entrenamiento específico, es necesario también el desarrollo de modelos animales sobre los que sentar las bases quirúrgicas del ATC.

El perfeccionamiento de la técnica es un aspecto básico a trabajar sobre modelos experimentales, tanto modelos animales como sobre modelos en cadáveres humanos. A la hora de realizar un trasplante es fundamental conocer a la perfección la anatomía del colgajo que se necesita en cada caso, así como el manejo de los tejidos que componen el trasplante, que en cada caso será diferente, incluyendo piel, tejido subcutáneo, músculo, cartílago y hueso. Para ello es básica la experimentación sobre modelos cadavéricos como realizamos en nuestro estudio. A

partir de la disección de 5 piezas cadavéricas pudimos poner a punto el protocolo clínico de extracción del ATC adaptado a nuestro paciente desde 6 meses antes del trasplante y el protocolo de elaboración de epítisis maxilofacial para reconstruir la cara del donante. Realizamos disecciones anatómicas de los diferentes componentes anatómicos del ATC, probamos los distintos materiales para fabricar la máscara, verificamos los tiempos operatorios y todos los pasos quirúrgicos, para detectar y analizar cualquier incidencia (Figura 138).

Por otro lado, los modelos animales in vivo permiten el trabajo específico sobre las suturas microquirúrgicas y el estudio de variantes que puedan disminuir la morbimortalidad del receptor y que nos permitan adaptarnos a los requerimientos específicos de cada paciente. El trabajo previo sobre modelos animales y especímenes cadavéricos permite disminuir el tiempo quirúrgico efectivo sobre pacientes en quirófano, optimizando el tiempo de disección, de toma de decisiones y de sutura microquirúrgica.



**Fig. 138.** Fotografía de una disección anatómica en nuestro estudio.



**Fig. 139.** Estudios en modelos cadavéricos para ensayar el trasplante total de cara (equipo de Baltimore)<sup>92</sup>.

Los principales equipos que hasta ahora han trabajado el ATC del territorio facial sobre animales de experimentación y sobre modelos cadavéricos, han utilizado este trabajo como paso previo a la realización de un trasplante clínico de manera satisfactoria. Esto supone una evidencia acerca de la importancia de estos modelos animales como paso previo al trabajo en humanos (Figura 139).

## **1.2. Planificación preoperatoria en cadáveres.**

En esta Tesis Doctoral, hemos presentado un estudio preclínico sobre 5 piezas cadavéricas, en el cual hemos tratado de establecer una serie de puntos de referencia anatómicos, así como definir unas medidas antropométricas y cefalométricas para caracterizar al donante, y para determinar si las dimensiones de un aloinjerto potencial serían suficientes para adaptarse exactamente a un determinado defecto en el receptor.

Al realizar una planificación preoperatoria en el alotrasplante facial, es crucial llevar a cabo un estudio antropométrico de los tejidos blandos y huesos tanto de la cara del donante como del receptor que sea lo más precisa posible, para asegurar la viabilidad del procedimiento y la inserción adecuada del injerto en el defecto. Independientemente de la etiología de los defectos en los receptores, la planificación, el diseño y la adaptación del injerto constituyen uno de los principales desafíos a los equipos de FT. El donante y las estructuras anatómicas de los receptores deben ser congruentes en tamaño y configuración para permitir un ajuste razonable.

La medición de la distancia entre los puntos de referencia antropométricos utilizando un método analógico es una tarea tediosa y lenta, que se debe realizar en la cara donante durante el transcurso de la operación. La diligencia y rapidez que se exige en el proceso de toma de decisiones que subyace en los trasplantes de órganos sólidos o tejidos es un factor que se debe tener en cuenta en la mayoría de los casos. En la mayoría de este tipo de situaciones, la extracción sistemática estándar de los aloinjertos faciales se realiza en el contexto de extracción de varios órganos sólidos a la vez, en estrecha colaboración con otros equipos de trasplantes<sup>62,75</sup>. La posibilidad de digitalizar imágenes con el fin de obtener una reconstrucción en 3D y, posteriormente, realizar una evaluación morfológica en el donante potencial sobre el que planificar el procedimiento quirúrgico constituye una ventaja significativa.

En las experiencias iniciales de diferentes equipos de TF, la selección de los donantes para el trasplante de cara se ha centrado principalmente en los factores inmunológicos, con protocolos similares a los utilizados en el trasplante de órganos. Creemos que en el futuro próximo, los equipos de trasplante tendrán necesariamente que llegar a ser más sofisticados en la selección de donantes,

incluyendo una evaluación del grado de "semejanza craneofacial" entre donantes y receptores. Por lo tanto la adaptación de herramientas informática como el software AYRA a la selección de los donantes y la planificación preoperatoria, permitirá estudiar y planificar el procedimiento antes de que el trasplante de cara se lleve a cabo, buscando la opción quirúrgica menos invasiva. Como modelo de realidad virtual de trabajo de TF, esta estrategia establece una plataforma para la planificación preoperatoria de la cual se pueden proyectar aplicaciones futuras.

La compatibilidad anatómica del donante y el receptor ha sido investigada a través de la realización de trasplantes simulados en cabezas de cadáveres humanos. Baccarini y colaboradores<sup>131</sup> introdujeron el concepto de compatibilidad anatómica donante-receptor. Estos autores documentaron unas fotografías digitales e imágenes computarizadas para analizar las discrepancias anatómicas en el momento de emparejar y hacer coincidir los donantes y receptores. Los autores compararon las medidas antropométricas estándar entre los donantes y receptores en modelos de cadáver utilizando TC volumétricos, teniendo en cuenta cuatro parámetros: altura craneofacial, ancho intercostal, ancho de la base del cráneo y la profundidad del tercio medio.

En lo que se refiere a la altura craneofacial, los autores establecieron que un rango de diferencias antropométricas donante-receptor dentro del intervalo de 1-4% no serían problemáticos. Sin embargo, las diferencias en el rango de 9-14% se consideraron técnicamente inviables y se consideran incompatibles. Los autores llegaron a la conclusión de que el punto de corte que debe ser utilizado con el fin de determinar la aceptabilidad de un donante para un receptor determinado debe estar en algún lugar entre estos dos rangos.

El uso de imágenes digitales y la realidad virtual ha demostrado ser útil en la planificación de una variedad de complejos procedimientos reconstructivos, acortando el tiempo quirúrgico y la mejora de la precisión, la seguridad y los resultados globales de las cirugías<sup>42-44,31-134</sup>. Jacobs y colaboradores<sup>132</sup> validaron un protocolo de planificación virtual para ajustar con precisión los elementos esqueléticos de donantes y receptores de un trasplante de cadáver. Los autores desarrollaron una guía de osteotomía quirúrgica personalizada para anticipar una compatibilidad adecuada entre las osteotomías de donantes y receptores para extraer un aloinjerto de tejido compuesto en forma óptima que encaje en el defecto facial del receptor. Para ello, midieron el ancho intermolar e intergomático en ambos modelos virtuales y cadavéricos.

### ***Consideraciones sobre el diseño del estudio.***

En nuestro estudio hemos utilizado cabezas de cadáveres humanos sin adoptar ningún criterio de selección específico en cuanto a tamaño o parámetros

antropométricos obtenidos previamente. Con el fin de analizar los puntos de referencia antropométricos, se fotografiaron los modelos cadavéricos, se midieron mediante el método analógico, y se examinaron mediante TC y el software de realidad virtual AYRA.

A pesar de que el manejo y el dominio técnico de estas herramientas de realidad virtual requieren que los interesados realicen una especie de curva de aprendizaje, creemos que los cirujanos pueden ser capaces de adquirir y aprender los conceptos básicos de forma rápida y sin grandes dificultades. Las reconstrucciones 3D obtenidas utilizando el software AYRA y las diferentes medidas tomadas en este estudio se pueden lograr en 30-40 minutos. Todas las imágenes y los datos generados en el proceso pueden ser almacenados en dispositivos portátiles. Esto significa que la información puede ser transferida a cualquier ordenador, analizada y revisada por varios observadores tantas veces como sea necesario. Por otra parte, estas imágenes también se pueden descargar a dispositivos entre hospitales y los sistemas de imagen, con el fin de permitir a los cirujanos acceder a ellos durante el procedimiento quirúrgico.

Las ventajas de este modelo de realidad virtual también incluyen su posible uso como una herramienta de enseñanza, ya que permite estudiar en profundidad la anatomía quirúrgica de los pacientes en los que se va a realizar el procedimiento. Esta función potencial como herramienta pedagógica adquiere relevancia la hora de abordar los procedimientos o técnicas quirúrgicas innovadoras o experimentales, como ocurre a menudo en el campo del TF.

### ***Consideraciones estadísticas.***

La prueba estadística de la Coeficiente de Correlación Interclase (ICC) es adecuada cuando las variables a medir son cuantitativas, para evaluar la consistencia y el grado de correlación entre las medidas adoptadas por los diferentes observadores con los sistemas de medición analógicos y virtuales.

Por un lado, hemos realizado una comparación intraclase entre los datos anotados por cada observador para saber específicamente la variabilidad de las mediciones entre los 3 observadores. Los 3 observadores obtuvieron una correlación sustancial o casi perfecta para todas las variables cuando se midieron las mismas dimensiones salvo en 5 de ellas, lo que puede justificarse por el bajo número de mediciones efectuadas en cada variable.

Por otra parte, la comparación intraclase sirvió para evaluar la concordancia adecuada entre los dos métodos de medición al calcular el ICC entre ambas medidas digitales y analógicas para cada variable. Al examinar los intervalos, llegamos a la conclusión de que los valores de ICC de  $> 0,6$  son indicativos de una fuerte



correlación entre los pares de medidas analizadas y en consecuencia, los dos sistemas de medición pueden ser considerados equivalentes.

Los resultados obtenidos con los datos producidos en este estudio son bastante relevantes y nos permiten afirmar que ambas herramientas de medición son intercambiables para todas las medidas antropométricas calculadas en los tejidos blandos. La variable medida en tejidos blandos con la ICC más bajo fue el Po-Pg, con un valor cercano a 0,7 (0,68). En cuanto a las mediciones de los tejidos óseos, sólo encontramos dos variables con los ICC bajos (Po-PG, ICC = 0,54; Zy-Zy, ICC = 0,37) y una variable con un ICC > 0.8 (N-Pg = 0,92). Estos datos muestran la existencia de una correlación suficiente entre las mediciones tomadas mediante la colocación del calibre directamente en los modelos de cadáver y los producidos con el software AYRA. Para la mayoría de las mediciones examinadas, la ICC fue cercana a 1 (casi perfecto), a pesar de que hubo algunas variables en los tejidos duros para los que la correlación encontrada no alcanzó valores lo suficientemente altos como para permitirnos concluir que ambos métodos son totalmente intercambiables.

### ***Limitaciones del estudio.***

El descubrimiento de que la correlación entre los dos sistemas de medición no es lo bastante sustancial para algunas mediciones se explica porque nuestro estudio anatómico se realizó en cadáveres criopreservados. El grado variable a que se descongelan las muestras individuales podría afectar a la consistencia de los tejidos blandos ya que los modelos, de alguna manera, siguen descongelándose mientras se toman las mediciones. Por otra parte, la consistencia similar a la piedra del tejido miocutáneo limita la capacidad del calibre para adaptarse suficientemente a los puntos cefalométricos óseos presentes. Creemos que esto interfiere con obtención de medidas analógicas exactas.

Otra limitación de nuestro estudio ha sido el escaso número de parámetros producidos por cada una de las variables, ya que las mediciones fueron tomadas de sólo cinco especímenes cadavéricos. Este hecho podría explicar la amplitud excesiva de algunos de los intervalos de confianza del ICC calculados, y aumentar el impacto de los factores aleatorios que posiblemente entran en juego en el proceso de medición. Un estudio comparativo más amplio con un mayor número de resultados sería necesario con el fin de generalizar nuestros hallazgos. Por otra parte, se deben tener en cuenta las limitaciones vinculadas intrínsecamente a tomar mediciones analógicas utilizando un calibrador, dado que este no es un sistema de medición que se pueda adaptar fielmente a la realidad y, como tal, no se puede definir como el "gold standard".

Por lo tanto, la comparación de un sistema digital con sistema analógico no puede considerarse como prueba de su capacidad de adaptarse a la realidad. Es, sin

embargo, un método alternativo para validar la utilidad de este sistema digital como una alternativa a las mediciones analógicas.

### ***Consideraciones particulares.***

En un futuro próximo se espera que nuevas transferencias de conocimiento desde la investigación básica a la práctica clínica involucrarán a más equipos de todo el mundo en el FT. Con suerte, las técnicas de realidad virtual proporcionarán una mayor comprensión de la simulación virtual de cirugía preoperatoria y sus aplicaciones en procedimientos reconstructivos complejos como el TF.

Muchos de los pacientes que podrían ser candidatos a TF tienen pérdida de tejidos blandos solamente. Entre ellos, los pacientes con secuelas de quemaduras graves (incluyendo quemaduras químicas y eléctricas) representan una de las principales indicaciones para un alotrasplante, dado que el tratamiento quirúrgico convencional suele dar un resultado decepcionante, con opciones reconstructivas limitadas, sobre todo cuando se trata de quemaduras panfaciales. Las contracturas pueden ser tratadas quirúrgicamente, pero generalmente con peores resultados funcionales y estéticos ideales, con considerables procedimientos quirúrgicos a realizar durante años y con altos costos.

De esta manera, es esencial seguir los principios estándares craneofaciales para asegurarse de que todos los puntos de referencia cefalométricos y antropométricos críticos sean restablecidos a su posición anatómica normal<sup>135</sup>. En este sentido, pensamos que el software AYRA podría constituirse como una herramienta útil para la planificación preoperatoria en el trasplante de este tipo de pacientes con extensos daños de partes blandas.

## **7.3. ASPECTOS QUIRÚRGICOS GENERALES EN EL TF.**

### ***Consideraciones generales sobre la cirugía.***

Los procedimientos microquirúrgicos utilizados en el TF son similares a los de otros complejos procedimientos quirúrgicos reconstructivos de la cara<sup>136,137</sup>.

La clave aquí está en la exacta planificación y ejecución del TF teniendo en cuenta siempre que hay que asegurar la adecuada perfusión y aporte vascular del aloinjerto, para lo que el conocimiento de los angiosomas y la vascularización de los tejidos de la cara son esenciales. Todos los aloinjertos se han extraído en un solo monobloque conteniendo los componentes del ATC del donante (tejidos osteomiocutáneos de la cara junto con la musculatura mímica, vasos y nervios

motores y sensitivos). Esto ha permitido asegurar la vascularización íntegra del aloinjerto al preservar las arterias perforantes musculo-cutáneas que existen entre los músculos de la cara y el componente cutáneo<sup>138</sup>.

Los aloinjertos faciales han variado según la composición de los tejidos involucrados, que condicionan la extensión de cada respectivo procedimiento quirúrgico<sup>139</sup>. Por lo que se ha publicado en la literatura, el trasplante de hueso que requiere la fijación abierta, se ha realizado en al menos la mitad de los casos, la mayoría de los cuales contenían la mandíbula y/o maxilar, incluyendo los dientes. La mayoría de los ATCs incluyeron las mejillas, la nariz, los párpados y los labios, mientras que la glándula parótida y el cartílago septal se han transferido en al menos 10 casos (Figura 140). Es importante destacar que, al menos dos casos (Valencia y Baltimore), se incluyó parte de la lengua.



**Fig. 140.** Diagrama que muestra los tejidos trasplantados en el tercer caso.



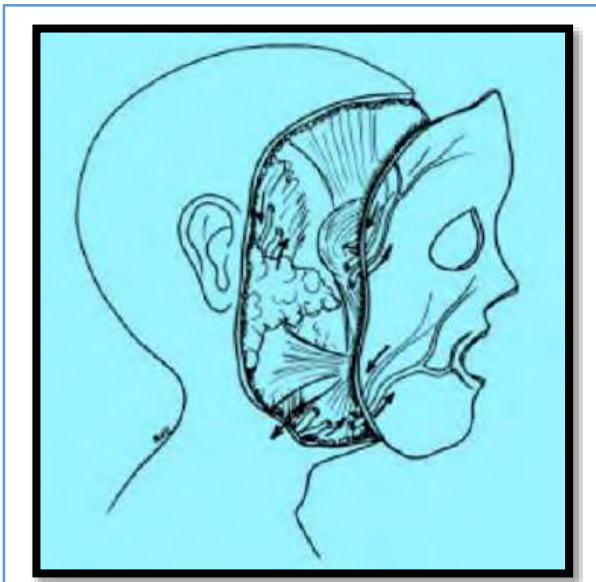
**Fig. 141.**

A pesar de la complejidad del procedimiento, no se ha documentado ningún fracaso primario quirúrgico hasta la fecha, lo que podría ser explicado por la buena vascularización en la región de la cabeza y el cuello y la alta cualificación de los cirujanos que han participado en los respectivos centros de trasplante. Los primeros casos operados y los estudios en cadáveres han demostrado que la perfusión de trasplante generalmente se puede lograr con pocas anastomosis vasculares<sup>60,64</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que la revascularización de toda la cara y del maxilar se puede lograr mediante la conexión de una sola arteria facial<sup>71</sup>. Con el fin de reducir el riesgo de trombosis postoperatoria y la pérdida potencial de trasplante, la mayoría de las anastomosis se realizaron en los vasos de gran diámetro que aseguraron la buena perfusión del ATC (Figura 141).

De acuerdo a los casos que se han publicado en la literatura, el trasplante de la cara humana tiene una duración promedio de 17,6 horas al requerir anastomosis microquirúrgicas de nervios y vasos así como múltiples osteosíntesis. Para completar el procedimiento, es necesario una amplia y cuidada planificación y coordinación de los diferentes equipos quirúrgicos.

### ***Anastomosis vasculares.***

El restablecimiento de la circulación del aloinjerto facial se consigue con relativamente pocas anastomosis vasculares. La mayoría de las anastomosis se han realizado en vasos de gran diámetro para minimizar el riesgo de trombosis (carótidas externas, venas yugulares o troncos tirolinguofaciales). Se ha demostrado que es posible la revascularización completa de la cara a partir de la anastomosis de un solo pedículo de vasos faciales<sup>72</sup>, y también la viabilidad vascular del hueso maxilar, paladar y mandíbula<sup>137</sup> (Figura 142).



**Fig. 142.** La mayoría de las anastomosis han sido a la arteria carótida externa o la arteria facial.

La mayoría de los cirujanos optaron por una conexión bilateral de la arteria carótida externa o de la arteria facial. El drenaje venoso se canaliza fundamentalmente a través de la conexión término-terminal de la vena yugular externa (n = 6), vena facial (n = 4) o de la unión a los troncos tirolinguofacial (n = 4). Con excepción de dos casos reportados, todas las anastomosis se realizaron con técnicas microquirúrgicas convencionales término-terminal o término-lateral.

Como alternativa, nuestro equipo llevó a cabo una anastomosis vascular provisional en los vasos femorales para lograr una perfusión heterotópica transitoria del aloinjerto<sup>82</sup>, cuyos detalles se discutirán en las siguientes secciones.

### ***Anastomosis nerviosas.***

Además de la realización de las anastomosis vasculares, con el fin de generar un resultado funcional óptimo, también se necesitan habilidades de microcirugía para llevar a cabo las neurorrafias motoras y sensitivas.



**Fig. 143.** Anastomosis nerviosas en las ramas periféricas del nervio facial en el paciente intervenido en Baltimore.

En relación con el nervio facial, se han utilizado diferentes enfoques para realizar las conexiones. Algunos equipos, como el nuestro, han accedido al nervio facial vía parotidectomía, disecando el tronco del nervio facial a la salida del foramen estilomastoideo, realizando la conexión nerviosa a nivel del tronco principal del receptor e incluyendo las glándulas parótidas en el aloinjerto<sup>34</sup>. Otros equipos han hecho las anastomosis nerviosas en las ramas periféricas del nervio facial realizando una disección intra-parotídea del nervio<sup>80</sup>, conectando sólo unas ramas individuales del nervio facial distales a la glándula parótida<sup>58</sup> (Figura 143). El

equipo español dirigido por Cavadas realizó incluso la conexión del nervio hipogloso<sup>83</sup>.

Finalmente, con el objetivo de lograr la plena recuperación de los nervios sensitivos, la mayoría de los equipos de trasplante conectaron el nervio infraorbitario y mentoniano, mientras que la neurorrafia del nervio supraorbitario se ha realizado en 5 casos. En un solo caso se ha realizado la conexión del nervio vestibular sensorial<sup>79</sup>, y en otro caso de los nervios lingual y infraalveolar<sup>83</sup>. En 4 casos los nervios sensitivos sólo se colocaron cerca del correspondiente punto de salida del nervio. En los TF parciales se han conectado los nervios sensitivos mentonianos e infraorbitarios como hicimos nosotros. Cuando se han hecho trasplantes completos de cara, se ha realizado además la conexión del nervio supraorbitario<sup>82</sup>.

### ***Osteotomías maxilares.***

Tanto en los TF completos como en los trasplantes que impliquen a los dos tercios inferiores de la cara se pueden incluir la nariz y diversos segmentos de los huesos de la cara, realizando las osteotomías necesarias según los requerimientos del receptor (Figura 144).

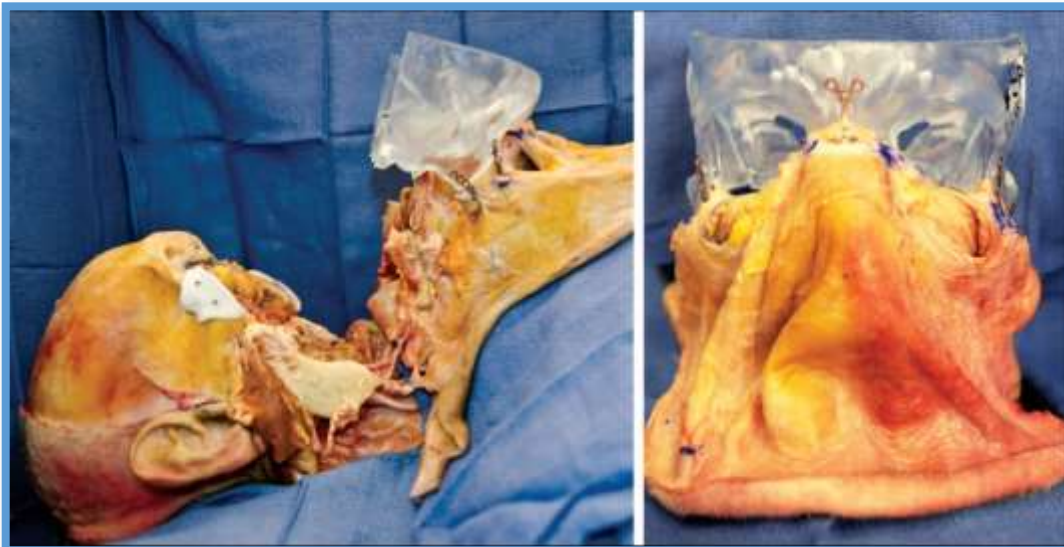
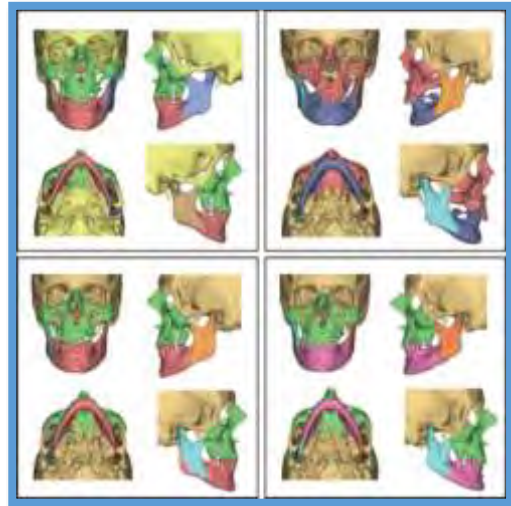


**Fig. 144.** TC en 3D que muestra la situación de antes y después del trasplante de maxilar y mandíbula en el caso de Baltimore.

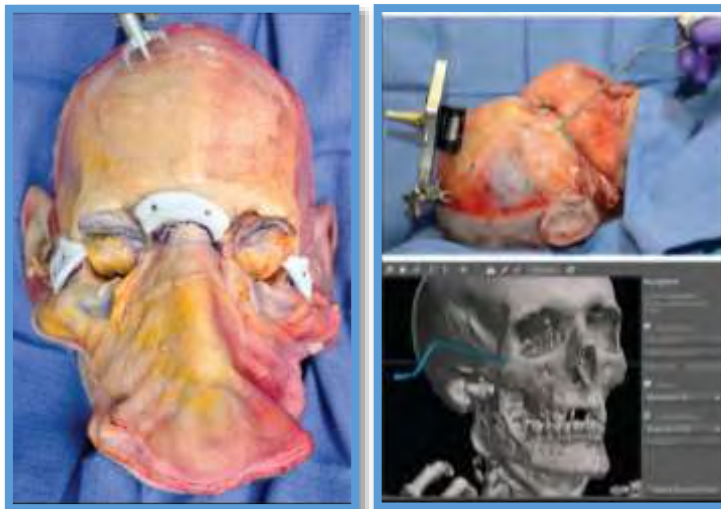
Normalmente los pacientes con secuelas por arma de fuego precisan de una reconstrucción maxilar y/o mandibular mediante una osteotomía de Le Fort II o III combinada con la extracción de la parte anterior de la mandíbula, conteniendo regularmente los dientes<sup>35,80</sup>. En estos casos, hay que llevar a cabo las consiguientes osteosíntesis y se debe asegurar la oclusión dentaria. También se ha trasplantado el mentón en monobloque, como en el caso de Sevilla<sup>76</sup>. Algunos equipos han encontrado dificultades para la fijación ósea a causa de las discrepancias anatómicas entre el donante y el receptor<sup>14</sup>.

Algunos equipos de TF están desarrollando herramientas para realizar una simulación preoperatoria del donante y del receptor a partir de imágenes de TC para guiar virtualmente las osteotomías, facilitar la inserción ósea maxilo-mandibular y guiar la oclusión dentaria<sup>92</sup> (Figura 145). Este equipo también ha utilizado sistemas de software para planificación computarizada pre-quirúrgica con modelos estereolitográficos del defecto para modelar las placas previamente y guías de corte en el receptor para realizar un Le Fort III con la ayuda de navegación intraoperatoria (Figuras 146 y 147).

**Fig. 145.** Planificación computarizada pre-quirúrgica:  
 Arriba izquierda: donante.  
 Arriba derecha: receptor. Abajo izquierda: superposición virtual.  
 Abajo derecha: superposición real postoperatoria.



**Fig. 146.** Modelo estereolitográfico del defecto para modelar las placas previamente.



**Fig. 147.** Guías de corte en el receptor para Le Fort III. Navegación intraoperatoria para reproducir las osteotomías en el donante.

### ***Manejo intraoperatorio.***

Algunos equipos han descrito una importante pérdida de sangre durante el procedimiento. En el caso del aloinjerto del segundo caso hecho en China fue de 5 litros<sup>62</sup>. Lantieri y colaboradores<sup>63</sup> informaron de la necesidad de una transfusión de 10 ó más unidades de concentrados de hematíes en cada uno de sus primeros cuatro pacientes. También hubo una pérdida considerable de sangre en nuestro caso<sup>76</sup>, pues se necesitaron transfundir un total de 24 unidades de concentrado de glóbulos rojos, dando lugar a una coagulopatía dilucional post-trasplante. Es interesante reseñar que en nuestro paciente se desarrolló una rabdomiolisis post-trasplante, que se atribuyó al largo período intraoperatorio de la inmovilización y sangrado<sup>69</sup>.

## **7.4. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS SOBRE LAS NEURORRAFIAS.**

### ***Nervios sensitivos.***

Antes del primer trasplante de cara en 2005, se pensaba que debía ser poco probable lograr la restauración normal de la sensibilidad facial<sup>137</sup>. Afortunadamente, esta hipótesis no ha sido confirmada ya que la experiencia clínica ha demostrado que la recuperación sensorial en la cara es la norma.

La sensación térmica y mecánica suele aparecer ya desde los primeros 3 meses tras la cirugía, y los pacientes consiguen una recuperación satisfactoria a los 9 meses (recuperación de calor y sensación de frío, sensibilidad para la discriminación de dos puntos y respuesta a los estímulos dolorosos)<sup>80</sup>.

La estrategia quirúrgica para reparar los nervios sensitivos ha variado según los centros.

- La más extendida aboga a favor de hacer una neurorrafia de los principales nervios sensitivos. La neurorrafia directa término-terminal de los nervios mentonianos e infraorbitarios se ha traducido en la recuperación de sensación térmica a 2 semanas y la respuesta a los estímulos dolorosos y térmicas a lo largo de todo el aloinjerto a las 14 semanas, como así se muestra en nuestro caso y en otros<sup>58</sup>.
- Pero igualmente, el simple posicionamiento de los nervios mentonianos del donante cerca del agujero mentoniano sin realizar una neurorrafia, ha dado buenos resultados sensoriales a los 3 meses<sup>63</sup>. Los resultados de los equipos de Cleveland y París han detectado una restauración de la sensibilidad sin ningún tipo de reparación del nervio trigémino después de 6 meses<sup>140</sup>. Por lo tanto, parece que se podría conseguir una recuperación de la sensibilidad facial satisfactoria sin neurorrafia en casos que no exista a priori un daño importante en los nervios.



Se han sugerido varias causas que explican la restauración sensorial para los pacientes en los que no se ha realizado una reparación del nervio trigémino. Estas causas incluyen: características receptores y donantes, los efectos secundarios inmunosupresores, y varias vías alternativas para la conducción nerviosa aferente<sup>141</sup>. El rostro humano tiene más de 17.000 corpúsculos que contribuyen a varias funciones sensoriales, y muchos de estos son probablemente retenidos dentro del aloinjerto<sup>142</sup>. Además, la ubicación de la zona receptora afecta el resultado de la recuperación sensorial: la sensación se recupera mejor en la región facial que en el tronco y las extremidades inferiores<sup>143-145</sup>, lo que parece sugerir que este efecto podría explicarse en parte por el aumento de la representación cortical de la cara<sup>146</sup>.

Por otra parte, un efecto secundario beneficioso de la inmunosupresión con tacrolimus es la aceleración dependiente de la dosis de la regeneración axonal, como se informó anteriormente para los aloinjertos de las extremidades<sup>147</sup>. El tacrolimus reduce el tiempo de recuperación neuronal de la reparación de la lesión del nervio en un 50%, aumenta el número de axones mielinizados por 40%, se duplica el número de regeneración de los axones después de la lesión del nervio y aumenta el grosor de mielina y brote de fibras nerviosas periféricas<sup>148-150</sup>.

Las vías para la recuperación sensorial en pacientes sin la reparación del nervio trigeminal incluyen comunicaciones trigémino-facial, aferentes somáticas del nervio facial y fibras adrenérgicas rodean al pedículo vascular del injerto<sup>146</sup>. El retorno sensorial paralelo a la recuperación del nervio facial en un paciente indica que podría ser el resultado de las fibras aferentes en las ramas comunicación entre los nervios facial y trigémino que contribuyen a la sensación de la ausencia de las señales nerviosas del trigémino<sup>146</sup>.

### ***Nervios motores.***

La restauración de la función motora depende de la coaptación del nervio facial y ha sido en general más lenta que la reinervación sensorial. La recuperación motora se produce normalmente a los 6-8 meses, mejorando de forma continua en los años posteriores<sup>126</sup>.

Con la neurorrafia del nervio facial, la oclusión labial puede ocurrir a los 6 meses<sup>60</sup> y el cierre completo la boca a los 8 meses<sup>63</sup>. A largo plazo, la recuperación de la capacidad de sonreír se ha documentado no antes de 2 años después del trasplante<sup>151</sup>. La recuperación funcional es continua hasta 8 años después de la cirugía.

El equipo de Baltimore ha ensayado el trasplante de la lengua sin conexión del nervio hipogloso. Sin embargo, el paciente recuperó a los 3 meses la capacidad de formar bolos alimenticios, tragar y producir el habla de forma inteligible. En tal escenario, la coaptación término-lateral del nervio hipogloso podría ayudar a acelerar e integrar la función motora en los tejidos de los donantes, aunque se necesitan más

estudios comparativos para dilucidar cómo un procedimiento de este tipo puede afectar a los resultados funcionales.

Sin embargo, a diferencia de los nervios sensoriales, la restauración de la función motora parece depender de la neurografía, como lo demuestra la función motora deficiente y la falta de mejora gradual en un paciente con coaptación nervio facial de forma insatisfactoria <sup>62</sup>. Es por ello, que la mayoría de los equipos de trasplantes prefieren utilizar esta opción siempre que sea posible.

La reparación de los nervios en el TF es difícil: las estructuras neurales se dañan a menudo, ya sea a causa de la lesión inicial o por la cicatrización a consecuencia de procedimientos de reconstrucción e intentos de reparación anteriores<sup>121</sup>. El enfoque utilizado para reparar los nervios varía según la institución, pero el principio general es que la anastomosis del nervio facial debe hacerse lo más cerca posible de los músculos para optimizar los resultados y minimizar el periodo de sinquinesis. A pesar de que la conexión del nervio facial cerca del tronco principal aumenta la capacidad de la expresión facial y el movimiento como resultado de un mayor control de los músculos desde el tronco del nervio<sup>78</sup>, se corre el riesgo de dañar alguna función nerviosa motora que esté intacta (por ejemplo, algunos pacientes tienen conservado el parpadeo).

## **7.5. PREPARACIÓN PRE-TRASPLANTE DEL DONANTE Y RECEPTOR.**

En todos los casos, se necesita un donante en estado de muerte encefálica, y además, obtener el consentimiento de su familia.

Los donantes y los receptores se han emparejado en función de la raza, sexo, tipo sanguíneo, HLA y color de piel <sup>86,88,93</sup>. También se han tomado como referencias las medidas antropométricas del tamaño de la cabeza. Para ello hay equipos que han empleado mediciones en base a herramientas de realidad virtual<sup>82</sup>.

Es esencial una evaluación psicológica completa del receptor antes de incluir un candidato en un programa de TF<sup>14</sup>. Una contraindicación clara son los trastornos afectivos, conductuales, cognitivos y/o de percepción que menoscaben la capacidad del paciente para seguir la terapia inmunosupresora toda la vida. El consentimiento informado previo al TF parcial o completo requiere una clara comprensión no sólo de los riesgos de la cirugía, sino también los riesgos del tratamiento con inmunosupresores y del posible rechazo del ATC.

## 7.6. PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN DEL ATC DEL DONANTE .

### ***Estrategia de extracción del ATC.***

El tiempo de isquemia fría es uno de los aspectos más importantes que afectan a la tasa de éxito en el trasplante de órganos sólidos. En el contexto de un procedimiento de donación multiorgánica, después del paro cardíaco y tras la perfusión con las soluciones específicas de preservación de órganos, se requiere la rápida extracción, transporte e implantación del ATC en el receptor. En la experiencia mundial hasta la fecha, la mayoría de los aloinjertos faciales han sido extraídos de donantes a corazón latiendo en muerte cerebral. Con el fin de reducir el tiempo de isquemia fría, los equipos quirúrgicos prepararon su procedimiento de extracción correspondiente en caso de donaciones múltiples de órganos mediante la disección de la mayor parte del TF bajo el mantenimiento de la circulación antes de la hora de clampar, para que los pasos quirúrgicos definitivos a partir de ahí en adelante, se pudieran manejar dentro de un corto período de tiempo<sup>74</sup>.

Como se ha dicho, la sistemática estándar para extracción de los aloinjertos en la mayor parte de los donantes se ha llevado a cabo en muerte encefálica con el donante a corazón latiendo <sup>58,67</sup>. En el caso de extracciones multiorgánicas, la mayoría de los equipos de TF en todo el mundo han extraído la "cara en el primer lugar". Bueno y colaboradores<sup>74</sup> han comunicado la viabilidad de la extracción del aloinjerto facial a la vez que los órganos sólidos en estrecha colaboración con otros equipos de trasplantes, realizando aproximadamente la mitad de la disección del aloinjerto facial antes de la extracción de los órganos sólidos, y el resto poco después de la muerte cardíaca. Nuestro equipo, sin embargo, realizó toda la extracción del aloinjerto en muerte cardíaca del donante, empezando justo después de la extracción de los órganos torácicos y abdominales<sup>75</sup>.

Con el fin de reducir el daño tisular y para evitar la congestión de la sangre durante el tiempo de isquemia fría, algunos equipos quirúrgicos optan por perfundir el aloinjerto y su almacenamiento en diferentes soluciones de preservación de órganos a 4° C, como se hace en el trasplante de órganos sólidos. Por lo que se ha publicado, sólo se han utilizado en este sentido el ILG-1 (Institut Georges Lopez Organ Preservation Solution) y UWC (University of Wisconsin Solution)<sup>58,62</sup>. En nuestro paciente, empleamos la Solución de la Universidad de Wisconsin.

Si la extracción e inserción del aloinjerto se realizan en diferentes hospitales, el transporte del ATC se ha de hacer de un modo seguro en una nevera con hielo dentro la solución de preservación de órganos, y lo más rápidamente posible para limitar el tiempo de isquemia de los tejidos<sup>81,85</sup>.

### ***Reconstrucción del donante.***

Un aspecto crucial a considerar en el TF es la reconstrucción de la cara del donante una vez terminada la extracción. En el trasplante de órganos sólidos, la extracción de órganos de la cavidad abdominal o torácica no produce una deformidad visible en el donante. Sin embargo, la extracción de un ATC de la cara conlleva un defecto muy deformante.

La restauración de la apariencia facial del donante después de la extracción del injerto es una cuestión importante, especialmente con respecto a las consideraciones éticas y la carga psicológica de las familias de los donantes. En España y en Europa, las Autoridades de Coordinación de Trasplantes obligan a reconstruir el cuerpo del donante para que parezca lo más normal posible una vez que el cadáver del donante se devuelve a sus familiares<sup>82</sup>. Por lo que se ha publicado en la literatura, la restauración del donante se realizó principalmente a través de la construcción de máscaras de resina pintadas tras tomar un molde de alginato de los rostros de los donantes antes de la cirugía<sup>71</sup> (Figura 148). Otros equipos de trasplantes han restaurado la cara de los donantes con máscaras hechas de silicona<sup>85</sup>.



**Fig. 148.** Preparación de la máscara de resina en nuestro paciente.

En nuestro paciente, el proceso de elaboración de una máscara (epíttesis) en el donante se inició tomando un molde de alginato de la cara del paciente (Figura 148). Al igual que la mayoría de los equipos de TF, preparamos una máscara de resina maquillada que se elaboró en el laboratorio de forma simultánea a la extracción de órganos y tejidos<sup>93</sup>.

## 7.7. INDICACIONES DEL TRASPLANTE DE CARA.

La indicación más común del TF se ha efectuado para restaurar las estructuras de los dos tercios inferiores de la cara, especialmente la zona perioral (Figura 149), incluyendo en algunos casos la frente, párpados y cuero cabelludo, así como el hueso maxilar superior, mandíbula y dientes<sup>89</sup>.



**Fig. 149.** Imagen del primer caso de TF. A la derecha, un dibujo del ATC parcial que se trasplantó.

Los criterios de inclusión en los programas de FT varían de un centro a otro. Hasta la fecha sólo se han incluido a aquellos pacientes con un daño tisular extenso en los que han fracasado los procedimientos de reconstrucción convencionales.

Lantieri y colaboradores consideran como candidatos sólo los defectos que incluyen la destrucción completa del orbicular de los labios y/o los músculos orbiculares de los ojos, sin que haya una opción de una reconstrucción con garantías por medios convencionales<sup>78</sup>. El equipo de Boston sólo incluyó pacientes con un defecto que comprenda >25% del área de la cara y/o la pérdida de una de las partes centrales de la cara, tales como los párpados, la nariz o los labios<sup>153</sup>. Con el fin de encontrar los candidatos óptimos para el FT, Siemionow y colaboradores han desarrollado una herramienta de evaluación preliminar que llaman la puntuación FACES<sup>154</sup>, un sistema para valorar el "déficit facial" en cinco categorías en un intento de estandarizar la búsqueda del alotrasplante facial ideal. Las puntuaciones FACES oscilaron entre 10 (mínimo) hasta 60 (máximo).

Los pacientes fueron excluidos en caso de comorbilidad médica significativa, falta de garantía para el seguimiento del post-trasplante, alto riesgo de cáncer recurrente en virtud de la inmunosupresión y embarazo<sup>153</sup>. Los protocolos para TF consideran sólo a los pacientes estables psicológica e inmunológicamente como receptores potenciales.

En los primeros pacientes, las causas más frecuentes para el TF fueron: quemaduras, traumas por arma de fuego, mordeduras de animales, neurofibromas plexiformes del nervio trigémino en el contexto de neurofibromatosis tipo I y secuelas tumorales. Sin embargo, hay que resaltar que desde el primer TF completo trasplantado realizado con éxito en 2010<sup>72</sup>, el grupo de posibles candidatos a TF se ha ampliado.

Hasta la fecha, el TF se ha realizado en pacientes con lesiones por arma de fuego (n = 12), quemaduras graves (n = 7, incluyendo quemaduras químicas y eléctricas), ataques de animales (n = 3), neurofibromatosis tipo I (n = 3), efectos secundarios de la radioterapia graves, tumoración vascular y trauma laboral (n = 1).

Todos los receptores, antes de entrar en los programas de trasplante pertinentes en cada institución, se habían sometido a varias cirugías para la reconstrucción, cada uno de ellas con un mal resultado funcional y estético<sup>93</sup>. Los donantes fueron seleccionados en base a su raza, color de piel, sexo, tipo de sangre, edad, compatibilidad HLA y el estado inmunológico<sup>79</sup>. Lantieri<sup>14</sup> ha sugerido que las indicaciones para llevar a cabo un TF no deben basarse exclusivamente en las causas etiológicas del defecto, sino que además se deben valorar otros tres aspectos: el déficit anatómico a reconstruir, las características del paciente (calidad de vida, salud, inmunosensibilización, apoyo psicosocial, etc) y la experiencia del equipo de trasplante (Figuras 150 y 151).



**Fig. 150.** Pacientes de Boston evaluados para TF. Todos estos pacientes tenían criterios estéticos y déficits funcionales para ser considerados para TF, pero sólo 4 se incluyeron en el protocolo de TF<sup>153</sup>.



**Fig. 151.** Dos pacientes valorados por el equipo de Baltimore como posibles candidatos a TF<sup>41</sup>.

Hivelin y colaboradores<sup>154</sup> identificaron a los pacientes con neurofibromas plexiformes asociados con neurofibromatosis tipo 1, como posibles candidatos para el trasplante de cara. La no existencia de opciones reconstructivas factibles ha conducido que, hasta la fecha, tres pacientes hayan sido reconstruidos con TF<sup>63,82,93</sup>. Todos los autores están de acuerdo en que los pacientes que sufren de neurofibromas graves localmente agresivos son un grupo potencial de pacientes que pueden requerir la reconstrucción facial con un aloinjerto de tejido compuesto. Sin embargo, este procedimiento aún debe ser considerado como una opción experimental y los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados.

La neurofibromatosis tipo 1 ocasiona tumores por la proliferación difusa de las células de Schwann y axones en el nervio trigémino asociados con la hipertrofia masiva y desfiguración facial, junto con otras anomalías tales como malformaciones vasculares, cambios en la piel y deformidades en los huesos (Figura 152). Es un trastorno genético del sistema nervioso que afecta principalmente al desarrollo y crecimiento de los tejidos de las células neurales (nerviosas). Actualmente no hay cura, sólo un enfoque paliativo.

Debido a las múltiples manifestaciones de la enfermedad, en ocasiones se recurre a la cirugía para extirpar tumores que comprimen órganos u otras estructuras, o en el caso de la neurofibromatosis en el nervio trigémino, si provoca alteraciones funcionales que agraven la calidad de vida de los pacientes. Entre otros criterios de indicación, los pacientes con neurofibromas plexiformes masivos y bilaterales poseen un alto riesgo de malignización, sobre todo después de haber sido objeto de muchos otros procedimientos previos, como ocurre en nuestro caso clínico. En este contexto, hay que tomar en cuenta la opción del trasplante facial. Igual que la opinión científica mundial, consideramos que ya que sólo se han reportado tres

trasplantes hasta el momento, será necesario seguir investigando para considerar este grupo de pacientes como candidatos adecuados para el trasplante facial. Como bien afirman Lantieri y colaboradores<sup>63</sup> nuestros equipos deben ser vigilantes y estar alerta para identificar cualquier transformación maligna atribuibles a la inmunosupresión a largo plazo en este grupo de pacientes.

Por el momento, cuando han transcurrido más de 5 años del primer caso de TF en un paciente con neurofibromatosis, no ha sucedido tal eventualidad.



**Figura 152.** Fotografías evolutivas de los neurofibromas faciales de nuestro paciente, desde la edad de 2 años hasta los 35 años.

### ***Evolución del trasplante facial. De parcial a total.***

Antes del trasplante de cara número 12 (primer TF completo de toda la cara), todos los trasplantes habían sido parciales incluyendo diferentes cantidades de los tejidos blandos y hueso, y algunas unidades estéticas de la cara. Después del primer trasplante de cara completo, hecho en Barcelona en Marzo de 2010, se produjo un cambio en el paradigma reconstructivo del TF. Los conceptos clásicos de la estética facial se aplicaron a un trasplante facial. A partir de ese momento, de los siguientes 16 TF, 11 fueron trasplantes de cara completos (con extirpación de los tejidos



deformados y normales para lograr una restauración funcional y estética completa), y 5 fueron trasplantes parciales.

Este enfoque de TF completo ha demostrado ser eficaz y seguro, pues la mayoría de los equipos de TF han comunicado resultados excelentes con esta técnica. De hecho, a pesar de la crítica inicial al sacrificio de tejido normal que conlleva eliminar toda la cara (por ejemplo, en casos de trauma), la mentalidad cambió gracias a los excelentes resultados y evolución del trasplante facial total. La ablación total de los tejidos siguiendo las unidades faciales y la restauración de la anatomía que falta con un TF completo da lugar a mejores resultados anatómicos y funcionales (Figura 153). Por otra parte, la nueva anatomía completa permite realizar procedimientos secundarios de refinamiento convencionales, como se llevan a cabo como en cualquier otro paciente.

Así pues, el TF completo ha demostrado que puede restaurar deformidades severas, permitiendo que los pacientes recuperen una vida nueva y ofrece a los cirujanos una nueva herramienta para la obtención de nuevos tejidos normales y poder lograr así caras nuevas y completas.



**Fig. 153.** Arriba: modelo quirúrgico del primer TF completo.  
Abajo: resultados clínicos.

## 7.8. INMUNOLOGÍA EN EL TRASPLANTE DE CARA.

### ***Rechazo agudo y crónico del ATC.***

La piel es el componente más importante y más extenso del TF, y es bien conocido que la piel (y la mucosa) tienen una elevada inmunogenicidad, por lo que se espera que el rechazo debe de ser particularmente problemático. Por ello, después de un TF es inevitable que se puedan desencadenar episodios de rechazo agudo y crónico<sup>59,136</sup>. Puesto que el rechazo puede ocurrir en diferentes momentos después del trasplante, se ha clasificado como: hiper-agudo (dentro de los primeros 48 horas), agudo (en cuestión de días y meses después del trasplante) o crónico<sup>155</sup>.

Aunque hasta el momento no se ha informado de ningún rechazo hiper-agudo del injerto, los rechazos agudos parecen ser inevitables: todos los receptores de FT tuvieron por lo menos un episodio de rechazo agudo en el período de seguimiento de un año<sup>105</sup>. Este se manifiesta como enrojecimiento de la piel, inflamación y presencia de nódulos y pápulas. Sin embargo, si bien se esperaba que se produjera una incidencia estimada de 30 a 50 % de rechazo crónico dentro de los 5 años después del TF<sup>158</sup>, la primera paciente con TF cumple ya más de 8 años después de la cirugía y, afortunadamente, en este largo periodo no se han reportado signos de rechazo crónico o de enfermedad de injerto contra huésped<sup>84</sup>.

Respecto a los episodios de rechazo agudo, la gravedad fue muy variable en el primer año del trasplante<sup>126</sup>. Al menos 11 pacientes tuvieron sólo un episodio grado 1<sup>140</sup>, mientras que otros cinco tuvieron episodios progresivos de grados 1-3<sup>157</sup>. Uno de los receptores tuvo un presunto grado 4 de rechazo que condujo a la muerte<sup>158</sup>. Pocas descripciones de los episodios de rechazo después de 1 año están disponibles en la literatura, probablemente debido en parte, al poco tiempo de seguimiento de los casos. Entre ellos hay dos pacientes<sup>140</sup>, uno de los cuales no cumplió con el tratamiento inmunosupresor<sup>62</sup>. Otro receptor fue tratado por la evidencia histopatológica de grado 3 rechazo en la biopsia de la mucosa oral, sin ninguna evidencia de rechazo en la piel<sup>67</sup>. En un injerto se desarrolló una rosácea e imitó un rechazo agudo, hasta que fue tratada de forma exitosa con metronidazol tópico<sup>159,160</sup> (Figura 154).

Los episodios de rechazo han sido por lo general fácilmente reversibles con corticosteroides (tratamiento en bolo), suplementados en algunos casos por fármacos tópicos (esteroides<sup>93</sup> y tacrolimus<sup>58</sup>). Otros tratamientos incluyen el aumento del nivel de tacrolimus<sup>62</sup>, fármacos tópicos solos<sup>159</sup>, y observación<sup>72</sup> en un caso de rechazo grado 1.

Además de los medicamentos de uso tópico para casos de rechazo grado 2, en los casos de grado 3 se han tenido que emplear plasmaféresis, eculizumab, bortezomib, y algunas drogas de inducción como la globulina anti-timocitos y alemtuzumab. Un paciente con grado 2-3 de rechazo no resuelto<sup>72</sup> tuvo que ser tratado con sirolimus (además de tacrolimus y esteroides).



**Fig. 154.** Fenómeno de transmisión de una rosácea en el aloinjerto en el primer caso del grupo de Amiens y en el primer caso de Boston<sup>159,160</sup>.

### ***Prevención y tratamiento del rechazo.***

De los 28 trasplantes faciales realizados hasta la fecha, solo se han publicado detalles de la estrategia de la inmunosupresión y los resultados en 18 TF<sup>72,73,78,126,127</sup>. El tratamiento inmunosupresor en pacientes con un trasplante facial es similar al régimen utilizado en el trasplante de órganos sólidos. Consiste en una "inducción", que se inicia en una etapa temprana durante o incluso antes de la cirugía, seguida de una fase de "mantenimiento" durante el tiempo que el trasplante se mantiene en el receptor.

1. Aunque las estrategias de la inmunosupresión varían ligeramente de un centro a otro, la mayoría de los equipos de trasplante de cara emplean una terapia de inducción con globulinas antitimocito policlonales (ATG), anticuerpos monoclonales del receptor anti-interleucina 2 (IL-2) como daclizumab y basiliximab, anticuerpos monoclonales anti-CD3, mofetil micofenolato, metil-prednisolona y tacrolimus (inhibidor anti-calcineurínico)<sup>161-165</sup>.
2. El mantenimiento y prevención del rechazo del TF se basa, hoy en día, en el empleo de una inducción de una inmunosupresión global, no específica,

mediante una terapia triple postoperatoria basada en la administración de mofetil micofenolato, tacrolimus y prednisolona<sup>161-165</sup>.

### ***Estrategias de inmunosupresión.***

Todos los protocolos utilizaron el tacrolimus al principio a dosis de 10 -15 ng/ml en un periodo inicial de 1-5 meses, y en la mayoría de casos se hizo un descenso a una dosis de mantenimiento de 8 -10 ng/ml. El micofenolato mofetilo ha sido utilizado de manera uniforme en todos los casos, y se ha suspendido por protocolo en una paciente. Se utilizaron bolos de esteroides iniciales con disminución gradual en todos los pacientes. Los esteroides fueron finalmente retirados en cuatro pacientes a las 7 semanas, 8 semanas, 22 semanas y 51 semanas<sup>62,67,80</sup>.

Este régimen inmunosupresor debe continuarse de por vida, lo que conlleva riesgos de toxicidad y complicaciones infecciosas (infecciones oportunistas por citomegalovirus, herpes, etc), metabólicas (diabetes), nefrotoxicidad, hipertensión y neoplasias<sup>86</sup>. Aunque teóricamente también existe el riesgo del rechazo crónico, por el momento no se conoce hasta qué punto los tratamientos inmunosupresores pueden provocar la disfunción del ATC a lo largo plazo y acortar su vida útil, ya que no se ha reportado ningún caso con evidencia clínica o histológica de rechazo crónico<sup>84</sup>.

Con el fin de evitar el rechazo del injerto, todos los equipos realizan el screening sanguíneo y la compatibilidad HLA en el preoperatorio. Para la prevención de los episodios de rechazo tras el trasplante se requiere un seguimiento sistemático clínico realizando biopsias en la piel y/o mucosa oral<sup>59</sup>. En varios casos se ha trasplantado un colgajo libre centinela del donante donde tomar biopsias de seguimiento y monitorización de los signos clínicos y patológicos de rechazo del injerto<sup>79</sup>.

Aunque los injertos centinela podrían disminuir los efectos de confusión ambiental en el análisis histopatológico y clínico, su uso para el TF no está claro. La biopsia de mucosa (aunque se utiliza en algunos casos para el diagnóstico patológico de rechazo) no se incluye en la clasificación de Banff<sup>7</sup>. En la mucosa oral, por su continua exposición a un trauma de bajo grado y las altas cargas de antígenos de los alimentos y flora bacteriana, es probable que cause más confusión que la biopsia de la piel local del injerto. Sin embargo, los episodios de rechazo en el colgajo centinela parecen corresponder con la del rechazo del trasplante de la cara, y los colgajos centinela podrían ser útiles para monitorizar mediante biopsias seriadas sin necesidad de hacerlo en el tejido facial.

Todos los receptores de TF han experimentado distintos niveles de rechazo agudo<sup>58,70,80</sup>. Sin embargo, todos los episodios de rechazo se han resuelto con éxito mediante un aumento de la inmunosupresión sistémica<sup>82,93</sup>.

En el TF, los episodios de rechazo leve podrían ser más sencillos de tratar comparados con los del trasplante de órganos sólidos, debido a la visibilidad inmediata de la piel y su fácil inspección. Este efecto podría llevar a un exceso de tratamiento de rechazo leve y una exacerbación de las complicaciones infecciosas. El único ejemplo publicado de rechazo grado 1 que se manejó con observación clínica y se resolvió de forma espontánea. Sin embargo, la rápida corrección del rechazo leve podría ser la razón que explicarse la ausencia de rechazo crónico en pacientes que han tenido un trasplante facial. No obstante, se aconseja a los pacientes que eviten el trauma mecánico y ambiental (por ejemplo, la exposición excesiva al sol). Tales eventos podrían precipitar episodios de rechazo agudo, que aumentarían las posibilidades de deterioro y la aceleración de vasculopatía crónica en el injerto<sup>166,167</sup>.

### ***Nuevas estrategias.***

Las investigaciones actuales se centran en conseguir nuevas moléculas inmunosupresoras que permitan el reajuste de fármacos (como los corticoides) y evitar los problemas asociados al rechazo crónico. Las investigaciones se focalizan sobre todo en los anticuerpos anticélulas T, el desarrollo de moléculas más selectivas con menos toxicidad sobre órganos (riñón, hígado) y la creación de un estado de quimerismo hematopoyético. Además, se están estudiando nuevas asociaciones de inmunosupresores para reducir las dosis de cada uno, y así poder llegar a disminuir la toxicidad. En algunos centros se han empleado: infusión de médula ósea, timoglobulina, anti-IL-2 receptor de anticuerpos e irradiación de rayos-X. Dado que la piel del TF es la parte más antigénica del aloinjerto, se ha empleado también el tratamiento tópico con pomadas de tacrolimus y la fototerapia<sup>137</sup>.

## **7.9. RESULTADOS FUNCIONALES Y ESTÉTICOS EN EL TF.**

El TF tiene como objetivo restablecer las funciones para hablar, tragar y la movilidad de la musculatura mímica, así como ofrecer mejoras estéticas que permitan a los pacientes llevar una vida social normal. Aunque no se puede realizar un análisis sistemático de todos los casos por las características singulares de cada uno de los pacientes, los resultados de los primeros TF, en su conjunto, son muy convincentes. Como los resultados a largo plazo aún están pendientes de valorar y

publicar por los distintos equipos de TF, no se puede hacer en la actualidad una evaluación final con respecto a los resultados senso-motores.

A diferencia de los trasplantes de órganos sólidos, en los cuales se detecta una función metabólica muy pronto después de la revascularización del órgano, el ATC es viable inicialmente después de la reperfusión en quirófano, pero la actividad motora y la sensibilidad de la cara están ausentes. Por consiguiente, en los primeros meses de seguimiento, se plantea el desafío de la regeneración nerviosa y la rehabilitación muscular, así como la capacidad del paciente para reintegrar el aloinjerto en la corteza sensorial y motora a nivel del sistema nervioso central. Entre los 6-9 meses, los pacientes han vuelto a los rangos normales en cuanto a la sensación de calor y frío, y han recuperado la sensibilidad discriminativa de la cara. La recuperación de los movimientos pasivos y activos de los labios se ha obtenido entre 6 y 12 meses, pero los resultados difieren entre el TF completo o parcial<sup>60,67,80,86</sup>. Los pacientes han sido capaces de respirar por la nariz, oler, masticar, tragar, comer, recuperar la fonación y hablar.

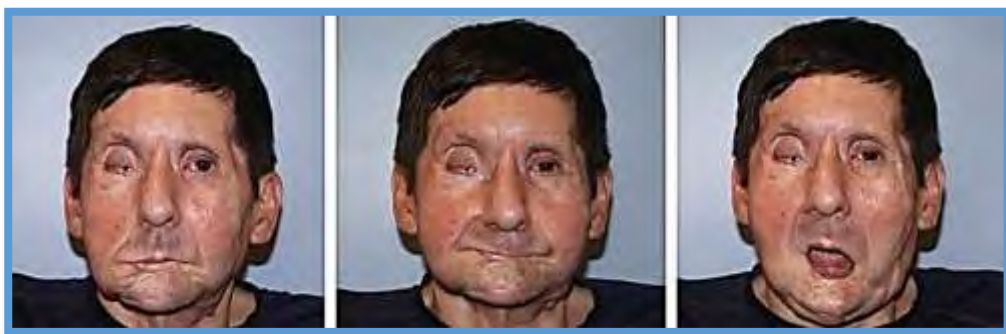
Las mejoras funcionales han ido en paralelo a la recuperación motora, llegando en algunos casos, a la restauración de la capacidad funcional casi normal<sup>84</sup>. En casi todos los pacientes, en mayor o menor medida, la recuperación de los movimientos faciales y la función ha sido favorable devolviendo a las personas la habilidad de comer, beber, hablar, oler y sonreír<sup>93,164</sup>. La recuperación del habla inteligible se informó en cuatro pacientes 1 mes tras el trasplante<sup>78</sup>, y en otro paciente se comunicó una mejora significativa en la deglución, la respiración y el olor inmediatamente después de la cirugía<sup>159</sup>.

Incluso sin una coaptación satisfactoria del nervio facial, se ha observado la recuperación de la capacidad de hablar, beber y comer normalmente a los 2 años<sup>62</sup>. El uso de injertos de nervios de interposición para la reparación del nervio facial llevó a la restauración de la función a los 8 meses después del trasplante. Se ha obtenido una reducción significativa en la escala de dolor crónico causado por las cicatrices y los tejidos con contracturas presentes antes del TF, de ocho sobre diez antes del trasplante, a uno sobre diez después del mismo<sup>70</sup>. En otro paciente se procedió a la decanulación de la traqueotomía a los 12 meses después de 15 años de dependencia<sup>92</sup>.

La tasa de recuperación sensorial, motora y funcional depende de la adherencia al régimen inmunosupresor y de un programa de rehabilitación temprano y agresivo, que podría ayudar a mejorar la función del aloinjerto<sup>168</sup>. En la actualidad, el efecto de la rehabilitación agresiva para la mejora de la función del aloinjerto no está clara: el movimiento espontáneo de la musculatura facial se ha detectado en algunos pacientes poco después del trasplante, independientemente de la participación en este tipo de programas de rehabilitación<sup>159</sup>. En algunos casos, la rehabilitación a menudo ha comenzado a las 48 horas después de la cirugía e incluye

terapia para fonación, ejercicios de movimiento facial y reeducación sensorial<sup>168</sup>. Estas medidas pretenden acelerar la reorganización cortical y promover el reconocimiento y la integración de los músculos recién trasplantados en la corteza motora del paciente<sup>169</sup>. Dicha plasticidad cerebral contribuye a resultados favorables tras el TF<sup>170</sup>. La visión se considera un importante factor determinante de la reorganización cortical, la reintegración socio-familiar y el resultado funcional final. Algunos autores han considerado que la ceguera es una contraindicación para indicar el trasplante<sup>171</sup>. Sin embargo, un paciente ciego que recibió un TF completo tuvo resultados funcionales prometedores en 1 año<sup>80</sup>. Por lo tanto, la importancia de la motivación del paciente, la rehabilitación y la adhesión a la inmunosupresión no puede ser menospreciada.

La recuperación de los movimientos faciales les ha permitido expresar sus sentimientos y tener una cierta expresión facial. Los resultados estéticos son satisfactorios en general, y los pacientes son capaces de desarrollar su vida cotidiana sin necesidad de usar una epíttesis y sin llamar la atención (Figura 155).



**Fig. 155.** Integración funcional y estética del trasplante de tejidos faciales en el primer paciente operado en Boston. Izquierda: la expresión facial neutra. Centro: en sonrisa. Derecha: al abrir la boca<sup>172</sup>.

## 7.10. RESULTADOS PSICO-SOCIALES EN EL TF.

Los resultados psicológicos después de la cirugía del TF se desconocen con exactitud debido a la naturaleza novedosa del procedimiento, aunque los resultados preliminares de los primeros casos de trasplantes han reportado resultados positivos. En general, los pacientes experimentan una aceptable calidad de vida con reintegración social y cambios significativos por haber recuperado su imagen corporal, sin trastornos psicológicos<sup>63</sup>. Lantieri y cols<sup>78</sup> han publicado mejoras cuantitativas en la calidad de vida en sus primeros 4 casos. Algunos pacientes se han reintegrado incluso a la vida laboral.

Hasta el momento, no se han detectado problemas con respecto a la transferencia de identidad ni por el cambio en la imagen corporal entre los receptores de un TF. Tras la interposición de la cara del donante sobre el receptor, lo que se obtiene es una mezcla de ambos sujetos, y se forma un rostro nuevo debido a las diferencias de las estructuras óseas propias de cada cara. Por eso, las preocupaciones iniciales acerca de aparición de sentimientos de despersonalización hacia la nueva cara y la transferencia o división de la identidad del donante no han sido fundamentadas. Los receptores no se asemejan a los donantes, de acuerdo con las familias de los donantes, los receptores y equipos de trasplante<sup>33</sup>. Una revisión de los resultados psicológicos tras el TF mostró una disminución de la prevalencia de la depresión y mejoró significativamente la imagen corporal, el sentido de sí mismo, la comunicación verbal y la reintegración social<sup>80,84,93,173</sup>. Todos los pacientes han aceptado su nuevo rostro, con mejor calidad de vida y varios pacientes regresaron al trabajo<sup>80,84,93,151</sup>.

El resultado psicológico abrumadoramente favorable es probablemente resultado de la rigurosa selección preoperatoria con una evaluación psiquiátrica y psicológica de los pacientes, escogiendo pacientes que se consideran estables psicológicamente, motivados y cumplidores<sup>168</sup>.

Hasta la fecha, se han publicado tres trabajos sobre pruebas psicológicas cuantitativas:

- Chang y Pomahac encontraron en tres receptores, una mejoría significativa en la calidad de vida de la salud física y mental basada en el MOS-SF 12<sup>174</sup>.
- Lantieri y su equipo mostraron una mejora cuantitativa en la calidad de vida de sus primeros pacientes, respectivamente utilizando diferentes escalas subjetivas de calidad de vida (cuantitativas y no cuantitativas) como el cuestionario Short-Form 36 (SF-36) y la Derriford Appearance Scale 59 (DASila-59). Tres de sus pacientes se reincorporaron a su actividad laboral, facilitando así su integración social<sup>93,153</sup>.
- Coffman y Siemionow sugirieron la introducción de un protocolo estándar de seguimiento psicológico para realizar un examen psicológico después de la cirugía de trasplante, planteando la cuestión de si una mejora significativa de la calidad de vida puede compensar los riesgos y efectos secundarios de la inmunosupresión<sup>175</sup>.

La excepción más notable es el paciente operado en China quien, disgustado con los efectos secundarios y el coste de los inmunosupresores, suspendió estos y llegó a confiar en un cambio a los remedios tradicionales, dando lugar a múltiples episodios de rechazo y la muerte<sup>158</sup>. Este desenlace podría haberse evitado mediante una educación y evaluación más cuidadosa preoperatoria, y un seguimiento psiquiátrico postoperatorio.



### 7.11. CONSIDERACIONES BUCALES EN EL TRASPLANTE DE CARA.

Los pacientes con TF pueden necesitar también cuidados odontológicos específicos que hay que considerar en el contexto de pacientes inmunosuprimidos (Fig. 156). Meningoud y colaboradores<sup>66</sup> publicaron un exitoso caso de inserción de implantes dentales y colocación de una prótesis dentaria, argumentando que para lograr una mejora estética y funcional del paciente trasplantado y su reinserción social, era necesario la rehabilitación oral.



**Fig. 156.** Fotografías de control de nuestro paciente en una de las visitas de seguimiento. Derecha: detalle de cuidados dentales.

Otro aspecto relevante es el manejo de la oclusión dentaria en aquellos aloinjertos que incluyan el maxilar y la mandíbula con dientes. Conseguir la oclusión correcta de los maxilares es una condición necesaria en el TF para restaurar la forma y la función. Gordon y colaboradores<sup>89</sup> han enfatizado la importancia de conseguir no solo el mejor perfil y la armonía de la proyección sagital del esqueleto, sino obtener una correcta relación maxilo-mandibular. Para ello preconizan la planificación ortognática en los TF con componentes óseos para conseguir una oclusión dental adecuada y de relación clase I, dadas las discrepancias que surgen entre el maxilar, la mandíbula y los dientes del donante y del receptor. Algunos autores han reportado algún grado de maloclusión, como uno de los pacientes intervenidos en París, quien tuvo que ser intervenido una segunda vez tras el TF por este motivo<sup>14</sup>. Se realizó entonces una osteotomía bilateral de la mandíbula.



**Fig. 157.** ATC en bloqueo intermaxilar para asegurar la oclusión, en un ensayo de TF completo del equipo de ED Rodríguez<sup>92</sup>.

De los 17 casos clínicos publicados incluyendo ya sea maxilar o mandíbula, sólo ocho han contenido un maxilar o mandíbula completa. En estos casos, lo más que se pudo conseguir entre maxilares de dos individuos diferentes fue una oclusión híbrida, ya que es difícil lograr en el momento del trasplante una relación oclusal precisa que sea a la vez funcional y anatómica<sup>176</sup>. En un paciente, se trasplantaron parcialmente el maxilar y la mandíbula portando algunos sectores con dientes, lo que dio resultado a una oclusión híbrida parcial<sup>108</sup>. En este contexto, la mejor oclusión híbrida sólo puede recrear parte de las funciones de masticación y habla.

Por otro lado, el trasplante bimaxilar permite una oclusión adecuada, sólo limitado por la precisión en la colocación de los maxilares, aunque estos procedimientos adicionales aumentan la duración y la complejidad de la cirugía. Por eso, algunos equipos abogan por realizar el trasplante bi-maxilar de los segmentos de dientes, con un apoyo en maxilar y mandíbula siempre que sea posible, potencialmente incluso para los defectos de una sola mandíbula (Figura 157). Sin embargo, el trasplante bimaxilar podría dar lugar una oclusión no perfecta, incluso con la planificación asistida por ordenador preoperatorio (Figura 3). Este error es probablemente el resultado de que el ajuste de la relación entre el cóndilo mandibular y la fosa se hace durante la anestesia, que es diferente de la actividad consciente donde se produce un desplazamiento de la mandíbula por la actividad muscular<sup>134</sup>. El perfeccionamiento de las tecnologías como el diseño asistido por ordenador y modelado, navegación intraoperatoria y las osteotomías de corte mediante guías de pre-fabricadas<sup>92</sup> podría mejorar aún más el corte y la colocación del esqueleto facial.

## 7.12. CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS EN NUESTRO CASO CLÍNICO

El procedimiento operatorio en nuestro paciente se compuso de cuatro fases:

1. Extracción de un ATC de un donante a corazón parado.
2. Trasplante heterotópico provisional (PHT) del ATC en el muslo del receptor.
3. Resección tumoral en monobloc que provocó un defecto facial severo.
4. Reconstrucción del defecto por medio del trasplante de un ATC ortotópico.

La resección tumoral comenzó tras confirmar que el trasplante era viable en su ubicación heterotópica, permitiendo de este modo un tiempo quirúrgico que se requirió para preparar el defecto del receptor, sin afectar el tiempo de isquemia del aloinjerto.

Durante la extracción de los tumores en pacientes con neurofibromas plexiformes masivos es esperable un aumento de la pérdida de sangre<sup>154</sup> porque este tipo de tumores están muy vascularizados y también existe un aumento de la fragilidad vascular causada por la propia neurofibromatosis tipo 1. Nuestro paciente tuvo una hemorragia no controlada durante la extirpación del tumor, y en este sentido, la técnica de trasplante provisional heterotópico (PHT) nos proporcionó un tiempo adicional para llevar a cabo una hemostasia cuidadosa y meticulosa en esta fase.

Elegimos los vasos femorales como vasos receptores del PHT por múltiples razones. En primer lugar, porque el acceso a los vasos femorales era sencillo. Por otra parte tienen una anatomía predecible y un calibre congruente para la anastomosis a los vasos carotídeos y yugulares. La ubicación distante entre el muslo y la cara también favoreció que los dos equipos de trasplantes pudieran funcionar simultáneamente. Esta técnica tiene una tasa muy baja de complicaciones.

Hasta la fecha, la mayoría de los aloinjertos faciales extraídos de un donante se han realizado a corazón latiendo, exceptuando el paciente de China y el de Sevilla<sup>61,76</sup>. En ninguno de estos 2 casos de TF se han comunicado casos de necrosis.

Por otra parte, el examen perioperatorio de los aloinjertos confirmó que los trasplantes estaban totalmente vascularizados por vasos unilaterales. Sin embargo, los aloinjertos extraídos de un donante a corazón no latiente pueden mostrar una considerable hemorragia después de la revascularización. En el caso particular del trasplante facial chino<sup>62</sup>, la pérdida de sangre fue muy significativa como resultado de una extracción rápida desde el donante en muerte cardíaca porque no se tomaron medidas para el control hemostático del ATC.

Por el contrario, la PHT del ATC en el muslo nos permitió llevar a cabo un **trabajo "de banco", con una cuidadosa inspección de los vasos más relevantes bajo**

ampliación con gafas-lupa, por lo que se disminuyó la pérdida de sangre post-desclampaje. En nuestra experiencia, la planificación de la extracción de un donante cadavérico condujo a la fácil aceptación del procedimiento tanto por los cirujanos de trasplante de órganos sólidos como por el coordinador de trasplantes de órganos, ya que permitió la donación sin amenazar a órganos vitales (es decir, el corazón o los pulmones) de pacientes en condiciones médicas muy críticas, en un escenario de extracción multiorgánica, cuando se involucran diferentes equipos quirúrgicos de trasplante. Un punto crucial en la planificación de trasplante multiorgánico es minimizar la pérdida de sangre y evitar la inestabilidad hemodinámica y la isquemia del tejido con el fin de permitir la donación segura de órganos sólidos<sup>75</sup>. Por otra parte, el poder incluir a los donantes a corazón parado en la lista de potenciales donantes puede redundar en un mayor número de donantes potenciales. Los donantes en condiciones hemodinámicas inestables pueden ser considerados para la donación de ATC cuando se puede lograr una revascularización rápida y sencilla del ATC gracias al trasplante provisional en un lugar heterotópico.

Nuestro paciente había sido sometido previamente a 17 procedimientos quirúrgicos en un intento de eliminar los neurofibromas plexiformes faciales años antes. En consecuencia, nuestro paciente ya tenía una parálisis facial total en el lado derecho antes del trasplante y casi una parálisis facial completa en el lado izquierdo. A pesar de esto, la apariencia facial y la función del receptor ha mejorado gradualmente en los primeros 24 meses. Nuestro paciente ha aceptado los tejidos trasplantados, como parte de su cuerpo. En la actualidad el paciente ha mejorado significativamente su fonación y ha logrado una alimentación oral autónoma. La reintegración a su vida social anterior se ha logrado con éxito y muestra un alto grado de satisfacción personal y familiar.

Las experiencias que se han llevado a cabo durante los últimos años han demostrado la viabilidad de la extracción de un ATC del eje de la carótida/sistema yugular, sin poner en peligro los órganos sólidos, en donantes con muerte encefálica a corazón latiendo. La realización del trasplante en una sola fase parece ser el método ideal, ya la coordinación de la donación a corazón no latiente es mucho más difícil debido al aumento de la isquemia del ATC facial y de la significativa hemorragia que se produce después de la re-vascularización. Nosotros hemos hecho por primera y única vez, un caso con éxito de trasplante provisional en el muslo de un aloinjerto facial humano, como una técnica alternativa a tener en cuenta en el TF humano. La PHT ha demostrado ser un procedimiento alternativo fiable para permitir la extracción del injerto facial en un donante cadavérico. Sin embargo, a pesar del éxito de nuestro caso, la PHT todavía debe ser considerada como un procedimiento innovador y como una técnica experimental. Somos muy conscientes de que, como con cualquier otro procedimiento pionero, las cuestiones éticas siempre estarán presentes.

### 7.13. REVISIONES Y REFINAMIENTOS POST-TRASPLANTE.

A medida que se ha incrementado el número de trasplantes de cara realizados, y por ende, la atención postoperatoria y revisiones de los pacientes, se ha ido planeando diversos refinamientos quirúrgicos para optimizar los resultados estéticos y funcionales<sup>92,177</sup>.

La mejora funcional y estética se puede ayudar de varios procedimientos secundarios como por ejemplo el re-alineamiento de los huesos maxilares y/o de las piezas dentales, re-suspensión de los tejidos blandos, injerto de piel de espesor total, inyección de grasa y la dermoabrasión<sup>178,179</sup>. Los objetivos de estos procedimientos de revisión se enfocan a optimizar los resultados funcionales, acentuar las características faciales desdibujadas por el exceso de tejido, garantizar el color y la textura adecuada e igualar el espesor en la totalidad de la cara (Figura 158).

La revisión de un trasplante de tejidos faciales plantea riesgos adicionales que no aparecen en una cirugía reconstructiva convencional y que es necesario sopesar cuidadosamente. Las complicaciones potenciales incluyen:

1. Mayor susceptibilidad a la infección y peor cicatrización de la herida debido a la inmunosupresión<sup>180,181</sup>.
2. Complicaciones anestésicas en un paciente inmunocomprometido<sup>182</sup>.
3. Aumento de la inflamación como resultado directo de la agresión quirúrgica aumentando la probabilidad de rechazo agudo<sup>183</sup>.

El alto coste de un resultado negativo conduce a la comprensible oposición de los equipos quirúrgicos a revisar un aloinjerto y comprometer su pronóstico.





**Fig. 158.** Distintas fotografías tomadas al paciente Richard Norris, operado por el equipo de Rodríguez, después de varias cirugías de refinamiento.

Si el trasplante de cara no cumpliera con la previsión inicial de optimizar la forma y función de la cara, y contando con el consentimiento de los pacientes en términos de riesgo-beneficio, se han realizado varios procedimientos de revisión y refinamiento, por ejemplo<sup>95,158,159</sup>:

1. La escisión de piel redundante.
2. La rotación, re-alineación y re-oclusión del maxilar.
3. Revisión de cicatrices y re-suspensión tejido.
4. Injerto de cartílago para la restauración del volumen.
5. Implantes dentales para lograr una oclusión óptima.

Estas revisiones no parecen haber causado complicaciones importantes ni afectado en modo alguno al rechazo inmunológico<sup>63</sup>, sino que antes bien, parecen haber reducido aún más la morbilidad psicológica de los pacientes, aliviando las preocupaciones acerca de la identidad<sup>184</sup>.

#### **7.14. COMPLICACIONES POST-TRASPLANTE.**

A pesar de la complejidad del procedimiento, como se ha referido en secciones anteriores, no se han publicado casos de pérdida del trasplante por fallos quirúrgicos, como trombosis arterial o venosa o daño tisular debido a la prolongación del tiempo de isquemia fría. Sin embargo, el primer receptor de un injerto de cara completa en España desarrolló una trombosis en el 3º día postoperatorio que pudo ser controlado con éxito<sup>72</sup>. En varios casos se han documentado complicaciones quirúrgicas menores comunes, tales como trastornos de la cicatrización de heridas,

hemorragias y dolor que pudieron ser tratados de forma conservadora o mediante una intervención quirúrgica adicional.

Las complicaciones más importantes a las que se enfrentan los equipos de trasplante son las derivadas de la terapia inmunosupresora, incluyendo la toxicidad de fármacos que conducen a trastornos metabólicos, infecciones oportunistas y una mayor incidencia de tumores malignos:

- Especialmente tacrolimus, un potente inhibidor de la calcineurina, que es bien conocido por su grave nefrotoxicidad<sup>78</sup>.
- A pesar de protocolo de medicación profiláctica antimicrobiana rigurosa, la mayoría de los pacientes con aloinjertos faciales han sufrido de infecciones oportunistas como citomegalovirus, herpes simple, herpes zoster, *Candida albicans*, y las infecciones bacterianas, la mayoría de las cuales han podido ser tratadas con éxito<sup>93</sup>.
- Debido a un mayor riesgo de carcinogénesis en el contexto de un sistema inmune suprimido, lo más probable es que exista una correlación entre la medicación inmunosupresora y la aparición de tumores en pacientes de FT. En este contexto, el primer receptor de TF ha sido diagnosticada de displasia de cérvix, tratada quirúrgicamente. En el segundo paciente del grupo Dubernard / Devauchelle se produjo una infección por el virus Epstein -Barr que pudo haber causado un linfoma de células B pero que se trató con éxito con rituximab<sup>185</sup>. En este sentido, la Neurofibromatosis tipo 1 como indicación para el trasplante facial puede cuestionarse críticamente, ya que en condiciones de inmunosupresión puede ocurrir el desarrollo de tumores de la vaina nerviosa periférica del tumor, como ya se ha observado después de los trasplantes de órganos sólidos<sup>186</sup>.

Por último, se han recogido hasta la fecha tres casos de muerte asociados al procedimiento de TF:

- El primer paciente que no sobrevivió a este procedimiento fue un caso intervenido en París, quien recibió un trasplante concomitante de cara y bilateral de manos. Este paciente desarrolló una infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en el aloinjerto que le llevó a una terapia en cuidados intensivos prolongada con resultado de shock séptico y neumonía, que le condujo a la muerte<sup>137</sup>.
- El segundo paciente era un receptor chino que murió 27 meses después de la operación. La causa exacta de su muerte no ha sido completamente aclarada, pero se cree que ha sido debido al incumplimiento de la terapia inmunosupresora, causando un fallo multiorgánico<sup>97</sup>.
- El tercer paciente fallecido correspondió al paciente trasplantado en Valencia para reconstruir una secuela post-oncológica. El receptor murió

a los dos años tras desarrollar una recurrencia (pseudosarcoma en la base de la lengua) asociado al parecer a infección VIH e inmunosupresión<sup>104</sup>.

La mortalidad de 11,5% reabre para algunos la cuestión del riesgo frente al beneficio en el trasplante facial. Este porcentaje de mortalidad plantea de nuevo el tema del riesgo-beneficio para el trasplante de cara, un procedimiento destinado a mejorar la calidad de vida, en lugar que salvar una vida<sup>101</sup>.

### 7.15. REPERCUSIONES ÉTICAS EN EL TRASPLANTE DE CARA.

Desde el punto de vista ético, la principal cuestión debatida ampliamente en la literatura ha sido la necesidad de someter a las personas a un tratamiento inmunosupresor para toda la vida, con el consiguiente aumento del riesgo de desarrollar complicaciones<sup>136</sup>, **cuando ésta no es una cirugía para "salvar vidas"**. Desde ese punto de vista, los riesgos de la terapia inmunosupresora podrían ser mayores que los beneficios del procedimiento. Con este procedimiento se expone a personas sanas a los riesgos de la inmunosupresión. Sin embargo, todos los equipos de trasplantes han comunicado que el restablecimiento de las capacidades **funcionales y la restauración de la cara "han cambiado la vida de los pacientes"**, y que se ha producido una mejora considerable en su calidad de vida<sup>80</sup>.

Un problema todavía no resuelto se plantearía si se produjera el rechazo y la pérdida total del aloinjerto<sup>93</sup>. La pérdida del órgano trasplantado puede ser el resultado de una complicación quirúrgica irreversible (trombosis de los pedículos vasculares no revascularizable), el resultado de un proceso de rechazo irreversible en estadio final (grado 4 histopatológico) o producirse por disminuir o alterar el protocolo de inmunosupresión ante complicaciones vitales en el paciente.

Ante esa catastrófica situación, quedarían muy pocas opciones reconstructivas para ese paciente<sup>86</sup>. En el caso de ser necesaria la extirpación del tejido trasplantado, el paciente podría volver a la situación clínica similar a la del inicio de su deformidad, o desafortunadamente, a una situación mucho peor como consecuencia de la intervenciones previas. Hipotéticamente se podrían plantear dos situaciones:

1. Indicar nuevas técnicas de Cirugía Reconstructiva convencionales para intentar reconstruir al paciente, con el objetivo de que el paciente no se encuentre nunca en una situación peor a la del inicio del proceso de trasplante.
2. El paciente quedaría abocado a un re-trasplante pues en caso contrario, la situación clínica sería incompatible con la vida.



Las principales preocupaciones éticas planteadas el trasplante de la cara son similares a los primeros debates éticos sobre el trasplante de mano<sup>187</sup>. Debido a la complejidad del procedimiento y los riesgos / beneficios desconocidos a largo plazo, la decisión más importante todavía es la buena selección del candidato. El mejor candidato es aquel que<sup>121,168,187</sup>:

1. Comprende perfectamente las implicaciones de la inmunosupresión potencialmente permanente y sus comorbilidades graves, como infecciones, cáncer, pérdida del injerto y muerte.
2. Está motivado, comprometido y es compatible con una intensa rehabilitación postoperatoria, el tratamiento psicológico y los protocolos de inmunosupresión.
3. Tiene un fuerte sistema de apoyo social que les ayudará a hacer frente a los muchos desafíos post-trasplante, incluyendo exposición a los medios de comunicación, la adaptación a la imagen corporal y la re-integración social.

El consentimiento informado es crucial antes de realizar un alotrasplante por las mismas razones comentadas anteriormente. A diferencia de un trasplante de hígado que suele tener una indicación urgente para salvar la vida de una persona, el trasplante de cara no se debe hacer sin un consentimiento informado. Más aún, se ha planteado la cuestión de si el consentimiento puede ser verdaderamente informado si el receptor no vive previamente con el defecto durante algún tiempo. Algo así como se plantea en la reconstrucción mamaria, donde un período de espera post-mastectomía puede permitir la resolución de los problemas emocionales y médicos agudos, dando al paciente la oportunidad de aceptar una reconstrucción convencional aceptable, o por el contrario, aumentar el deseo y la satisfacción con los resultados eventuales de una reconstrucción más compleja<sup>188,189</sup>. Este planteamiento también puede ser cierto para el trasplante de la cara. La severidad de la deformidad en el rostro no predice el resultado psicológico y no siempre es necesario recurrir a un resultado estético ideal para lograr la mejor adaptación posible psicológica de una persona. En el caso clínico de Polonia, el trasplante de cara se realizó ante la presencia de un gran defecto de la cara que amenazó la vida del paciente, lo que llevó a realizar un trasplante urgente con el consentimiento expreso del paciente<sup>190</sup>. Los resultados de este caso podrían ayudar a aclarar los fundamentos éticos en casos urgentes de trasplante de cara.

Siguen siendo objeto de debate otras preocupaciones éticas acerca de la edad del receptor y los altos costes económicos del trasplante de la cara<sup>127</sup>. El dilema ético del trasplante de cara en edad pediátrica se enlaza con la dificultad de obtener consentimiento informado en niños, la inestabilidad psicológica durante los años de desarrollo, el riesgo de por vida de aparición de un cáncer y las complicaciones de la inmunosupresión durante toda una larga vida por delante.

El alto coste financiero de este procedimiento -se estima en 300.000 dólares-, junto con el coste del tratamiento inmunosupresor de por vida, impide su aplicación

generalizada<sup>127</sup>. Por lo tanto, es esencial para la asegurar la viabilidad del trasplante de cara, obtener una financiación pública o por fondos de un seguro. Esta preocupación logística se convirtió en una cruda realidad en China, donde casi todos los receptores iniciales de trasplantes de mano perdieron sus aloinjertos después que las autoridades dejaron de apoyar los tratamientos inmunosupresores que la mayoría de los pacientes eran incapaces de pagar<sup>191</sup>.

El costo promedio del trasplante facial en Francia<sup>192</sup> se estima en 170.000 euros, sufragado con financiación pública. Del mismo modo que en Francia, en España y en Europa los trasplantes realizados fueron pagados en su totalidad por el Sistema Nacional de Salud. En relación al número de alotrasplantes de tejidos compuestos, en España se han realizado desde 2006, 8 trasplantes en diferentes áreas: 3 trasplantes faciales, 4 trasplantes de miembros superiores y 1 trasplante de miembros inferiores. Cuenta con cinco centros autorizados distribuidos en Madrid, Cataluña, Andalucía, Asturias y la Comunidad Valenciana.

La resolución de muchos de estos problemas éticos pasa por la minimización o eliminación de la inmunosupresión convencional. La tolerancia de los trasplantes es la última ambición de los laboratorios de inmunología que se ocupan de trasplante de órganos sólidos y ATC en todo el mundo, pero esta pretensión no podrá ser materializada en un futuro próximo. Hasta entonces, la mejor protección contra problemas éticos frente al TF se basa en correcta selección de los candidatos por un minucioso proceso de selección llevado por un equipo multidisciplinar contando con el tratamiento inmunosupresor estándar.

## 7.16. FUTURO DEL TRASPLANTE FACIAL.

Tal como se ha descrito en esta Tesis, el trasplante facial es eficaz en la restauración de la apariencia facial y la función de los pacientes con defectos faciales severos. El TF se ha considerado el tipo de trasplante más complejo que se ha realizado hasta la fecha. Se están haciendo esfuerzos actualmente a través de un enfoque sistemático sustentado en la adhesión a los principios de la cirugía estética, la cirugía craneofacial, la microcirugía y otras técnicas quirúrgicas innovadoras. Estos enfoques integrales y multidisciplinarios son esenciales para hacer frente con eficacia este complejo procedimiento. Esto incluye una infraestructura de ciencias básicas, apoyo clínico, el empleo de tecnologías innovadoras, modelos de simulación para estudios cadavéricos, ensayos clínicos en tiempo real y la participación voluntaria de los pacientes que hayan firmado su consentimiento informado por escrito.

En la actualidad, sólo un número limitado de pacientes han sido sometidos a un trasplante facial, no sólo porque no hay estudios establecidos en los resultados a largo plazo del trasplante, sino también porque los pacientes tienen que someterse a la inmunosupresión de por vida y habitualmente tendrían que ser sometidos a cirugías reconstructivas en caso de fracaso del tratamiento.

Sobre la base de la experiencia inicial, las indicaciones para el trasplante facial se han ampliado a los trasplantes faciales completos. Los pacientes deben estar plenamente informados sobre los riesgos y beneficios del trasplante facial, por lo que deben participar en el proceso de toma de decisiones, con la condición de que no existen criterios de exclusión absolutos. Aunque con poca frecuencia, el trasplante facial también se lleva a cabo en combinación con otro alotrasplante tejido compuesto, combinando varios tipos de tejidos extraídos de la cara (por ejemplo, ATC miocutáneo vs osteomiocutáneo) junto con la extremidad superior, en un entorno clínico. Se necesitan más estudios para examinar los resultados a largo plazo del trasplante facial para conseguir reducir de forma segura el tratamiento de inmunosupresión. Esto a la larga contribuirá a la ampliación de las indicaciones de trasplante facial y que los defectos no reconstruibles sean potencialmente menores.



## VIII

## CONCLUSIONES



**1.** El uso de biomodelos cadavéricos criopreservados en la fase preclínica ha aportado conocimientos fundamentales acerca de los componentes cutáneos, musculares, nerviosos y vasculares del trasplante facial y de su disección anatómica, para su aplicación clínica real en la reconstrucción de pacientes con severas desfiguraciones del territorio facial (*conclusión referida al objetivo general 1.1.*).

**2.** Los ensayos realizados sobre los modelos preclínicos criopreservados han resultado imprescindibles para lograr la maximización del aprovechamiento de los tiempos quirúrgicos, el entrenamiento y puesta a punto de las destrezas quirúrgicas para su traslado desde la práctica preclínica a la clínica real (*conclusión referida al objetivo específico 2.1.*).

**3.** El protocolo de disección, tanto del donante como del receptor, descrito en este estudio, así como la experiencia clínica acumulada ha demostrado la viabilidad y aplicabilidad del trasplante facial como opción reconstructiva, si bien se sigue considerando un procedimiento experimental del que todavía quedan aspectos por resolver (*conclusión referida al objetivo general 1.2.*).

**4.** El trasplante heterotópico provisional ha demostrado ser un procedimiento fiable para facilitar la extracción del ATC facial de donante cadáver, reduciéndose el tiempo de isquemia perioperatoria, permitiendo hacer un trabajo de banco del alotrasplante y, finalmente, evitando el rechazo hiperagudo del mismo. Tras 4 años de seguimiento, el paciente intervenido por nuestro equipo presenta un resultado satisfactorio y permanente, logrando una mejora objetiva y subjetiva en su calidad de vida. La recuperación

funcional motora y sensitiva facial es progresiva (*conclusión referida al objetivo específico 2.2.*).

**5.** La incorporación de la realidad virtual aplicada a la sistemática de selección del donante y de planificación quirúrgica del trasplante facial, mediante la utilización de la herramienta informática AYRA-VirSSPA, ha demostrado ser efectiva tanto en la generación de modelos virtuales de resección/reconstrucción, como en la confección de modelos mediante la generación de plantillas por prototipado de distintas regiones faciales (*conclusión referida al objetivo general 1.3.*).

**6.** La obtención de las mediciones antropométricas con el software de realidad virtual ha demostrado la existencia de una correlación estadísticamente significativa entre las mediciones analógicas y las realizadas sobre los modelos virtuales en los especímenes criopreservados, otorgando por tanto validez a los modelos de realidad virtual como herramientas de planificación quirúrgica en la planificación preoperatoria que precede a la extracción de un trasplante de tejidos faciales (*conclusión referida al objetivo específico 2.3.*).

**7.** La dispersión de los datos medidos por los distintos observadores con cada uno de los métodos de medición analógicos y digitales, como indicador de la variabilidad interobservador, no presentó diferencias significativas entre ambos. Estos resultados confirman que el uso de imágenes digitales y la realidad virtual es útil para la planificación del trasplante facial acortando el tiempo total y mejorando la precisión y seguridad del proceso (*conclusión referida al objetivo específico 2.4.*).

**8.** Las reconstrucciones tridimensionales obtenidas mediante el uso de un software de realidad virtual ratifican su utilidad como ayuda en la toma de decisiones para la elección del donante, planificación y optimización de la intervención quirúrgica aplicada al ATC facial (*conclusión referida al objetivo específico 2.5.*).

**9.** El análisis bibliométrico del periodo comprendido entre Enero del 2000 y Junio del 2014, ha reportado un total de 192 artículos sobre trasplante facial. Sólo existen publicaciones que ofrezcan detalles de los procedimientos en 18 de ellos. Los resultados indican que desde el punto de vista clínico, técnico e inmunológico, los trasplantes faciales han logrado con éxito la rehabilitación funcional, estética y social en pacientes con graves secuelas en la cara. El trasplante facial es un procedimiento reconstructivo de calidad muy superior a las técnicas convencionales, con una tasa de supervivencia global actualmente del 89,5% (*conclusión referida al objetivo general 1.4.*).

**10.** En el período de 8 años, entre Noviembre del 2005 y Noviembre del 2013, se han realizado un total de 28 trasplantes de tejido compuesto facial. Tras el estudio comparativo de las publicaciones con casos clínicos de trasplante de cara se observa una tendencia al uso del trasplante de cara total, en perjuicio de los parciales, por

proveer el mejor resultado estético y funcional posible. Quedan aún por determinar los efectos secundarios a largo plazo asociados a la medicación inmunosupresora (*conclusión referida al objetivo específico 2.6.*).





## **IX. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Donación y trasplantes de órganos y tejidos. Manual docente. Coordinación Autonómica de Trasplantes. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2009.
2. Pidwell D, Burns C. The Immunology of Composite Tissue Transplantation. *Clin Plastic Surg* 2007; 34: 303-317.
3. Kanitakis J, Petruzzo P, Jullien D, et al. Pathological score for the evaluation of allograft rejection in human hand (composite tissue) allotransplantation. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 235-238.
4. Andreu G, Leon A, Heshmati F, et al. Extracorporeal photochemotherapy: evaluation of two techniques and use in connective tissue disorders. *Transfus Sci* 1994; 15: 443-454.
5. Vasilic D, Barker JH, Blagg R, et al. Facial transplantation: an anatomic and surgical analysis of the periorbital functional unit. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 125-134.
6. Tobien G, Breidenbach W, Ildstad M, et al. The History of Human Composite Tissue Allotransplantation. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 466-471.
7. Cendales, Kanitakis, Schneeberger, et al. The Banff 2007 working classification of skin-containing composite tissue allograft pathology. *Am J Transpl* 2008; 8: 1396-1400.
8. Barker J, Stamosa N, Furr A, et al. Research and Events Leading to Facial Transplantation. *Clin Plastic Surg* 2007 ; 34 : 233–250.
9. Ravindra K, Wu S, Bozulic L, et al. Composite Tissue Transplantation: A Rapidly Advancing Field. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 1237–1248.
10. McGregor FC. Facial disfigurement: problems and management of social interaction and implications for mental health. *Aesthetic Plast Surg* 1990; 14: 249–257.
11. Soni CV, Barker JH, Pushpakumar SB, Furr LA, Cunningham M, Banis JC Jr, Frank J. Psychosocial considerations in facial transplantation. *Burns*. 2010; 36(7):959-964.
12. Shack B. Face transplantation: the view from Vanderbilt University. *South Med J* 2006; 99:419-420.
13. Pushpakumar SB, Barker JH, Soni CV, Joseph H, van Aalst VC, Banis JC, et al. Clinical considerations in face transplantation. *Burns*. 2010; 36: 951-958.
14. Lantieri L. Face transplant: a paradigm change in facial reconstruction. *J Craniofac Surg*. 2012; 23: 250-253.
15. Pomahac B, Diaz-Siso JR, Bueno EM. Evolution of indications for facial transplantation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64: 1410-1416.
16. Wu S, Xu H, Ravindra K, Ildstad ST. Composite tissue allotransplantation: Past, present and future-the history and expanding applications of CTA as a new frontier in transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41: 463-465.

17. Johnson SE, Corsten MJ. Facial transplantation in a new era: what are the ethical implications?. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 17: 274-278.
18. Belanger M, Harris PG, Nikolis A, et al. Comparative analysis between scientific and the media communication following facial transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 485-488.
19. Baek RM, Eun SC, Heo CY, Chang H. Experimental facial transplantation surgery. *The journal of functional surgery*. 2010; 21(3):648-651.
20. Kuo YR, Shih HS, Lin CC, Huang CC, Yang JC, Wu WS, Goto S, Chen CL, Lee WP. Swine hemi-facial composite tissue allotransplantation: a model to study immune rejection. *J Surg Res* 2009; 153: 268-273.
21. Baek RM, Eun SC, Heo CY, Chang H. Experimental facial transplantation surgery. *J Craniofac Surg* 2010; 21: 648-651.
22. Silverman RP, Banks ND, Detolla LJ, Shipley ST, Panda A, Sanchez RA, Azimzadeh AM, Pierson RN 3<sup>rd</sup>, Wang D, Rodriguez ED. A heterotopic primate model for facial composite tissue transplantation. *Ann Plast Surg* 2008; 60: 209-216.
23. Barth RN, Bluebond-Langner R, Nam A, Stanwix M, Shipley S, Bartlett ST, Rodriguez ED. Facial subunit composite tissue allografts in nonhuman primates I. Technical and functional requirements for prolonged graft survival. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123: 493-501.
24. Yu D, Li Q, Zheng S, Wang H, Liu Q. Some results of our research on composite tissue transplantation in dogs. *Transplant proc* 2010; 42: 1953-1955.
25. Liu Q, Li Q, Zheng S, Zheng D. Preservation of canine composite facial flaps using UW solution. *Arch Facial Plast Surg*. 2010; 12 (4): 263-268.
26. Ulusal BG, Ulusal AE, Ozmen S, Zins JE, Siemionow MZ. A new composite facial and scalp transplantation model in rats. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112:1302-1311.
27. Yazici I, Unal S, Siemionow M. Composite hemiface / calvaria transplantation model in rats. *Plast Reconstr Surg* 2011; 118 (6): 1321-1327.
28. Barth RN, Rodriguez ED, Munding GS, Nam AJ, Ha JS, Hui-Chou H, Jones LS, Panda A, Shipley ST, Drachenberg CB, Kukuruga D, Bartlett ST. Vascularized bone marrow-based immunosuppression inhibits rejection of vascularized composite allografts in nonhuman primates. *Am J transplant* 2011; 1407-1416.
29. Yazici I, Carnevale K, Klimczak A, Siemionow M. A new rat model of maxilla allotransplantation. *Ann Plast Surg* 2007; 58: 338-344.
30. Kulahci Y, Siemionow M. A new composite hemiface/mandible/tongue transplantation model in rats. *Ann Plast Surg* 2010; 64: 114-121.
31. Siemionow M, Agaoglu G, Unal S. A cadaver study in preparation for facial allograft transplantation in humans: part II. Mock facial transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Mar; 117(3): 876-885.

32. Siemionow M, Unal S, Agaoglu G, Sari A. A cadaver study in preparation for facial allograft transplantation in humans: part I. What are alternative sources for total facial defect coverage? *Plast Reconstr Surg.* 2006 Mar; 117(3): 864-872.
33. Meningaud JP, Paraskevas A, Ingallina F, Bouhana E, Lantieri L. Face transplant graft procurement: a preclinical and clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 122: 1383-1389.
34. Meningaud JP, Benjoar MD, Hivelin M, Hermeziu O, Toure G, Lantieri L. Procurement of total human face graft for allotransplantation: a preclinical study and the first clinical case. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 126: 1181-1190.
35. Meningaud JP, Hivelin M, Benjoar MD, Toure G, Hermeziu O, Lantieri L. The procurement of allotransplants for ballistic trauma: a preclinical study and a report of two clinical cases. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 127: 1892-1900.
36. Paraskevas A, Ingallina F, Meningaud JP, Lantiéri L. Face allotransplantation: anatomical study, potential partial and total facial allografts harvesting and clinical application. *Ann Chir Plast Esthet.* 2007 Oct; 52(5):485-493.
37. Lengelé BG. Current concepts and future challenges in facial transplantation. *Clin Plast Surg.* 2009; 3: 507-521.
38. Baccarani A, Follmar KE, Erdmann D, Levin LS. Face transplantation surgical options and open problems in cadaveric models: a review article. *Microsurgery.* 2013 Mar; 33(3): 239-246.
39. Disa JJ, Santamaría E, Cordeiro PG. General principles of reconstructive surgery for head and neck cancer. In: Jatin Sha. *Cancer of the head and neck BC.* Decker. Canada 2001.
40. Gastman B, Djohan R, Siemionow M. Extending the Cordeiro maxillofacial defect classification system for use in the era of vascularized composite transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 130(2): 419-422.
41. Mohan R, Borsuk DE, Dorafshar AH, Wang HD, Bojovic B, Christy MR, Rodriguez ED. Aesthetic and functional facial transplantation: a classification system and treatment algorithm. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Feb; 133(2): 386-397.
42. Gacto Sánchez P, Barrera F, Sicilia Castro D, Miralles F, Collell M, Leal S, De La Higuera J, Parra C, Gómez Cía T. A three- dimensional virtual reality model for limb reconstruction in burned patients. *Burns.* 2009; 35(7): 1042-1046.
43. Gacto Sánchez P, Gómez Cía T, Sicilia Castro D, Lagares A, Collell M, Suarez C, Parra C, Infante-Cossío P, De la Higuera J. Use of a three-dimensional virtual reality model for preoperative imaging in DIEP flap breast reconstruction. *J Surg Res.* 2010; 162(1): 140-147.
44. Gacto-Sánchez P, Sicilia-Castro D, Gómez-Cía T, Lagares A, Collell T, Suárez C, Parra C, Leal S, Infante Cossío P, De la Higuera JM. Computed tomographic angiography with VirSSPA three-dimensional software for perforator navigation improves perioperative outcomes in DIEP flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 125(1): 24-31.
45. Caterson EJ, Diaz-Siso JR, Shetye P, Junker JP, Bueno EM, Soga S, Rybicki FJ, Pomahac B. Craniofacial principles in face transplantation. *J Craniofac Surg.* 2012; 23(5): 1234-1238.

46. Infante-Cossio P, Gacto-Sanchez P, Gomez-Cia T, Gomez-Ciriza G. Stereolithographic cutting guide for fibula osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Jun; 113(6): 712-713.
47. Gómez Ciriza G, Suárez Mejías C, Parra Calderón C, Gómez Cía T, López García R. A Decision Support System Applied to Lipodystrophy Based on Virtual Reality and Rapid Prototyping. L.M. Roa Romero (ed.), XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013, IFMBE Proceedings 41, pp. 45-48.
48. Gómez-Cía T et al. The virtual reality tool VirSSPA in planning DIEP microsurgical breast reconstruction. *International Journal Radiology of Computer Assisted Radiology and Surgery*, Editor Springer Berlin, vol 4, n° 4, 2009.pp.
49. Torres K, Staskiewicz G, Sniezynski M, Drop A, Maciejewski R. Application of rapid prototyping techniques for modelling of anatomical structures in medical training and education. *Folia Morphol (Warsz)* 2011, 70:1-4.
50. Sanghera B, Amis A, McGurk M: Preliminary study of potential for rapid prototype and surface scanned radiotherapy facemask production technique. *J Med Eng Technol* 2002, 26: 16-21.
51. Suárez Mejías C, Acha Piñero B, Serrano Gotarredona C, Parra C. Improvement of the Virtual Reality Tool Virsspa Used in Planning and Optimization of Surgical Processes. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. Computer Assisted Radiology and Surgery. 2008; 3 (1): 22.
52. Suárez-Mejías C et al. VirSSPA — A virtual reality tool for surgical planning workflow. *International Journal Radiology of Computer Assisted Radiology and Surgery*, Springer vol. 4, 2009, pp. 133-139.
53. Lanzetta M, Petruzzo P, Vitale G, et al. Human hand transplantation. What have we learned? *Transplant. Proc.* 2004; 36: 664-668.
54. Freeman A. Assessment of transplant candidates and prediction of outcome. In: Craven J, Rodin G, editors. *Psychiatric aspects of organ transplantation*. Oxford, UK: Oxford University Press; 1992. P. 9-19.
55. Siemionow M, Kulahci Y. Facial Transplantation. *Sem In Plast Surg*. 2007; 21: 259-268.
56. Fehr T, Sykes M. Tolerance induction in clinical transplantation. *Transpl Immunol*. 2004; 13: 117-130.
57. Vasilic D, Alloway RR, Barker JH, et al. Risk assessment of immunosuppressive therapy in facial transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120: 657-668.
58. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Michallet M, et al. First human face allograft: early report. *Lancet*. 2006; 368: 203-209.
59. Kanitakis J, Badet L, Petruzzo P, Béziat JL, Morelon E, Lefrançois N, et al. Clinicopathologic monitoring of the skin and oral mucosa of the first human face allograft: Report on the first eight months. *Transplantation*. 2006; 82: 1610-1615.

60. Dubernard JM, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Badet L, Moure C, et al. Outcomes 18 months after the first human partial face transplantation. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2451-2460.
61. Chenggang Y, Yan H, Xudong Z, Binglun L, Hui Z, Xianjie M, et al. Some issues in facial transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8:2169-2172.
62. Guo S, Han Y, Zhang X, Lu B, Yi C, Zhang H, et al. Human facial allotransplantation: a 2-year follow-up study. *Lancet.* 2008; 372: 631-638.
63. Lantieri L, Meningaud JP, Grimbert P, Bellivier F, Lefaucheur JP, Ortonne N, 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: 639-645.
64. Alam DS, Papay F, Djohan R, Bernard S, Lohman R, Gordon CR, et al. The technical and anatomical aspects of the World's first near-total human face and maxilla transplant. *Arch Facial Plast Surg.* 2009; 11: 369-377.
65. Hivelin M, Siemionow M, Grimbert P, Lantieri L. Extracorporeal photopheresis: from solid organs to face transplantation. *Transpl Immunol.* 2009; 21: 117-128.
66. Meningaud JP, Donsimoni JM, Lantieri L. Facial allograft transplantation and basal implantology(cortically anchored disk-design implants). *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2009; 110: 353-358.
67. Siemionow M, Papay F, Alam D, Bernard S, Djohan R, Gordon C, et al. Near-total human face transplantation for a severely disfigured patient in the USA. *Lancet.* 2009; 374: 203-209.
68. Coffman KL, Gordon C, Siemionow M. Psychological outcomes with face transplantation: overview and case report. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010; 15: 236-240.
69. Hinojosa Pérez R, Porrás López M, Escobresca-Ortega AM, Herruzo Avilés A, León A, Noval JA, Gómez-Cía T, et al. Severe rhabdomyolysis after allogeneic transplantation of facial structures: a case report. *Transplant Proc.* 2010; 42: 3081-3082.
70. Siemionow MZ, Papay F, Djohan R, Bernard S, Gordon CR, Alam D, et al. First U.S. near-total human face transplantation: a paradigm shift for massive complex injuries. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 125: 111-122.
71. Barret JP, Serracanta J, Collado JM, Garrido A, Salamero P, Pont T, et al. Full face transplantation organization, development, and results—the Barcelona experience: a case report. *Transplant Proc.* 2011; 43: 3533-3534.
72. Barret JP, Gavaldà J, Bueno J, Nuvials X, Pont T, Masnou N, et al. Full face transplant: the first case report. *Ann Surg.* 2011; 254: 252-256.
73. BenMarzouk-Hidalgo OJ, Cordero E, Gómez-Cía T, Sánchez M, González-Padilla JD, Infante-Cossio P, et al. First face composite-tissue transplant recipient successfully treated for cytomegalovirus infection with preemptive valganciclovir treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 5949-5951.
74. Bueno J, Barret JP, Serracanta J, Arnó A, Collado JM, Valles C, et al. Logistics and strategy of multiorgan procurement involving total face allograft. *Am J Transplant.* 2011; 11: 1091-1097.

75. Gomez-Cia T, Infante-Cossio P, Sicilia-Castro D, Gacto-Sanchez P, Gonzalez-Padilla JD. Sequence of multiorgan procurement involving face allograft. *Am J Transplant*. 2011; 11: 2261.
76. Gomez-Cia T, Sicilia-Castro D, Infante-Cossio P, Barrera-Pulido F, Gacto-Sanchez P, Lagares-Borrego A, et al. Second human facial allotransplantation to restore a severe defect following radical resection of bilateral massive plexiform neurofibromas. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127: 995-996.
77. Kanitakis J. Transmission of rosacea from the graft in facial allotransplantation. *Am J Transplant*. 2011; 11: 1338-1339.
78. Lantieri L, Hivelin M, Audard V, Benjoar MD, Meningaud JP, Bellivier F, et al. Feasibility, reproducibility, risks and benefits of face transplantation: a prospective study of outcomes. *Am J Transplant*. 2011; 11: 367-378.
79. Pomahac B, Pribaz J, Eriksson E, Annino D, Caterson S, Sampson C, et al. Restoration of facial form and function after severe disfigurement from burn injury by a composite facial allograft. *Am J Transplant*. 2011; 11: 386-393.
80. Pomahac B, Pribaz J, Eriksson E, Bueno EM, Diaz-Siso JR, Rybicki FJ, et al. Three patients with full facial transplantation. *N Engl J Med*. 2012; 366: 715-722.
81. Pomahac B, Papay F, Bueno EM, Bernard S, Diaz-Siso JR, Siemionow M. Donor facial composite allograft recovery operation: Cleveland and Boston experiences. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 129: 461e-467e.
82. Sicilia-Castro D, Gomez-Cia T, Infante-Cossio P, Gacto-Sanchez P, Barrera-Pulido F, Lagares-Borrego A, et al. Reconstruction of a severe facial defect by allotransplantation in neurofibromatosis type 1: a case report. *Transplant Proc*. 2011; 43: 2831-2837.
83. Cavadas PC, Ibáñez J, Thione A. Surgical aspects of a lower face, mandible, and tongue allotransplantation. *J Reconstr Microsurg*. 2012; 28: 43-47.
84. Petruzzo P, Testelin S, Kanitakis J, Badet L, Lengelé B, Girbon JP, et al. First human face transplantation: 5 years outcomes. *Transplantation*. 2012; 93: 236-240.
85. Siemionow M, Ozturk C. Donor operation for face transplantation. *J Reconstr Microsurg*. 2012; 28: 35-42.
86. Siemionow M, Ozturk C. Face transplantation: outcomes, concerns, controversies, and future directions. *J Craniofac Surg*. 2012; 23: 254-259.
87. Barth RN, Nam AJ, Stanwix MG, Kukuruga D, Drachenberg CI, Bluebond-Langner R, et al. Prolonged survival of composite facial allografts in non-human primates associated with posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation*. 2009; 88: 1242-1250.
88. Pomahac B, Diaz-Siso JR, Bueno EM. Evolution of indications for facial transplantation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011; 64: 1410-1416.
89. Gordon CR, Susarla SM, Peacock ZS, Kaban LB, Yaremchuk MJ. Le Fort-based maxillofacial transplantation: current state of the art and a refined technique using orthognathic applications. *J Craniofac Surg*. 2012; 23: 81-87.
90. Pomahac B, Pribaz JJ, Bueno EM, Sisk GC, Diaz-Siso JR, Chandawarkar A, Westvik TS, Malin EW, Eriksson E. Novel surgical technique for full face transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Sep;130(3): 549-555.

91. Bojovic B, Dorafshar AH, Brown EN, Christy MR, Borsuk DE, Hui-Chou HG, Shaffer CK, Kelley TN, Sauerborn PJ, Kennedy K, Hyder M, Brazio PS, Philosophe B, Barth RN, Scalea TM, Bartlett ST, Rodriguez ED. Total face, double jaw, and tongue transplant research procurement: an educational model. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Oct; 130(4): 824-834.
92. Dorafshar AH, Bojovic B, Christy MR, Borsuk DE, Iliff NT, Brown EN, Shaffer CK, Kelley TN, Kukuruga DL, Barth RN, Bartlett ST, Rodriguez ED. Total face, double jaw, and tongue transplantation: an evolutionary concept. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Feb; 131(2): 241-251.
93. Infante-Cossio P, Barrera-Pulido F, Gomez-Cia T, Sicilia-Castro D, Garcia-Perla-Garcia A, Gacto-Sanchez P, Hernandez-Guisado JM, Lagares-Borrego A, Narros-Gimenez R, Gonzalez-Padilla JD. Facial transplantation: a concise update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Mar 1; 18(2): e263-271.
94. Pomahac B, Bueno EM, Sisk GC, Pribaz JJ. Current principles of facial allotransplantation: the Brigham and Women's Hospital Experience. *Plast Reconstr Surg*. 2013 May; 131(5): 1069-1076.
95. Barret JP, Serracanta J. LeFort I osteotomy and secondary procedures in full-face transplant patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013 May; 66(5): 723-725.
96. Coffman KL, Siemionow MZ. Face transplantation: psychological outcomes at three-year follow-up. *Psychosomatics*. 2013 Jul-Aug; 54(4): 372-378.
97. Carty MJ, Hivelin M, Dumontier C, Talbot SG, Benjoar MD, Pribaz JJ, Lantieri L, Pomahac B. Lessons learned from simultaneous face and bilateral hand allotransplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Aug; 132(2): 423-432.
98. Chandawarkar AA, Diaz-Siso JR, Bueno EM, Jania CK, Hevelone ND, Lipsitz SR, Caterson EJ, Mukundan S Jr, Pomahac B. Facial appearance transfer and persistence after three-dimensional virtual face transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Oct; 132(4): 957-966.
99. Diaz-Siso JR, Parker M, Bueno EM, Sisk GC, Pribaz JJ, Eriksson E, Annino D, Tullius SG, Pomahac B. Facial allotransplantation: a 3-year follow-up report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013 Nov; 66(11): 1458-1463.
100. Lierde KM, Roche N, Letter MD, Corthals P, Stillaert F, Vermeersch H, Blondeel P. Speech characteristics one year after first Belgian facial transplantation. *Laryngoscope*. 2014;124(9):2021-7.
101. Coffman KL, Siemionow MZ. Ethics of facial transplantation revisited. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014 Apr; 19(2): 181- 187.
102. The American Society for Reconstructive Transplantation. Chinese face transplant patient dies (ASRT website). Available at: <http://www.a-s-r-t.com/news/news6.html>
103. E. M. Ruegg, M. Hivelin, F. Hemery, C. Maclver, M. D. Benjoar,, J. P. Meningaud, L. Lantieri, "Face transplantation program in France, A Cost Analysis of 5 Patients", *Transplantation*, vol. 93, no. 11, pp. 1166-1172, 2012.
104. <http://www.theleader.info/473/article/39379/spain/national/first-face-transplant-patient-dies/>.
105. M. Siemionow, C. Ozturk, "Face Transplantation: Outcome, Concerns, Controversies and Future Directions", *Journal of Craniofacial Surgery*, vol. 23, no. 1, pp. 254-259, 2012.
106. Petruzzo P, Dubernard JM. The International Registry on Hand and Composite Tissue allotransplantation. *Clin Transpl*. 2011; 8: 247-253.

107. Siemionow M, Ozturk C. An Update on Facial Transplantation Cases Performed between 2005 and 2010. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128: 707-720.
108. <http://www.materialise.com/cases/3d-printing-belgium-s-first-face-transplant>
109. Anadolu Agency •www.aa.com.tr• Ozkan O, Turkish 232unctio in face transplant. July 23, 2013; disponible en: <http://www.aa.com.tr/en/health/206489--turkish-success-in-facetransplant>.
110. Dr. Serdar Nasir. [www.serdarnasir.com/Kompozit Doku Nakli, /updated2013 March 19/available from: http://serdarnasir.com/nakil.php](http://www.serdarnasir.com/Kompozit%20Doku%20Nakli,%20updated2013%20March%2019/available%20from%3A%20http%3A%2F%2Fserdarnasir.com%2Fnakil.php).
111. Dr. Selahattin Özmen [ [www.ozmenselehattin.com](http://www.ozmenselehattin.com)] Kompozit Doku Nakli, [updated 2013 Aug 22 ] available from: <http://serdarnasir.com/nakil.php>
112. Maciejewski A. Speed of date on world experience on face transplantation. Proceedings of the 11<sup>th</sup> international hand & composite 232uncti allotransplantations society; 2013 Aug 28-30; Wroclaw, Poland.
113. RD 1723/2012 por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. BOE 313 (Dic 28, 2012).
114. Benoit G, Lengele. Current concepts and future challenges in facial transplantation. *Clin Plastic Surg* 2009; 36: 507–521.
115. Kanitakis J, Badet L, Petruzzo P, et al. Clinicopathologic monitoring of the skin and oral mucosa of the first human face allograft: report on the first eight months. *Transplantation* 2006; 82: 1610-1615.
116. Mommaerts MY, Patonay L, Glasz T, Molnar G. Donor face reconstruction in a case of facial allotransplantation: technical note. *Acta Chir Belg*. 2010 Jan-Feb; 110(1): 116-119.
117. Quilichini J, Hivelin M, Benjoar MD, Bosc R, Meningaud JP, Lantieri L. Restoration of the donor after face graft procurement for allotransplantation: report on the technique and outcomes of seven cases. *Plast Reconstr Surg*. 2012 May; 129(5): 1105-1111.
118. Tullius S, Bueno E, Marty F, Pomahac B. Four facial recipients on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2012; 94: 343.
120. Kanitakis J, Badet J, Petruzzo P, Beziat J, Morelon E, Lefrançois N, et al. Clinicopathologic Monitoring of the Skin and Oral Mucosa of the First Human Face Allograft: Report on the First Eight Months. *Transplantation* 2006; 82: 1610–1615.
121. Losee JE, Fletcher DR, Gorantla VS. Human facial allotransplantation: patient selection and pertinent considerations. *J Craniofac Surg* 2012; 23: 260–264.
122. Bonanno A, Esmaeli B, Fingeret MC, Nelson DV, Weber RS. Social challenges of cancer patients with orbitofacial disfigurement. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2010; 26: 18–22.
123. Gamba A, Romano M, Grosso IM, et al. Psychosocial adjustment of patients surgically treated for head and neck cancer. *Head Neck* 1992; 14: 218–223.
124. Tartaglia A, McMahon BT, West SL, Belongia L. Workplace discrimination and disfigurement: the national EEOC ADA research project. *Work* 2005; 25: 57–65.



125. van der Wouden JC, Greaves-Otte JG, Greaves J, Kruyt PM, van Leeuwen O, van der Does E. Occupational reintegration of long-term cancer survivors. *J Occup Med* 1992; 34: 1084-1089.
126. Shanmugarajah K, Hettiaratchy S, Butler PE. Facial transplantation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20: 291–297.
127. Siemionow M, Ozturk C. Face transplantation: outcomes, concerns, controversies, and future directions. *J Craniofac Surg* 2012; 23: 254–259.
128. Landin L, Cavadas PC, Navarro C, Carrera A, Fontdevilla J, de Francia S, Berenguer B. Comparative anatomy of the facial / scalp flap of a range of mammals. *Plast Reconstr Surg* 2007; 60: S2-6.
129. Landin L, Cavadas PC. The mystacial pad flap. A functional facial flap in rats. *Ann Plast Surg* 2005; 56 (1): 107-108.
130. Landin L, Cavadas PC, Gonzalez E, Rodriguez JC, Caballero A. Functional outcome after facial allograft transplantation in rats. *J Plast Reconstr Aesth Surg* 2008; 61: 1034-1043.
131. Baccarani A, Follmar KE, Erdmann D, et al. Face transplantation surgical options and open problems in cadaveric models: a review article. *Microsurgery* 2013; 33: 239–246.
132. Jacobs JM, Dec W, Levine JP, et al. Best face forward: virtual modeling and custom device fabrication to optimize craniofacial vascularized composite allotransplantation. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131: 64–70.
133. Rudman K, Hoekzema C, Rhee J. Computer-assisted innovations in craniofacial surgery. *Facial Plast Surg* 2011; 27: 358–356.
134. Brown EN, Dorafshar AH, Bojovic B, et al. Face, double jaw, and tongue transplant simulation: a cadaveric study employing computer-assisted techniques. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130: 815–823.
135. Caterson EJ. Future directions for face transplantation. *J Craniofac Surg* 2014; 25: 3–5.
136. Petruzzo P, Kanitakis J, Badet L, et al. Long-term follow-up in composite tissue allotransplantation: in-depth study of five (hand and face) recipients. *Am J Transplant* 2011; 11: 808–816.
137. Shanmugarajah K, Hettiaratchy S, Clarke A, Butler PE. Clinical outcomes of facial transplantation: A review. *Int J Surg*. 2011; 9: 600-607.
138. Pushpakumar SB, Barker JH, Soni CV, Joseph H, van Aalst VC, Banis JC, et al. Clinical considerations in face transplantation. *Burns*. 2010; 36: 951-958.
139. 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: 538-546.
140. Barth R, Brazio P, Klassen D, et al. Immunologic outcomes in clinical face transplantation with large volume vascularized bone marrow component. *Am J Transplant* 2013; 13: 203.
141. Siemionow M, Gharb BB, Rampazzo A. Pathways of sensory recovery after face transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 1875–1889.

142. Connor NP, Abbs JH. Orofacial proprioception: analyses of cutaneous mechanoreceptor **population properties using artificial neural networks**. *J Commun Disord* 1998; 31: 535–542.
143. Nordin M, Hagbarth KE. Mechanoreceptive units in the human infra-orbital nerve. *Acta Physiol Scand* 1989; 135: 149–161.
144. Hwang K, Hwang JH, Cho HJ, Kim DJ, Chung IH. Horizontal branch of the supraorbital nerve and temporal branch of the facial nerve. *J Craniofac Surg* 2005; 16: 647–649.
145. Shankland WE 2<sup>nd</sup>. The trigeminal nerve. Part III: The maxillary division. *Cranio* 2001; 19: 78–83.
146. Siemionow M, Gharb BB, Rampazzo A. The face as a sensory organ. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 652–662.
147. Canan S, Asim OM, Okan B, Ozek C, Alper M. Anatomic variations of the infraorbital foramen. *Ann Plast Surg* 1999; 43: 613–617.
148. Aziz SR, Marchena JM, Puran A. Anatomic characteristics of the infraorbital foramen: a cadaver study. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 992–96.
149. Hu KS, Kwak HH, Song WC, et al. Branching patterns of the infraorbital nerve and topography within the infraorbital space. *J Craniofac Surg* 2006; 17: 1111–1115.
150. Hwang K, Nam YS, Choi HG, Han SH, Hwang SH. Cutaneous innervation of lower eyelid. *J Craniofac Surg* 2008; 19: 1675–1677.
151. Singhal D, **Pribaz JJ, Pomahac B. The Brigham and Women’s Hospital face transplant program: a look back**. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 81e–88e.
152. Guntinas-Lichius O. **Outcomes 18 months after the first human partial face transplantation**. *N Engl J Med* 2008; 358: 2179–2180.
153. B. Pomahac, J. R. Diaz-Siso, E. M. Bueno, **“Evolution of Indications for face transplantation”, *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 2012; 64(11): 1410-1416.**
154. C. R. Gordon, M. Siemionow, K. Coffman, D. Alam, B. Eghtesad, J. E. Zins, S. Bernard, **J. Fung, L. Pryor, F. Papay, “The Cleveland Clinic FACES score: a preliminary assessment tool for identifying the optimal face transplant candidate”, *Journal of Craniofacial Surgery*, 2009; 20(6): 1969-1974.**
154. Hivelin M, Wolkenstein P, Lepage C, Valeyrie-Allanore L, Meningaud JP, Lantieri L. Facial aesthetic unit remodeling procedure for neurofibromatosis type 1 hemifacial hypertrophy: Report on 33 consecutive adult patients. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 125: 1197–1207.
155. B. Afzali, R. I. Lechler, M. P. Hernandez-Fuentes, **“Allorecognition and the alloresponse: clinical implications”, *Tissue Antigens*, 2007; 69(6): 545-556.**
156. **P. Morris, A. Bradley, L. Doyal, M. Earley, P. Hagen, M. Milling, N. Rumsey, “Face transplantation: a review of the technical, immunological, psychological and clinical issues with recommendations for good practice”. *Transplantation*, 2003, vol. 83 (2): 109-128.**
157. Torres JJ, Ferrer B, Barret JP, et al. First complete full-face allograft transplantation, clinicopathologic features of graft rejection. *Mod Pathol* 2012; 25: 135A-A.
158. **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: 572–578.

159. Pomahac B, Pribaz J, Eriksson E, et al. Restoration of facial form and function after **severe disfigurement from burn injury by a composite facial allograft**. *Am J Transplant* 2011; 11: 386–393.
160. Kaniakakis J. Transmission of rosacea from the graft in facial allotransplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 1338–1339.
161. I. S. Whitaker, E. M. Duggan, R. R. Alloway, C. Brown, S. McGuire, E. S. Woodle, E. C. **Hsiao, C. Maldonado, J. C. Banis Jr., J. H. Barker, "Composite tissue allotransplantation: a review of relevant immunological issues for plastic surgeons"** *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 2008; 61(5): 481-492.
162. M. Lanzetta, P. Petruzzo, R. Margreiter, J. M. Dubernard, F. Schuind, W. Breidenbach, **S. Luccina, "The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation"**, *Transplantation*, 2005; 79(9): 1210-1214.
163. **J. D. Pirsch, J. Miller, M. H. Deierhoi, F. Vincenti, R. S. Filo, "A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group"**, *Transplantation*, 1997; 63 (7): 977-983.
164. P. Petruzzo, M. Lanzetta, J. M. Dubernard, J. M. Margreiter, F. Schuind, W. Breidenbach, R. Noll, S. Schneeberger, C. van Holder, C. Kaufman, J. Jablecki, L. Landin, **P. Cavadas, "The international registry on hand and composite tissue transplantation"**, *Transplantation*, 2008; 86 (4): 487-492.
165. **M. Siemionow, M. Madaika, J. Cwykiel, "Application of Cell-Based Therapies in Facial Transplantation"**, *Annals of Plastic Surgery*, 2012; 69(5): 575-579.
166. Wu S, Xu H, Ravindra K, Ildstad ST. Composite tissue allotransplantation: Past, present and future-the history and expanding applications of CTA as a new frontier in transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41:463-465.
167. Unadkat JV, Schneeberger S, Horibe EH, et al. Composite tissue vasculopathy and degeneration following multiple episodes of acute rejection in reconstructive transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 251–261.
168. Siemionow MZ, Gordon CR. Institutional review board-based recommendations for medical institutions pursuing protocol approval for facial transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126: 1232–1239.
169. Vargas CD, Aballéa A, Rodrigues EC, et al. Re-emergence of hand-muscle representations in human motor cortex after hand allograft. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 7197–7202.
170. Schneeberger S, Landin L, Jablecki J, et al, and the ESOT CTA Working Group. Achievements and challenges in composite tissue allotransplantation. *Transpl Int* 2011; 24: 760–769.
171. Faggin BM, Nguyen KT, Nicoletis MA. Immediate and simultaneous sensory reorganization at cortical and subcortical levels of the somatosensory system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9428–9433.
172. Diaz-Siso JR, Parker M, Bueno EM, Sisk GC, Pribaz JJ, Eriksson E, Annino D, Tullius SG, Pomahac B. Facial allotransplantation: a 3-year follow-up report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Nov; 66(11): 1458-1463.
173. Coffman KL, Gordon C, Siemionow M. Psychological outcomes with face transplantation: overview and case report. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 236–240.

174. Chang G, Pomahac B. Psychological Changes 6 months after Face Transplantation. *Psychosomatics*, 2013; 54 (4): 367-371.
175. **K. L. Coffman, M. Siemionow, "Face Transplantation: Psychological Outcomes at Three-Year Follow-Up"**, *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 54(4): 372-378.
176. Gordon CR, Susarla SM, Peacock ZS, et al. Osteocutaneous maxillofacial allotransplantation: lessons learned from a novel cadaver study applying orthognathic principles and practice. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128: 465–479.
177. Jacobs JM, Dec W, Levine JP, et al. Best face forward: virtual modeling and custom device fabrication to optimize craniofacial vascularized composite allotransplantation. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131: 64–70.
178. Fisher M, Dorafshar A, Bojovic B, Manson PN, Rodriguez ED. The evolution of critical concepts in aesthetic craniofacial microsurgical reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130: 389–398.
179. Haddock NT, Saadeh PB, Siebert JW. Achieving aesthetic results in facial reconstructive **microsurgery: planning and executing secondary refinements**. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130: 1236–1245.
180. Gupta A, Jain GK, Raghubir R. A time course study for the development of an immunocompromised wound model, using hydrocortisone. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1999; 41: 183–187.
181. Humar A, Ramcharan T, Denny R, Gillingham KJ, Payne WD, Matas AJ. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001; 72: 1920–1923.
182. Littlewood KE. The immunocompromised adult patient and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22: 585–609.
183. Hautz T, Wolfram D, **Grahammer J, et al. Mechanisms and mediators of inflammation: potential models for skin rejection and targeted therapy in vascularized composite allotransplantation**. *Clin Dev Immunol* 2012; (2012): 757310, 9 pages.
184. Svenaeus F. Organ transplantation and personal identity: how does loss and change of organs affect the self?. *J Med Philos* 2012; 37: 139–158.
185. Hui-Chou HG, Nam AJ, Rodriguez ED. Clinical facial composite tissue allotransplantation: a review of the first four global experiences and future implications. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2010; 125 (2): 538-546.
186. **C. A. Merlo, S.M. Studer, J.V. Conte, S.C. Yang, J. Sonnett, J.B. Orens, "The course of neurofibromatosis type 1 on immunosuppression after lung transplantation: report of 2 cases"**. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2004; 23 (6): 774-776.
187. Errico M, Metcalfe NH, Platt A. History and ethics of hand transplants. *JRSM Short Reports* 2012; 3: 74.
188. Guyomard V, Leinster S, Wilkinson M, Servant JM, Pereira J. A Franco-**British patients' and partners' satisfaction audit of breast reconstruction**. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62: 782–789.
189. Gharb B, Rampazzo A, Hakki S, Madajka M, Cwykiel J, Stratton J, et al. Effectiveness of Topical Immunosuppressants in Prevention and Treatment of Rejection in Face Allotransplantation. *Transplantation*. 2013; 95: 1197-1203.

189. Haekens CM, Enajat M, Keymeulen K, Van der Hulst RR. **Self-esteem and patients' satisfaction after deep inferior epigastric perforator flap breast** reconstruction. *Plast Surg Nurs* 2011; 31: 160–166.
190. Press TA. Emergency face transplant successfully performed in Poland. 2013. [http://www.cbsnews.com/8301-204\\_162-57585664/emergency-face-transplant-successfully-performed-in-poland/](http://www.cbsnews.com/8301-204_162-57585664/emergency-face-transplant-successfully-performed-in-poland/) (accessed June 1, 2013).
191. Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, et al. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 1590–1594.
192. Meia E, Hivelin M, Hemery F, MacIver C, Benjoar M, Meningaud JP, et al. Face Transplantation Program in France: A Cost Analysis of Five Patients. *Transplantation* 2012; 93: 1166-1172.



## X. ANEXOS

in the wide bilateral cleft, should these resources not be available, a lip adhesion is also an acceptable option when adequate tissue is unavailable. The advantage of this when compared with the authors' technique is that the scars remain within the generally accepted location for bilateral cleft lip repair. Finally, the use of this technique to correct secondary deformities has several disadvantages. The movements of additional tissue from not help to recreate the normal dimensions or appearance of the glabral aesthetic unit, does nothing to add healthy tissue to an area full of scar, and fails to correct subsequent ears well. Although the Abbe flap also places an additional scar in the preaural region, the technique manages to better address the secondary deformities associated with the bilateral cleft lip by recreating a more anatomical contour lip adhesion. Although this technique may have some utility in the occasional case, as a general rule, our current techniques are preferred for both primary and secondary bilateral cleft lip repair.

DOI: 10.1097/PRS.0b2031329020025

**John C. Fosdy, M.D.**  
Division of Plastic Surgery  
 Baylor College of Medicine  
 **Warren A. Ellsworth, M.D.**  
Division of Plastic Surgery  
 Baylor College of Medicine, and  
 Institute for Reconstructive Surgery  
 The Methodist Hospital  
 **Larry H. Hedder, Jr., M.D.**  
Samuel Stal, M.D.  
Division of Plastic Surgery  
 Baylor College of Medicine  
 Houston, Texas

Correspondence to: Dr. Stal  
Division of Plastic Surgery  
 Baylor College of Medicine  
 6621 Frazier Street  
 Houston, Texas 77030  
 stal@bcm.edu

**Second Human Facial Allograft Transplantation to Restore a Severe Defect following Radical Resections of Bilateral Massive Plexiform Neurofibromas**

**See** After reading the excellent article entitled "Facial Allograft: Unit Formulating Procedure for Neurofibromatosis Type 1 Hemifacial Hypertrophy: Report on 23 Consecutive Adult Patients" by Heston et al., we would like to provide some details from one personal experience. We recently had one patient that received a facial composite tissue allograft of the lower two-thirds of the face to repair a severe defect after excision of bilateral massive plexiform neurofibromas. On January 28, 2010, one team arrived out the second period face transplantation in Spain. The success of face transplantation pos-

sioned in Paris in 2007 by Lantieri et al.<sup>1</sup> greatly encouraged us. To our knowledge, our case represents the world's second face transplantation in neurofibromatosis type 1 with involvement of the second and third divisions of the trigeminal nerve. As our case-greatly resembles that of the authors, we would like to share some aspects of our preliminary experience to provide a better understanding of the indications and perioperative implications of composite tissue allografts in this particular group of patients.

First, the recipient was a 56-year-old Caucasian man from Seville, Spain, who received a composite tissue allograft of the lower two-thirds of the face, including a chin tumour segment, to repair a severe osseous plexiform neurofibromatosis (Figs. 1 and 2). Before this operation, the patient had undergone 17 surgical interventions.

Second, a composite tissue allograft of the two lower parts of the face comprising skin, subcutaneous tissue, lips, nostrils, and nostrils, periorbital muscles, bilateral cheeks, bilateral parotid glands, bilateral facial nerves, bilateral mental nerves, bilateral infraorbital nerves, bilateral common carotid arteries, bilateral internal jugular veins, and an osseous chin segment was transplanted. The allograft was harvested from a donor after cardiac death, starting shortly after the recovery of the heart and lungs.

Third, we performed a midsubciliary temporal incision from the superficial skin to the periosteum, including bilateral facial, bilateral mental, and bilateral infraorbital nerves from their main trunks, because they were completely infiltrated by the tumor. Most facial nerve



Fig. 1. Postoperative appearance of the patient.



Fig. 2. Inset after transplantation of the face.

branches had already been damaged in previous debulking of neurofibromas. An expected, uncontrolled bleeding was present during tumor removal. Our patient had considerable blood loss that required transfusion of 24 units of packed red blood cells, 1500 cc of fresh plasma, one pool of platelets, and 7 g of fibrinogen. The patient required tetanus surgery on day 7. Excision of an extensive hemangioma on the right side of the composite tissue allograft and then received three units of packed red blood cells, 1000 cc of fresh plasma, and two pools of platelets.

Fourth, the macroscopic histologic study of the specimen demonstrated at least one major invasive plexiform neurofibroma, ranging from 11 to 3 cm, located in the entire right face, subnasal area, upper lip, left cheek, and chin. The entire specimen measured 27 × 16 cm and weighed 940 g.

Finally, Heston et al.<sup>2</sup> identified patients with plexiform neurofibromas associated with neurofibromatosis type 1 as possible candidates for face transplantation. The nonexistence of feasible reconstructive options led them, and also to us, to perform this procedure. We agree with the authors that patients affected with severe, locally aggressive neurofibromas are a potential group of patients that may require facial reconstruction with composite tissue allografting. However, this procedure must still be regarded as an experimental option and patients should be selected carefully. Among other criteria in patients with bilateral massive plexiform neurofibromas with high malignancy risk, finding an adequate donor whose previous procedures must be taken into account. As a global scientific opinion, we

consider this, because only two transplantations have been reported thus far. Further research will be necessary to consider this group of patients as suitable candidates for facial transplantation. As stated by Lantieri et al.,<sup>1</sup> our teams must be hypervigilant to surveillance for any increased malignant transformation attributable to long-term immunosuppression.

DOI: 10.1097/PRS.0b2031329020025

**Tomas Gomez-Cas, M.D., Ph.D.**  
Departments of Plastic and Reconstructive Surgery  
 **Pedro Infante-Cosin, M.D., Ph.D., D.D.S.**  
Department of Oral and Maxillofacial Surgery  
 **Fernando Barrera-Pulido, M.D., Ph.D.**  
Ponferradina Gastro-Surgery, M.D., Ph.D.  
 **Amaris Lagares-Borrego, M.D.**  
 **Rocío Navarro-Gamero, M.D.**  
Department of Plastic and Reconstructive Surgery  
 **Alberto García-Pérez, M.D., Ph.D.**  
 **José-Marta Hernández-González, M.D., D.D.S.**  
 **Juan-David González-Padilla, M.D., Ph.D.**  
Department of Oral and Maxillofacial Surgery  
 Virgen del Rocío University Hospital  
 Seville, Spain

Correspondence to: Dr. Infante-Cosin  
Department of Oral and Maxillofacial Surgery,  
 Virgen del Rocío University Hospital  
 Manuel Sierras Av.  
 41011 Seville, Spain  
 pulido@viro.es

**PATIENT COMMENT**

The patient provides written consent for the use of his image.

**ACKNOWLEDGMENT**

The project work was supported by the Andalusian Regional Ministry of Health, Spain.

**REFERENCES**

1. Heston M, Williams P, Leung C, Vitarin-Villanar L, Montemayor JP, Lantieri L. Facial resection and remodeling procedure for neurofibromatosis type 1 hemifacial hypertrophy: Report on 23 consecutive adult patients. *Facial Plast Surg*. 2010;26(1):77-110.
2. Lantieri L, Montemayor JP, Gonzalez P, et al. Report of the first and single case of the first composite tissue allograft transplantation in a patient with massive plexiform neurofibromatosis. A 1-year follow-up study. *Lancet*. 2009;372(958-960).

**An Improved System for Large Volume Lipomodelling**

**See** I read with interest the article by Carraro et al. regarding an improved system for large volume lipomodelling.<sup>1</sup> Now that fat transfer has become ac-





## Reconstruction of a Severe Facial Defect by Allotransplantation in Neurofibromatosis Type 1: A Case Report

D. Sicilia-Castro, T. Gomez-Cia, P. Infante-Cossio, P. Gascio-Sanchez, F. Barrera Pulido, A. Lagunas-Boniego, R. Narros-Gimenez, A. Garcia-Parra, J.M. Hernandez-Guisado, and J.D. Gonzalez-Padilla

### ABSTRACT

**Background.** On January 26, 2010, our team performed a facial transplant for a patient with neurofibromatosis type 1. We detail the preoperative surgical strategies for the composite tissue allograft (CTA) of the lower parts of the face to restore a severely defected after excision of bilateral massive plexiform neurofibromas. The main distinctive feature included an innovative prevascularized free flap transplantation (PFT) technique of the facial allograft to the femoral vessels before its final orthotopic transplantation.

**Case Report.** A 35-year-old Caucasian man received a CTA of the lower two-thirds of the face, including a chin ossicle segment. The face was obtained from a non-heart-beating donor. The sequence of microsurgical procedures began by performing a PFT of the CTA to the recipient's femoral vessels in the right thigh. Intraoperatively, he experienced considerable blood loss that required transfusion of 24 units of packed cells. Surgical revision was required at day 7 to remove an extensive hematoma in the right side of the CTA. The maintenance immunosuppressive regimen included steroids, cyclosporin, mycophenolate, and tacrolimus.

**Conclusion.** We have reported a case of successful prevascularized transplantation of a human facial allograft onto the thigh as an alternative technique in human face transplantation. PFT was a reliable alternative procedure to obtain the facial allograft from a cadaveric donor.

**S**INCE the first human facial transplantation performed in France in 2005,<sup>1</sup> these surgical procedures have become a clinical reality in four countries.<sup>2-4</sup> On January 26, 2010, our team performed a facial transplant after radical resection of bilateral massive plexiform neurofibromas in a patient with a neurofibromatosis type 1, involving the second and third divisions of the trigeminal nerve.<sup>5,6</sup> This case represented the second facial transplantation in neurofibromatosis type 1 in the world. The first procedure was successfully performed in Paris in 2017 by Lanjani et al.<sup>7</sup> To date, key aspects surrounding prevascularized protocols for facial composite tissue allografts (CTAs) have been described in the literature.<sup>8-10</sup> Herein we have detailed the most relevant participative surgical strategies for a patient undergoing a CTA of the lower parts of the face. The main distinctive feature included an innovative prevascularized free flap transplantation (PFT) technique of the facial

© 2011 by Elsevier Inc. All rights reserved.  
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

Transplantation Proceedings, 43, 2403-2407 (2011)

2402

SICILIA-CASTRO, GÓMEZ-CIA, INFANTE-COSSIO ET AL

2010, we performed a successful partial facial transplantation. The recipient was a 35-year-old Caucasian man from León, Spain. He received a CTA of the lower two thirds of the face including a chin ossicle segment to repair a severe defect from massive plexiform neurofibromas. The face was obtained from a non-heart-beating donor shortly after the removal of the heart and lungs. The donor was an 85-year-old man who died from a traffic accident. Informed consent was obtained from the deceased donor's family to allow recovery and transplantation of facial structures and tissues and abdominal organs by the transplant center.

We transplanted an orthotopic composite allograft of the lower face containing skin, subcutaneous tissue, upper and lower lip, mouth, partial oral maxilla (including Malar's fat), perioral muscles (including facial mimetic muscles orbicularis oris, zygomaticus, and levator), bilateral cheeks, bilateral parotid glands, bilateral facial nerves, bilateral mental nerves, bilateral infraorbital nerves, bilateral common carotid arteries, bilateral temporal jugular veins, and an ossicle also segment attached to the maxillary tuberosities. The sequence of the microsurgical procedure began by performing a PFT of the CTA to the recipient's femoral vessels in the right thigh. Total ischemia time from the donor's middle third to the recipient's thigh was less than 8 hours.

A multidisciplinary surgical team consisted of five plastic surgeons (four and one neurologic surgeons), as well as one radiologist worked to assess advance imaging scans under the coordination of the second author (T.G.-C.). Each one team obtained the donor

facial allograft while a second team simultaneously prepared the recipient general vessels. Subsequently, the CTA was anastomosed to the femoral vessels. Afterwards, a third team prepared the recipient by performing a radical resection of the massive facial plexiform neurofibromas. Finally, the first and second teams transplanted the facial allograft from the thigh to the recipient's face and anastomosed with the microvascular and nerve anastomoses. The second operation lasted 4 hours and 15 minutes.

The recipient's thigh was prepared to receive the graft upon initiation of the artery anastomosis. A vertical incision on the uppermost aspect of the thigh was used to isolate the femoral vessels. After harvesting, the allograft was immediately transferred to the recipient. Under microscope, the left femoral jugular vein and the left common carotid artery were anastomosed using an end-to-side (ETS) technique for the femoral artery. When the vessels clamp was released, the entire facial allograft was perfused through the subclavian vessels anastomosis. ETS anastomoses were performed between both sides of the inferior jugular vein to reduce venous pressure in the allograft. Thereafter, orbital nerve anastomosis of the CTA graft was performed by the second team (Fig 1). The radical resection of the massive neurofibromas was subsequently performed within 6 hours, during which there was no sign of thrombosis, ischemia, or hypotensive episodes of the allograft. Once the main vascular flow was completed and the recipient's feet vessels were prepared, the allograft was transferred to the



Fig 1. View of the recipient side of the allograft immediately before its dissection from the thigh and definitive transplantation to the face. The graft includes all parotid muscles, the facial nerves V<sub>1</sub> and V<sub>2</sub> nerves, the parotid glands, and the ribs.

2401

0043-1340/11/430202-06  
doi:10.1016/j.transproceed.2011.05.020

allograft to the femoral vessels before its final orthotopic location.

### CASE REPORT

In May 2009, we received approval to perform a facial allograft from the Hospital Ethics Committee as well as the Andalusian and the Spanish Organizations for Transplantation. On January 26,

from the Plastic and Reconstructive Surgery Department (D.S.-C., T.G.-C., P.G.-B., P.R.-P., A.L.-G., B.G.-A.), and the Oral and Maxillofacial Surgery Department (P.L.-C., A.G.-P., J.M.B.-G., J.D.G.-P.), Hospital Hecus University Hospital, León, Spain. Address reprint requests to Purificación Gascio-Sánchez, Plastic and Reconstructive Surgery Department, Virgen de Luján University Hospital, Avda/Venue Surost s/n, 41013-Sevilla, Spain. E-mail: purgascio@hlgva.com

ALLOTTRANSPLANTATION

face. The facial artery was exposed by direct dissection without observing any significant narrowing of the lumen. The following anastomoses or anastomoses were performed in the left side of the neck: the common carotid artery of the donor to the external carotid artery of the recipient, and the internal jugular vein of the donor to the thro-tyro-foveol neck of the recipient in STE fashion. After releasing the clamp, the whole allograft achieved satisfactory capillary perfu. Both facial nerves, as well as the infraorbital and mental nerves, were anastomosed and preserved with fibrin sealant. Although total CTA perfusion was achieved through unilateral (left) retrograde anastomosis, the donor right common carotid artery was anastomosed STE to the recipient external carotid artery, and the donor internal jugular vein was anastomosed ETE to the recipient internal jugular vein. The chin segment was fixated using a screw (Fig. 2). The entire procedure took 22 hours and 30 minutes (Fig. 3).

Interoperatively, the patient was administered tacrolimus (0.1 mg/kg, b.i.d.), prednisone (0.5 mg/kg), and methylprednisolone. He administered corticosteroids 100 mg b.i.d. for 24 weeks, received transfusion of 24 units of packed red blood cells, 1000 cc of fresh plasma, 1 pool of platelets,

and 7 g of fibrinogen. Biopsy revision was required at day 7 to remove an extensive hematoma in the right side of the CTA. Subsequently, the patient was transfused with 3 units of packed red blood cells, 1000 cc of fresh plasma, and 3 pools of platelets. The hospital stay was 17 weeks.

The maximum immunosuppressive regimen included prednisone (10 mg/d), hydrocortisone (10 mg/d), and tacrolimus adjusted to a target blood concentration of 5 to 10 ng/mL. The patient experienced one acute rejection episode on day 25, which was characterized by acute rejection episode (Fig. 4A). A skin biopsy demonstrated an acute rejection episode (Fig. 4B). A skin biopsy (Fig. 4B), which was successfully treated with oral corticosteroids dose adjustment, methylprednisolone pulse therapy, and topical tacrolimus. Methylprednisolone was administered at a dose of 500 mg on day 1, 250 mg on day 2, and 125 mg on days 3 and 4, followed by prednisone 40 mg for 7 days. Afterwards, prednisone was reduced to 10 mg/d.

Macroscopic histological studies of the stained specimens showed at least 6 major invasive plasmatic neurofibromas, ranging from 2 mm to 11 cm, which were located in the entire right face, retained

area, upper lip, left cheek, and chin. The whole specimen measured 37 x 16 cm and weighed 860 g (Fig. 5). The patient developed total right facial palsy before transplantation and a 10% palsy on the left side. Sensory recovery began 2 months after surgery. At 6 months after transplantation, sensory recovery to both pain and temperature was almost complete in all of the face. The fibrous capsule was evaluated intraoperatively as well as by means of electromyography/nerve conduction. Motor recovery of Levator labii and Buccinator muscles appeared at 6 months. At present, motor recovery is progressing appropriately but will require further time to evaluate final outcomes.

At the donor site, Chondrocytes-positive and the recipient, Chondrocytes-negative, prophylaxis consisted of valgprolone (500 mg/d) for the first 6 months after transplantation. No clinical



Fig. 3. Postoperative appearance of the patient after completion of the transplantation.

signs of Chondrocytes infection was seen in this patient involved from surgical sites: (1) recovery of a CTA from a non-bleeding donor, (2) provisional bifurcated CTA to supply irrigation to the recipient's face, (3) anastomosis of donor vessels providing a severe facial defect, and (4) reconstruction by an orthologic CTA transplantation. Tumor resolution

experience orthopedic techniques will be to minimize pain. Between months 4 and 5, he showed total parietal numbness, which was controlled by reducing the tacrolimus dose.

DISCUSSION

The perioperative procedure in this patient involved four surgical sites: (1) recovery of a CTA from a non-bleeding donor, (2) provisional bifurcated CTA to supply irrigation to the recipient's face, (3) anastomosis of donor vessels providing a severe facial defect, and (4) reconstruction by an orthologic CTA transplantation. Tumor resolution

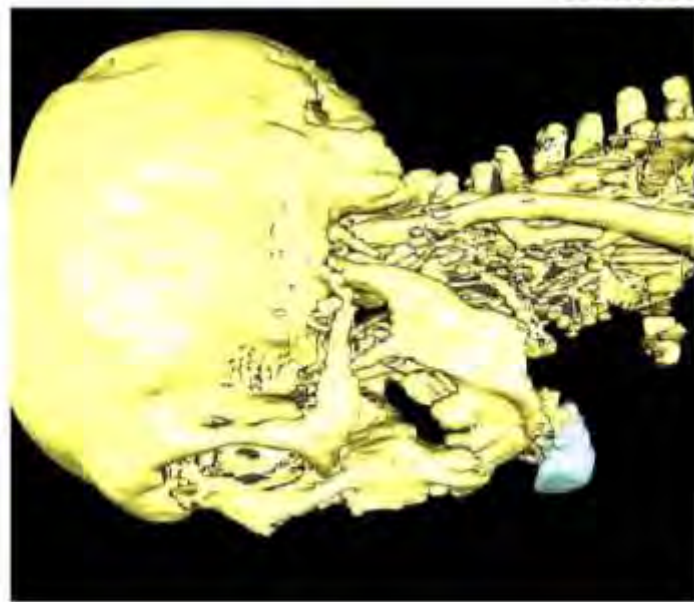


Fig. 2. Three-dimensional computed tomographic scan showing the bony chin component of the composite transplants. Three-dimensional reconstruction has been performed with the VSP-A software (Arctulacion Health Services in Seville, Spain).



**FIG 4.** (A) Microscopic examination showing rejection grade 4 on the skin graft. (B) WHO myeloma of the facial graft during rejection.

begin an alvear confirming that the transplant was viable in its heterotopic location, thus allowing the required time to prepare the recipient's defect without covering the allograft with sutures. An increased blood flow is expected during removal of massive platelet thrombocytosis.<sup>14</sup> Blood flow in these patients is the result of the highly vascular tumor which displays increased vascularity slightly as well as the arterial depletion and venous invasion of the angiofibrosarcoma. Our patient displayed uncontrolled bleeding during tumor removal; the FHT technique provided additional time to perform thorough hemostasis at this stage.

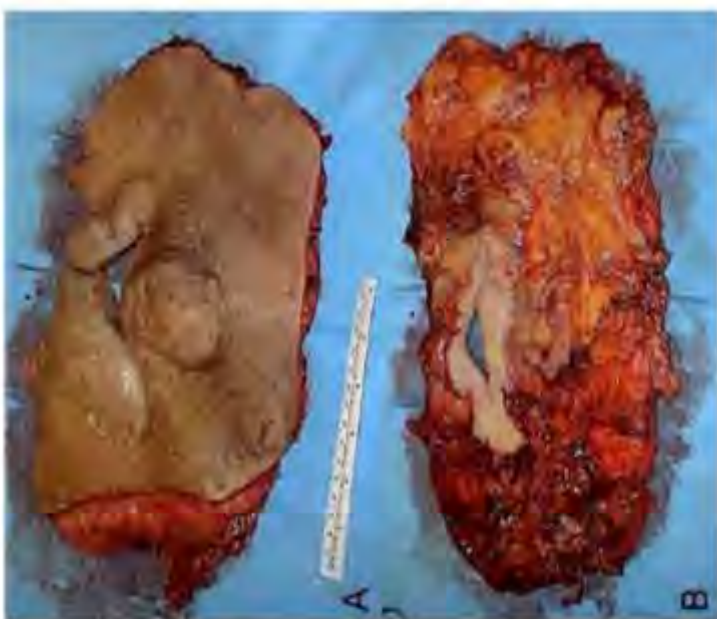
We chose the fibroblast as recipient vessels for multiple reasons. First access to them is straightforward. Moreover, they show probable autonomy and ability for mass expansion to the carotid and jugular vessels. The distant location of these vessels could operate undisturbedly. The fibroblast technique is associated with low rate of vascular complications.

To date, allografts obtained from a heart-beating donor have been reported to Puerto and the United States, whereas only one case has been described in China as having been obtained from a cadaveric donor.<sup>15</sup> None of the cases showed evidence of any transplant complications. Moreover, retrospective observation of the allografts confirmed that the transplants were fully vascularized in nodularly vasculature. However, allografts obtained from a non-heart-beating donor may show considerable heterogeneity after revascularization. In particular, the Chinese recipient of the facial transplant,<sup>2</sup> displayed significant hemorrhage resulting from an aggressive procedure in a cardiac dead donor because no measures were taken for hemostatic control of the CTA. In contrast, FHT of the CTA on the thigh allowed us to perform bench work with careful inspection of the relevant vasculature under magnification, therefore decreasing the blood loss after clamping. In our experience, planning the harvest from a cadaveric donor led to an easier acceptance of the procedure by both the solid organ transplant surgeons and the recipient coordinator, in a scenario of multorgan

recovery when different surgical teams are involved because it allowed controlled donation of all organs (ie, heart or lung) to patients displaying critical medical conditions. A crucial point in multorgan procurement is to minimize blood loss and avoid hemodynamic instability and tumor ischemia to allow safe donation of solid organs. However, use of non-heart-beating subjects results in a greater number of potential donors. Despite its unstable hemodynamic conditions might be considered for CTA donation when a rapid, single revascularization can be achieved by percutaneous transplantation in a heterotopic site.

Our patient had previously undergone LT surgical procedures attempting to regional facial plastic non-orthognath. Consequently, he displayed a total facial palsy on the right and an almost complete palsy on the left side before transplantation. Despite this, the facial appearance and function of the recipient have improved gradually within the first 6 months. At present the patient has significantly improved his speech and his ability to achieve autonomous oral feeding. He is grateful to his previous social life has been achieved, he shows a high degree of satisfaction.

In summary, the experiences reported during the last 5 years have demonstrated the viability of revascularizing the brain by the carotid/jugular system without jeopardizing the solid organ grafts to heart-beating donors. A single-stage facial transplantation seems to be the ideal method of bone color matching, non-heart-beating donation is much more difficult because of the increased ischemia of the facial CTA and the significant hemorrhage after revascularization. We have reported herein successful prevascular transplantation of a human facial allograft onto the thigh as an alternative technique to human facial transplantation. FHT was demonstrated to be a reliable alternative procedure to allow harvesting of the facial allograft in a cadaveric donor. However, despite our successful case report, FHT must be considered to be an innovative experimental technique. We are well aware that, as with any other processing procedures, ethical issues will be present and



**FIG 5.** (A) External view (B) internal view of the resected specimen showing neurovascular, sagittal, and other structures.

that a careful analysis of associated risks and benefits must be considered.

**ACKNOWLEDGMENTS**

We thank Eduardo D. Eokigens, MD, DCG, Chief, Plastic Reconstructive & Maxillofacial Surgery, E. Adams Cowley Shock Trauma Center, University of Maryland School of Medicine, for his help in revising this manuscript. The face transplantation operation was performed by T.O.C. The inner operation was performed by T.M.H.-G. and A.O.-P. The overall operation was performed by T.O.C., D.J.-C., and J.D.G.-P. The F.T.C., J.D.G.-P., A.L.-B., E.N.-D. and F.G.-B.

**REFERENCES**

1. Demetris AJ, Eubank J, Langella B, et al. First human face allograft: early report. *Lancet* 360:300, 2002
2. Guo X, Liu Y, Zhang et al. Human facial allotransplantation: a 3-year follow-up study. *Lancet* 372:621, 2008

3. Lantieri L, Mingrino JF, Orsini F, et al. Repair of the nose and middle part of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with severe fibrosarcoma cervicofacial: a 3-year follow-up study. *Lancet* 372:622, 2008
4. Jamunov M, Papp F, Alcañiz et al. First total human face transplantation for a severely damaged patient in the USA. *Lancet* 374:207, 2009
5. Gomez-Da-Silva T, Garcia-Cabeza D, Infante-Cosco P, et al. Successful human facial allotransplantation to restore a severe adult following total resection of fibrosarcoma cervicofacial: a case report. *Transplant Proc* 42:1001, 2010
6. Jamunov M, Gorkan CF. Overview of guidelines for adult living face transplant program: a work in progress. *Am J Transplant* 10:1090, 2010
7. Gorkan CF, Jamunov M, Papp F, et al. The world's experience with facial transplantation: what have we learned? *Am J Transplant* 10:1090, 2010
8. Guo X, Liu Y, Zhang et al. Human facial allotransplantation: a 3-year follow-up study. *Lancet* 372:621, 2008



Images of teeth may become more sophisticated in design selection, including assessment of the degree of cranial facial growth, dental decay and restorations, orthodontic planning, orthodontic treatment, and orthodontic appliances. The use of digital models allows for a more accurate assessment of the patient's dental status and allows for a more accurate assessment of the patient's dental status. The use of digital models allows for a more accurate assessment of the patient's dental status and allows for a more accurate assessment of the patient's dental status.

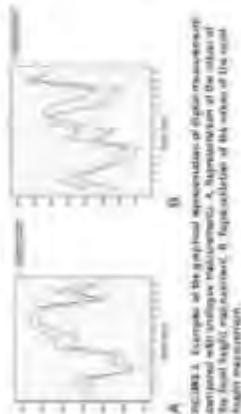
The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited.

The use of digital models and virtual reality has proven useful in the planning of a variety of complex reconstructive procedures, allowing for a more accurate assessment of the patient's dental status and allowing for a more accurate assessment of the patient's dental status. The use of digital models and virtual reality has proven useful in the planning of a variety of complex reconstructive procedures, allowing for a more accurate assessment of the patient's dental status and allowing for a more accurate assessment of the patient's dental status.

The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited.

The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited.

The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited.



**FIGURE 1** Examples of the original representation of digital measurements (top) and the corresponding 3D models (bottom). A, Measurement of the value of the digital measurement. B, Digital model of the tooth of the tooth.

The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited.

The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited.

The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited.

The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited. The authors' experience with the use of digital models in orthodontic treatment planning is limited.

standard craniofacial principles to make certain that all of the critical anatomic and orthopedic landmarks are restored to their normal anatomic position.<sup>28</sup> Thus, AVRA software could be a useful tool for the preoperative planning in transplantation of that type of patients with extensive soft tissue damage. We hope that our study will contribute to the many steps that need to be taken worldwide toward such goal.

Our results suggest that the reordering of soft-tissue measurements necessary for matching donors with recipients in the planning process before the final algorithm harvesting can be performed virtually on 3D reconstructions. Harvesting using AVRA software and digital imaging diagnostic tools. The data acquired by the virtual reality software were equivalent to those produced using the conventional analogue systems. The virtual collection of positions has a relevant practical advantage in that it allows a number of operators to work on the procedure simultaneously, improves the speed at which results are achieved, and makes them easier to reproduce. Lastly, it functions as a physiological tool, useful when undertaking complex reconstructive procedures with limited clinical experience.

ACKNOWLEDGMENTS

The present study has been financed by the *Asociación de Salud de San José de Costa Rica* (Asociación de Salud de San José de Costa Rica) and the *Asociación de Salud de San José de Costa Rica* (Asociación de Salud de San José de Costa Rica) as a grant awarded by the *IT National R&D&E Plan 2008-2012*, financed by the *Asociación de Salud de Costa Rica* (Asociación de Salud de Costa Rica) and the *Asociación de Salud de Costa Rica* (Asociación de Salud de Costa Rica) with assistance from the *European Regional Development Fund*.

REFERENCES

1. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Facial transplantation: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42:253-271.
2. Montagnard P, Pancherria A, Aguilera T, et al. Free transplacental graft reconstruction of the face. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42:1180-1180.
3. Montagnard P, Siquiera M, Horta M, et al. The reconstruction of total facial clefts using a free transplacental graft. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42:1181-1181.
4. Montagnard P, Horta M, Buzza-Pedra E, et al. The reconstruction of total facial clefts using a free transplacental graft: a case report of two clinical cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42:1182-1182.
5. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: resolution of a cadaveric study using computer-aided techniques. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130:845-853.

6. Szejnfeld B, Durrillova AH, Buzza-Pedra E, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a cadaveric study. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130:845-854.
7. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
8. Pancherria A, Buzza-Pedra E, Szejnfeld B, et al. Clinical transplantation in the transplacental. *Ann Plast Surg*. 2012;69:591-599.
9. Shumayevich S, Hoffmann S, Coker A, et al. Clinical outcomes of free transplacental tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41:604-607.
10. Pancherria A, Buzza-Pedra E, Szejnfeld B, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
11. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
12. Szejnfeld B, Hoffmann S, Coker A, et al. Clinical outcomes of free transplacental tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41:604-607.
13. Szejnfeld B, Hoffmann S, Coker A, et al. Clinical outcomes of free transplacental tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41:604-607.
14. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
15. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
16. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
17. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
18. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
19. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
20. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
21. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
22. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
23. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.
24. Jarama-Castro E, Buzza-Pedra E, Garmes-Costa T, et al. Free face, double jaw, and tongue transplant: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:538-548.

Journal section: Oral Surgery  
Publication type: Review

doi: 10.1057/s00057053  
http://dx.doi.org/10.1057/s00057053

## Facial transplantation: A concise update

Pedro Infante-Cossío<sup>1</sup>, Fernando Barrera-Pulido<sup>1</sup>, Tomás Gómez-Cis<sup>1</sup>, Domingo Sicilia-Castro<sup>1</sup>, Alberto García-Ferla-García<sup>1</sup>, Purificación Gacto-Sánchez<sup>1</sup>, José-Marín Hernández-Guisado<sup>1</sup>, Araceli Lagares-Borrero<sup>1</sup>, Rocio Narros-González<sup>1</sup>, Juan-David González-Padilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, Spain  
<sup>2</sup> Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, Spain

### Correspondence:

Sección de Cirugía Oral y Maxilofacial  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Av. Manuel Siurot s/n 41013 Sevilla, España  
pypulido@us.es

Infante-Cossío P, Barrera-Pulido F, Gómez-Cis T, Sicilia-Castro D, García-Ferla-García A, Gacto-Sánchez P, Hernández-Guisado JM, Lagares-Borrero A, Narros-González R, Gacto-Sánchez JD, Padilla-Díaz M. Facial transplantation: A concise update. *Med Oral Maxillofac Surg*. 2012; Mar 11E (3):247-53.  
http://dx.doi.org/10.1057/s00057053

Received: 28 October 2011  
Accepted: 16 February 2012

© 2012 Blackwell Publishing Ltd  
© 2012 British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons  
This article is a U.S. Government work and, as such, is in the public domain in the United States of America.

### Abstract

**Objectives:** Update on clinical results obtained by the first worldwide facial transplantation teams as well as a review of the literature concerning the main surgical, immunological, ethical, and follow-up aspects described on facial transplanted patients.

**Study design:** MEDLINE search of articles published on "face transplantation" until March 2012.  
**Results:** Eighteen clinical cases were studied. The mean patient age was 37.5 years, with a higher prevalence of men. Main surgical indication was gunshot injuries (6 patients). All patients had previously undergone multiple conventional surgical reconstructive procedures which had failed. Altogether 9 transplant teams belonging to 4 countries participated. Thirteen partial face transplantations and 5 full face transplantations have been performed. Allografts are varied according to face anatomical components and the amount of skin, muscle, bone, and other tissues included, though all were grafted successfully and remained viable without significant postoperative surgical complications. The patient with the longest follow-up was 5 years. Two patients died 2 and 27 months after transplantation.

**Conclusions:** Clinical experience has demonstrated the feasibility of facial transplantation as a valuable reconstructive option, but it still remains considered as an experimental procedure with unresolved issues to settle down. Results show that from a clinical, technical, and immunological standpoint, facial transplantation has achieved functional, aesthetic, and social rehabilitation in severely facial disfigured patients.

**Keywords:** Face transplantation, composite tissue transplantation, face allograft, facial reconstruction, outcomes and complications of face transplantation.

### Introduction

Since the first face transplantation (FT) was successfully completed in November 2005 in Annema (France) (1), the global clinical experience gained in France, China, USA, and Spain has shown that transplantation of facial structures is a feasible procedure in reconstructive surgery leading to general acceptance in the scientific world and society. FT is included in the composite tissue allotransplantation (CTA) concept that combines skin, bone, muscles, tendons, and nerves. To date, tissue transplantations have been described in hands, abdominal wall, tongue, larynx, face, esophagus, and knee (2). Although currently facial CTA is still in an experimental stage, the functional and aesthetic results that have been reported are very encouraging. Patients have achieved, to a great extent, significant improvement in appearance and largely recovered motor and sensory facial functions (3). By doing so, they have not only recovered essential functions such as breathing, talking, eating and oral competence, but also personal identity as well as social and family successful interaction.

FT has become an innovative surgical option indicated in patients in whom conventional reconstruction techniques have failed (4). In general terms, it has been used to solve clinical situations accompanied by severe bone and soft tissue facial loss resulting in serious aesthetic, functional and sensory deficiencies as a consequence of animal attacks, burns, gunshot injuries, neurofibromatosis type 1, and cancer ablations, among others (5,6).

Although FT has progressed enormously in the last 6 years, the scientific community should be cautious given that clinical follow-up involves little more than ten extremely selected cases. There are still many experimental research perspectives and clinical application in patients in order to define the scope and the true clinical effective therapeutic dimension of FT. In this paper, we review the results described by the first FT teams in the world, and analyze the most important clinical results obtained as well as the main surgical, immunological, ethical, and monitoring aspects that have been raised to date.

### Material and Methods

We performed a bibliographic search until March 2012 in PubMed/Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) and we conducted a comparative analysis of published data on the first face transplantations. Inclusion criteria were as follows: English-language articles generated from the Medline database containing at least one case report of FT regarding clinical, diagnostic or therapeutic criteria. The initial search identified 30 articles that met these criteria (1,7-36). Some patient data have been repeatedly reported in more than one publication by several peer-review journals.

### Results

During the study period, clinical data of 18 patients with FT were reported. Table 1 summarizes the main characteristics of the patients. Amongst the 18 patients included in the present study, a higher prevalence of men was found (15 cases). The mean age was 37.5 years, with an average age range between 27 and 59 years. Main etiological indications were gunshot injuries (6 patients), burns (5 patients), injuries caused by animal attacks (3 patients), neurofibromatosis type 1 (3 patients) and cancer ablation consequences (1 patient). All transplanted patients had previously undergone several conventional surgical reconstructive procedures which had failed (3,33,37). Altogether 9 transplant teams from 4 countries participated.

Reconstruction options were divided into 2 major categories based on the defect type: partial FT in 13 cases (including at least one third of the face) and full FT in 5 cases. Allografts were varied according to the anatomical components and the amount of skin, muscle, bone, and other facial tissues used (Table 1), but all were grafted successfully and remained viable after revascularization without significant postoperative surgical complications. The patient with the longest follow-up was 5 years (35). Two patients died. The first one underwent FT in China during 2006 and died 27 months after transplantation (5). The other one was the first patient to receive a simultaneous face and bilateral hands transplant in France during 2009 and died 2 months after transplantation due to septic shock (19).

### Discussion

- Preclinical models of face transplantation  
Different worldwide transplantation teams have conducted research on facial CTA in animal models. The most frequently used were rats, although other models such as pigs and primates have been used (38). As in any other scientific innovation performed in the surgical field, pre-clinical studies developed on cadaveric models have been critical in order to find out the best way to remove soft tissues, facial bones, muscles, nerves and vessels from the donor with the minimal tissue ischemia (Fig. 1). Studies on cadavers have also been performed to mock the harvesting of segmental facial CTA, including lower, middle, and/or upper parts of the face (12,19,29).

### - Surgical considerations

Microsurgical procedures in FT are similar to those performed in other complex facial reconstructive surgical procedures (3). The key issue here focuses on the exact planning and execution of FT, always keeping in mind the adequate perfusion of the allograft, for which facial tissues vascularization and anastomosis knowledge are essential. All allografts were harvested in a single micro-block segment containing the CTA

Pubmed / Epub / DOI	Year	Month	Day	Journal	Volume	Issue	Pages	Author(s)	Abstract
10	2009	Nov	27	PLoS One	4	11	e7623	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
11	2010	Jan	15	PLoS One	5	1	e10723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
12	2010	Apr	31	PLoS One	5	4	e12111	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
13	2010	May	15	PLoS One	5	5	e12111	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
14	2011	Mar	15	PLoS One	6	3	e18723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
15	2011	Apr	15	PLoS One	6	4	e18723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
16	2011	Apr	15	PLoS One	6	4	e18723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
17	2011	Apr	30	PLoS One	6	4	e18723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
18	2011	May	15	PLoS One	6	5	e18723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.

Table 1. Summary of the abstracts of the 17 genes performed between 2005 and 2011.

Pubmed / Epub / DOI	Year	Month	Day	Journal	Volume	Issue	Pages	Author(s)	Abstract
1	2005	Dec	15	PLoS One	1	12	e10723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
2	2006	Apr	30	PLoS One	1	4	e10723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
3	2007	Jan	23	PLoS One	2	1	e10723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
4	2008	Dec	15	PLoS One	3	12	e10723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
5	2009	Mar	27	PLoS One	4	3	e10723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
6	2009	Apr	27	PLoS One	4	4	e10723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
7	2009	Apr	29	PLoS One	4	4	e10723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
8	2009	Apr	30	PLoS One	4	4	e10723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.
9	2009	Aug	12	PLoS One	4	8	e10723	Chen, Y., et al.	RT-PCR analysis of the expression of the 17 genes in the developing mouse embryo.

Table 1. Summary of the abstracts of the 17 genes performed between 2005 and 2011.





months after tongue resection, patients returned to normal range in terms of weight, diet, and recovered the discriminative food sensitivity. Active and passive lip movements were obtained between 6 and 12 months, but usually after between full and partial FT (CURLEY). Patients had been able to breathe through the nose, swallow, swallow, eat, and recover phonatory function and speech intelligibility. Recovery of facial nerve innervation allows them to express their feelings and grow. These patients a certain facial expression. Aesthetic outcomes are satisfactory in general, and patients are able to go about their daily lives without having to use a facial splint and without speech or swallowing difficulties.

**Psychological results**

Psychological outcomes in patients after a FT procedure are unknown due to the recent nature of the procedure, although first transplanted patients preliminary results have reported positive results to date. In general, patients experience an acceptable quality of life with a social reintegration and significant changes for having recovered their body image, without psychological disorders (1,25). Laidler et al. (26) reported quantitative improvements in the quality of life in their first 4 cases. Some patients have even returned to working life. In some patients there have been no problems regarding the transfer of weight and the body image changes among FT recipients. After donor's face placement in the recipient, weight results are a combination of both subjects. The new facial appearance is the consequence of combining the different bony structures of each face (Fig. 3).

**Bilateral implantation**

From an ethical point of view, a widely discussed topic is whether or not patients need to be under a life-long immunosuppressive treatment leading to the consequent increased risk of developing complications (2). This fact is therefore important as long as FT is not a surgical procedure that "takes time" in the same way as lips,



Fig. 3 FT in children. (a) views before the first two-thirds of the face removal of a child's maxilla (initial condition) of the trigeminal nerve. (b) Clinical outcome at 2 years and (3) final condition.

long, or after transplantation. From this point of view, the risks of immunosuppressive therapy may outweigh the benefits of the procedure. However, all accepted teams have reported that functional, aesthetic, psychological and social reintegration is a very important goal for patients and that a significant improvement in the quality of life has been experienced (2). One of the disadvantages arising remains would be although total lip (2), as long as the resulting aesthetic characteristics obtained could lead to very low psychological options for the patient (27).

**Cervical contractures in face transplantation**

Patients with FT may also need specific dental care that should be maintained in the context of immunosuppression. patients (Fig. 3). Montiel et al. (28) reported a successful case of dental implant placement and dental prosthesis manufacture, arguing that oral rehabilitation was preliminary to transplant patients to achieve a functional and aesthetic improvement as well as a normal social reintegration.

Another important aspect is dental infection management in allografts that include maxilla and mandible with teeth. Gordon et al. (6) emphasized the importance of ensuring not only the best profile and harmony in the sagittal alignment of the dentition, but also a correct maxillo-mandibular relationship. In order to obtain that result they advocate an orthognathic planning in the FT bone composite to achieve a good functional occlusion and a Class I relationship, given the discrepancy that may arise between the maxilla and mandible of the donor and the recipient. Some authors have reported some degree of malocclusion, as one of the patients operated in Paris who underwent a second surgery after FT because dental occlusion was not correct (9). Additionally, a bilateral jaw orthotomy was then performed.

**Conclusion**

FT procedure offers the opportunity to achieve functional, social and aesthetic rehabilitation. Experience with severe facial injuries in which conventional reconstructive surgical procedures have failed. Between November 2006 and March 2012 data from 19 clinical cases of FT have been published, but already many more transplant will be performed in the near future. Clinical experience has clearly demonstrated the viability of FT as a reconstructive option. However, it remains an experimental procedure, which requires a multidisciplinary approach from basic research and clinical bases. The literature worldwide speaks of the first cases results has provided the rationale from the first partial FT to the full FT procedure, expanding the range of eligible patients. However, expanding donor and acceptor options to be defined regarding functionality, quality of life, mid-term and long-term

FT complications still remain. All FT teams must be committed to being transparent in communicating their experiences. Therefore, FT may become a first-line reconstructive option for patients with severe facial dysfunctions. Until now, if this has been indicated in a small group of highly selected patients and has been performed only in four centers. In this issue future research into clinical practice will expand the range of solutions and patient services, likely involving many hospitals worldwide in this procedure.

**References**

1. Conzatti R, Badi L, Longhi B, Meriani E, Tadini S, Molteni M, et al. First human face transplant: early report. *Lancet*. 2010;376:1024-8.
2. de S. 38 H, Barnada S, Vidal R. Composite tissue transplantation: Past, present and future: the history and emerging applications of CTA as a new frontier in transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:4-5.
3. Shemiltone K, Hentzenly S, Glick A, Rabin PE. Clinical outcomes of facial transplantation. *JAMA*. 2012;307:1019-20.
4. Pellegrino ED, Singer JG, Sta CV, Joseph H, eds. *What's in a Name*. N. Engl J Med. 2011;365:1031-3.
5. The Ohio State Univ. *AC Transplant CD Clinical trial composite tissue transplantation: a review of the first clinical experience and facial transplantation*. *Transplantation*. 2012;93:529-34.
6. Laidler S. Face transplant: a paradigm change in facial reconstruction. *J Craniofac Surg*. 2012;24:264-5.
7. Conzatti R, Badi L, Pimenta J, de S, Barnada S, Leffler L, et al. Composite tissue transplantation of the face and neck: the first human face transplant. *Exp Biol Med*. 2010;235:201-10.
8. Cheung Y, Gu H, Wang Z, Hough L, Hu Z, Song M, et al. First human face transplant. *N Engl J Med*. 2010;362:1767-72.
9. Gu Z, Hu Z, Zhang X, Gu B, Yi C, Zhang H, et al. Human face transplantation: a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2012;379:1313-8.
10. Laidler S, Montiel R, Osherson P, de S, Barnada S, Leffler L, et al. Early report of the liver and middle parts of the face by composite tissue transplantation in a patient with maxillary mandibular osteofibrous dysplasia. *JAMA*. 2010;303:2528-35.
11. Montiel R, de S, Barnada S, Leffler L, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
12. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
13. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
14. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
15. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
16. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
17. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
18. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
19. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
20. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
21. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
22. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
23. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
24. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
25. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
26. Laidler S, Montiel R, Osherson P, de S, Barnada S, Leffler L, et al. Early report of the liver and middle parts of the face by composite tissue transplantation in a patient with maxillary mandibular osteofibrous dysplasia. *JAMA*. 2010;303:2528-35.
27. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
28. Montiel R, de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.

29. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
30. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
31. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
32. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
33. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
34. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
35. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
36. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
37. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
38. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
39. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
40. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
41. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
42. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
43. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
44. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
45. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
46. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
47. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
48. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
49. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.
50. de S, Barnada S, Leffler L, Osherson P, de S, Laidler S. Face transplantation and autologous microvascular free flap: a review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2010;12:167-73.



# 21º CONGRESO NACIONAL DE Cirugía Oral y Maxilofacial



La Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial certifica que la comunicación titulada  
**ALOTRASPLANTE DE TEJIDO COMPUESTO FACIAL EN UN PACIENTE CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1**

de los autores

**P. Infante Cossío, J.D González Padilla, A. García-Perla, J. M Hernández Guisado, V. Prats Golczer, P. Gacto Sánchez, F. Barrera Pulido, A. Lagares Borrego, D. Sicilia Castro, T. Gómez Cía. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla**

ha sido galardonada a la mejor comunicación oral en la sesión de mejores comunicaciones orales, presentadas en el transcurso del 21 Congreso Nacional de Cirugía Oral y Maxilofacial, celebrado en Valladolid del 8 al 10 de junio de 2011



Luis Antonio Sánchez Cuellar  
Presidente Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial



Alberto Verver Hernández  
Presidente Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial



Rafael Martín-Cranzo López  
Presidente SEOM



La Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial certifica que la comunicación titulada  
**PLANIFICACIÓN 3D SOBRE MODELOS CADAVERÍCOS EN EL TRASPLANTE FACIAL**

de los autores

**INFANTE-COSSÍO, P; FERNÁNDEZ-ÁLVAREZ, J.A; GARCÍA-PERLA, A; BARRERA-PULIDO, F; GÓMEZ-CÍA, T; GONZÁLEZ-PADILLA, J.D.**  
SERVICIO DE CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO DE SEVILLA

ha sido galardonada con el premio a la mejor Comunicación Oral, presentada en el transcurso del 22 Congreso Nacional de Cirugía Oral y Maxilofacial en Córdoba los días 5 al 7 de junio de 2013.



Alicia Díez Ferrer



Juan José Ruiz Masera



Arturo Bilbao Akimov



RED DE FUNDACIONES GESTORAS  
 para la Investigación en Salud

**SANDRA LEAL GONZÁLEZ, EN CALIDAD DE GERENTE DE LA FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA**

**CERTIFICA**

Que el Dr. **Fernando Barrera Pulido** es Investigador Colaborador del proyecto:

- "ALOTRASPLANTE DE TEJIDO COMPUESTO EN TERRITORIO FACIAL (ATC): BASES ANATOMICO-EXPERIMENTALES Y APLICACIÓN A NUEVOS MODELOS DE CONOCIMIENTO PARA RECONSTRUCCIÓN SEVERAS FACIALES" Nº Expediente: P11/01468, convocatoria 2011 y financiado por el Instituto de Salud Carlos III con 84.618€. Investigador Principal: Dr. Pedro Infante Cossío

A petición del interesado y para que conste a los efectos oportunos, firma el presente en Sevilla a 03 de septiembre de 2014

Fdo.: **Sandra Leal González**  
 Directora Gerente

Red de Fundaciones Gestoras

Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla  
 IIS de Lapeña (Hda) | Hospital Universitario Virgen del Rocío | Avda. Manuel Siurot, s/n. Tfn: 95 0132 91 | Fax: 95 0132 92 | SEVILLA



RED DE FUNDACIONES GESTORAS  
 para la Investigación en Salud

**SANDRA LEAL GONZÁLEZ, EN CALIDAD DE GERENTE DE LA FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA**

**CERTIFICA**

Que el Dr. **Fernando Barrera Pulido** es Investigador Colaborador del proyecto:

- "Alotrasplante de Tejido Compuesto en Extremidades Superiores (Atc): Bases Anatómico-Experimentales y Aplicación A Nuevos Modelos de Conocimiento para Reconstrucción de Extremidades Superiores", convocatoria 2013 y financiado por la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales con 41.400€. Investigador Principal: Dr. Tomás Gómez Cía.

A petición del interesado y para que conste a los efectos oportunos, firma el presente en Sevilla a 03 de septiembre de 2014

Fdo.: **Sandra Leal González**  
 Directora Gerente

Red de Fundaciones Gestoras

Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla  
 IIS de Lapeña (Hda) | Hospital Universitario Virgen del Rocío | Avda. Manuel Siurot, s/n. Tfn: 95 0132 91 | Fax: 95 0132 92 | SEVILLA

