

11211



UNIVERSIDAD NACIONAL ²⁰
AUTONOMA DE MEXICO ^{2 y}

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital de Petroleos Mexicanos
Picacho

EFFECTO DE LA COCARBOXILASA EN LA VIABILIDAD
DE LOS COLGAJOS CUTANEOS EN RATAS

T E S I S
Que para obtener la Especialidad de
CIRUJANO PLASTICO Y RECONSTRUCTIVO
p r e s e n t a

DRA. BEATRIZ ESTELA SANTILLAN AGUIRRE



México, D. F., 1990

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

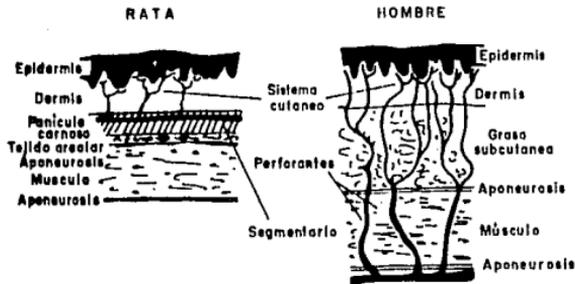
INDICE

GENERALIDADES.....	1
FIGURA 1 (ANATOMIA VASCULAR DE LA PIEL).....	2
PRUEBAS SUBJETIVAS Y OBJETIVAS.....	4
ANTECEDENTES HISTORICOS.....	6
JUSTIFICACION.....	9
FIGURA 2 (CICLO DE KREBS).....	12
HIPOTESIS.....	14
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y METODO.....	16
FIGURA 3 Y 4 (ANATOMIA ABDOMINAL EN RATA).....	18
RESULTADOS.....	19
GRAFICA GRUPO "A" (% VIABILIDAD-NECROSIS).....	20
GRAFICA GRUPO "A" (% DE NECROSIS).....	21
GRAFICA GRUPO "B" (% VIABILIDAD-NECROSIS).....	22
GRAFICA GRUPO "B" (% DE NECROSIS).....	23
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	25

GENERALIDADES

Los colgajos cutáneos están constituidos de piel, tejido subcutáneo y su pedículo, y así son transferidos del sitio donador al sitio receptor. La supervivencia de los colgajos es asegurada por el aporte sanguíneo el cual es proporcionado a través de su pedículo y que planeamos cuidadosamente al realizar el diseño del colgajo, por ser el factor más importante en la sobrevivencia de éstos.

Por lo antes mencionado sabemos que es preciso el conocimiento exacto de la anatomía vascular para poder planear un colgajo. El aporte vascular de la piel ha sido dividido clásicamente en tres componentes (1) que son: arterias segmentarias, anastomóticas y axiales, las cuales emiten vasos perforantes, estos últimos se dividen en perforante musculocutánea y el sistema cutáneo directo. La arteria musculocutánea recibe su aporte sanguíneo de los vasos segmentarios que corren profundamente por el músculo y emiten perforantes las cuales en el tejido celular subcutáneo terminan en el plexo subdérmico el cual tiene una amplia interconexión de vasos de diferente diámetro en la capa dérmica y perifolicular que llevan el aporte a una pequeña área de la superficie y por otra parte, las arterias cutáneas directas cursan paralelas a la superficie de la piel recibiendo el aporte sanguíneo de los vasos segmentarios vía las perforantes. La arteria cutánea directa termina en el plexo dermosubdérmico e irriga grandes áreas de la superficie de la piel, y va acompañada por una vena. (fig. 1)



DIFERENCIA ENTRE LA ANATOMIA VASCULAR DE LOS ANIMALES DE PIEL SUELTA Y LA VASCULARIZACION DEL CERDO Y DEL HOMBRE.

Mc Gregor y Morgan (2), dividieron los colgajos dentro de dos grupos generales que son: los colgajos con patrón de circulación fortuita (random o al azar) y los colgajos con patrón de circulación axial. Los primeros se caracterizan por tener un sistema arterio-venoso pobre, estando sujetos a las restricciones clásicas como la relación longitud-anchura, necesidad de retardo, y las condiciones generales para cada paciente. Los segundos contienen un patrón axial arterio-venoso, que cubre sus requerimientos.

Sin embargo existe una clasificación alternativa de los colgajos cutáneos (3), basada en un aporte vascular y son: cutáneos, arteriales, en isla y libres. Los colgajos cutáneos tienen un aporte sanguíneo y son perfundido por perforantes hacia el plexo dermo-subdérmico. éste tipo de colgajo está sujeto a las restricciones en cuanto al diseño (longitud-anchura). El colgajo arterial contiene por lo menos una arteria cutánea directa dentro de su eje longitudinal, el espesor del colgajo deberá incluir la piel y el espesor del tejido celular subcutáneo. Los colgajos en isla tienen un pedículo exento de piel y consiste en una arteria y vena nutricia. Este tipo de colgajo sobrevive menos en la misma longitud que los colgajos con pedículo cutáneo. Por último los colgajos libres, los cuales son una variación de los colgajos en isla, que consisten en la sección de su pedículo, y de esta manera ser transferidos a otro sitio receptor mediante

técnica de anastomosis microquirúrgica.

Para poder evaluar la viabilidad de los colgajos se han diseñado diferentes pruebas que se han utilizado para estudiar su circulación y optimizar el tiempo de su transferencia.

Las pruebas se han subdividido en subjetivas y objetivas y son las siguientes:

PRUEBAS SUBJETIVAS: (4-34)

- a) coloración del colgajo
- b) hemorragia del colgajo
- c) Cicatrización
- d) Temperatura
- e) Llenado capilar
- f) Crecimiento del pelo

PRUEBAS OBJETIVAS: (9-34)

- a) Mecánicas: Compresión y congestión
- b) Farmacológicas: Pápula de suero fisiológico, atropina, ácido nicotínico-adrenalina.
- c) Colorantes vitales: Fluoresceína y aromáticos
- d) Angiografía
- e) Presión arterial
- f) Radioisotopos

(5)

- g) **Temperatura:** Termopares, fluvógrafo, grafía y cristalografía.
- h) **Metabólicas:** PH y gases hísticos.
- i) **Pruebas fotoeléctricas:** Oximetría, ple-tismografía por transiluminación y por reflexión.

ANTECEDENTES HISTORICOS

El modelo más antiguo de la utilización de los colgajos es el hombre. Hay pruebas de que los Egipcios unos 2,000 años A.C. habían realizado operaciones movilizand o colgajos, también en la India 900 años A.C. se emplearon para realizar reconstrucciones nasales utilizando colgajos frontales (35), siendo sus aplicaciones más generalizadas hasta principios de este siglo.

Los modelos animales no aparecieron en la literatura hasta en 1933, cuando German Finesilver y Davis (36), utilizaron colgajos tubulares bipediculados en perros para estudiar los cambios vasculares y para medir la técnica del retardo. Sin embargo, el problema principal ha sido la presencia de necrosis total o de la porción distal del colgajo, secundaria a una deficiencia de aporte sanguíneo (oxígeno y nutrientes).

Existen varios factores importantes que disminuyen la viabilidad de los colgajos produciéndo necrosis como son, una inadecuada planeación, tejidos radiados, enfermedades sistémicas (Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, etc.) causando daño intrínseco a los vasos sanguíneos, como lo es la aterosclerosis. Otros factores a considerar es la torsión del pedículo y también la tensión sobre el colgajo. Como ejemplo de esto último, en los años cuarentas las escaras post-mastectomías se atribuyeron a: tensión excesiva de la sutura, infecciones, seromas y hematomas; al eliminar estos problemas la necrosis fué entonces atribuída a

un drenaje venoso insuficiente, siendo el factor crucial la relación longitud-anchura, por la desproporción del área que requiere ser irrigada, por lo tanto a partir de los años sesentas se inician las investigaciones con fármacos vasodilatadores para tratar de incrementar el flujo sanguíneo de los colgajos, principalmente en las porciones más distales.

Dehaan y Stark en 1961 (37), reportaron la utilización de la histamina, la cual aumenta la circulación aferente sin mejorar la circulación eferente del colgajo, pero no incrementa la sobrevida de los colgajos con un pedículo más largo y más estrecho. Por otro lado Ketchum y cols. en 1967 (38), utilizando histamina en el manejo pre-operatorio de los colgajos, pero no pudieron fundamentar el incremento de la sobrevida de éstos. En 1967 Milton y Corbett (39), reportaron la falla de la histamina para incrementar la sobrevida de los colgajos en conejos.

Adamosn (40), utilizó el dimetil-sulfóxido (DMSO) reportando un efecto benéfico en los colgajos. Artuson y Khanna en 1970 (41), realizaron otros estudios con este mismo producto y reportaron un efecto benéfico marginal, al parecer logrado por los cortocircuitos arterio-venosos que mejoran el flujo sanguíneo en el período agudo en las porciones más distales.

Myers y Cherry en 1968 (42), utilizan un bloqueador adrenérgico (fenoxibenzamina), la cual es aplicada vía percutánea produciendo apertura de los vasos colaterales con

mejoría de la perfusión de los colgajos, reportando incremento en la longitud y sobrevida de los mismos.

Reinisch en 1974 (43), utilizó un tratamiento combinado químico y eléctrico para realizar la simpatectomía del colgajo con 6-hidroxidopamina + epinefrina diluida y corriente continua de 600 mA, antes de tallar el colgajo con esto se bloqueó la inervación simpática de los canales arterio-venosos y produjo cortocircuitos de la porción distal, obteniéndose así, una microcirculación eficaz, mejorando la longitud de los colgajos.

Finseth y Adelberg en 1979 (44), emplearon un vasodilatador periférico isoxuprina, reportando que era benéfica previniendo la necrosis de los colgajos cutáneos en ratas siempre y cuando era utilizado en el pre y post-operatorio.

Larriue en 1987 (45-46), reportó la utilización de la cocarboxilasa para el tratamiento del infarto al miocardio experimental en ratas y en perros con excelentes resultados.

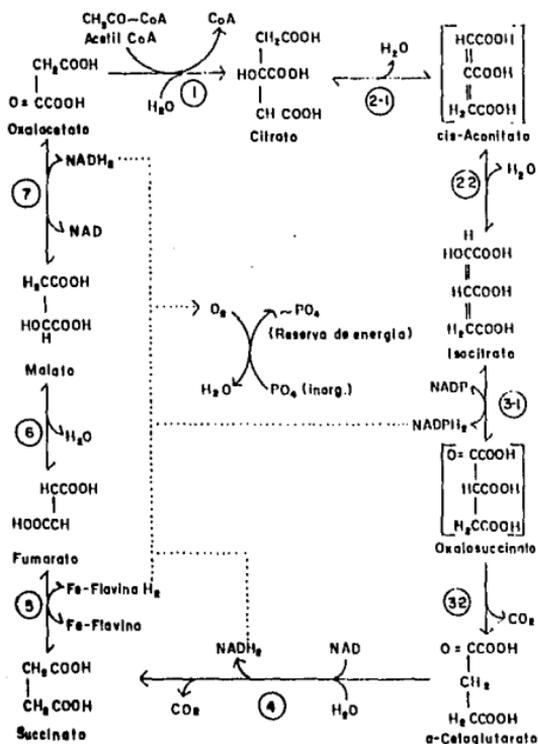
JUSTIFICACION.

Como ya hemos mencionado, los colgajos cutáneos son procedimientos de uso común en la práctica de la cirugía reconstructiva. Por ello el interés de encontrar un fármaco eficaz para incrementar la viabilidad y prevenir la necrosis, asegurándonos el éxito del procedimiento. En base a la experiencia clínica sabemos que no siempre se tienen las mejores condiciones en algunos pacientes para realizar los colgajos y existen algunos factores locales importantes como son, la cubierta cutánea y la circulación. Por otra parte tenemos factores generales que están constituidos por enfermedades sistémicas que alteran la microcirculación. Por lo que se ha seleccionado la cocarboxilasa también llamada pirofosfato de tiamina, con el fin de prevenir las áreas de necrosis e incrementar la viabilidad de los colgajos. Bioquímicamente la cocarboxilasa es una coenzima importante en la síntesis de piruvato deshidrogenasa ésta última, esencial para la obtención de energía en el ciclo de Krebs. Es importante destacar que la enzima al ser administrada no se degrada y tiene tres características fundamentales: 1) Producen ionización del sustrato favoreciendo las reacciones químicas. 2) Las moléculas ionizadas atraviesan con mayor facilidad los tejidos aproximándose a las membranas celulares. 3) la membrana celular muestra porosidades con cargas eléctricas, por medio de la cuales

se realiza el intercambio celular debido a la diferencia del potencial eléctrico, por lo tanto la enzima estabilizada atraviesa con facilidad los tejidos recorriendo todo el organismo y se hace presente en regiones isquémicas. Las reacciones se llevan a cabo por colisión cuando existe una cantidad determinada de energía, por lo que a mayor energía de activación mayor, y más rápida será la reacción. La cocarboxilasa no degradable tiene una energía de activación de 29 Kcal/mol y la cocarboxilasa degradable de 7.3 Kcal/mol. La fracción prostética de la cocarboxilasa cataliza la transformación del ácido pirúvico en acetaldehído éste tiende a regenerarse a ácido pirúvico salvo que en otro proceso se deshidroge en ácido acético. Por lo tanto la enzima deshidrogena al ácido pirúvico y lo convierte en ácido acético liberando CO_2 , de esta forma la cocarboxilasa queda acetilada resultando reducida en sus dos átomos de azufre formándose simultáneamente acetil CoA (ácido acético activado) y a través del cuál se vincula al ciclo de Krebs para la obtención de energía. (fig. 2)

En estados de hipoperfusión tisular en los que disminuye la disponibilidad de oxígeno, se produce la activación del metabolismo anaeróbico, con un alto consumo energético y poca producción de energía, si se administrara la cocarboxilasa se estimularía y preservaría el mecanismo energético celular, desviando el metabolismo anaeróbico hacia el metabolismo aeróbico

(47). Aunado a esto la cocarboxilasa tiene un efecto vasodilatador ya comprobado (45-46), es decir que este fármaco optimiza el consumo de oxígeno y produce energía, lo que resulta en una mayor viabilidad de los tejidos hipóxicos.



CICLO DE KREBS

HIPOTESIS

La cocarboxilasa por su efecto vasodilatador y por optimizar el consumo de oxígeno, deberá permitir una mayor viabilidad de los colgajos y disminuir las áreas de necrosis.

OBJETIVOS

1- Valorar el efecto de la cocarboxilasa en los colgajos cutáneos en ratas.

2- Conocer los efectos secundarios del medicamento.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo y experimental con ratas de laboratorio, con una población de 30 animales.

Los criterios de inclusión fueron: Ratas de la misma familia (Wistar), con peso aproximado entre 250-300 gr. y del mismo sexo.

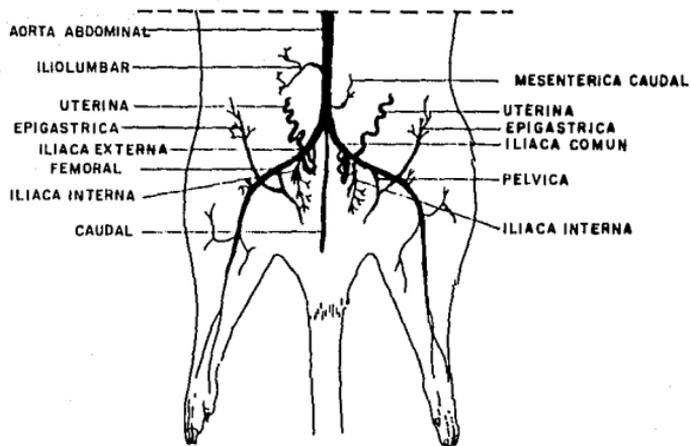
Los criterios de exclusión: Aquellos animales que no cumplan con lo antes mencionado o que tengan alguna patología local o sistémica.

La población fue dividida en dos grupos: El grupo "A" o (CONTROL) formado por 15 ratas. El grupo "B" (CON MEDICAMENTO) también constituido por 15 ratas.

Al grupo "A" no recibió medicamento.

Al grupo "B" se le administró cocarboxilasa en solución estable a razón de 150 mg. por kilogramo de peso por vía intramuscular diariamente desde 7 días antes de realizar el procedimiento quirúrgico y durante 7 días después. La inyección intramuscular se realizó en la región glútea de los animales del lado contralateral al pedículo que se utilizó. La presentación del producto es en frasco-ampula de 25 ml. que contiene 40 mg por cada mililitro.

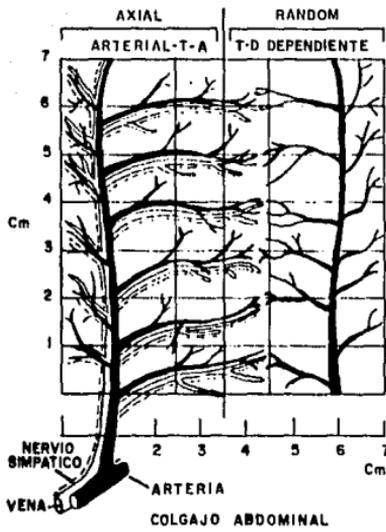
La realización del procedimiento se llevó a cabo en ambos grupos mediante anestesia general obtenida con pentobarbital a



SISTEMA ARTERIAL EN LA RATA .

razón de 35 mg por kilogramo de peso por vía intraperitoneal, se procede a realizar antisepsia con jabón de todo el abdomen de la rata y rasurado del mismo, para posteriormente diseñar el colgajo abdominal, de 7X7 cm. que abarca en la porción superior, hasta el reborde costal y en la porción inferior hasta la piel de los muslos, semejante al modelo experimental descrito por Finseth. Se efectuó el tallado del mismo, el cuál consiste en piel, pániculo carnoso y tejido areolar, siendo este el plano de despegamiento hasta localizar distalmente los pedículos epigástricos, en todos los colgajos se seccionó y ligó el pedículo epigástrico izquierdo, preservando el pedículo derecho con lo cuál, la mitad izquierda del colgajo se convierte en la porción de circulación fortuita y la porción derecha con circulación axial. Hecho lo anterior se realiza hemostasia, se recoloca el colgajo en el mismo sitio y lo suturamos con vicryl 4-0, con surgete continuo. (fig. 3 y 4).

Ambos grupos fueron controlados post-operatoriamente por espacio de 7 días, en los cuales se realiza observación diaria de los colgajos para valorar su evolución. Al término de los cuales se sacrifica al animal realizando medición exacta de las áreas de necrosis con un molde de acetato graduado en centímetros cuadrados. Se toman controles fotográficos en forma seriada para valorar objetivamente las áreas de necrosis, con relación a la superficie total del colgajo.



RESULTADOS

GRUPO "A" (CONTROL)

Obtuvimos una viabilidad del colgajo de 36.8 cm² que corresponde al 75.3 %. En la porción de circulación fortuita del colgajo se encontraron áreas de necrosis de 12.2 cm², que corresponden a un promedio de 24.7 %, y un rango de 18.3 a 30.6 % con una desviación estandar de 3.2 % y una media de 32.4 %. Gráficas 1 y 2.

GRUPO "B" (CON MEDICAMENTO)

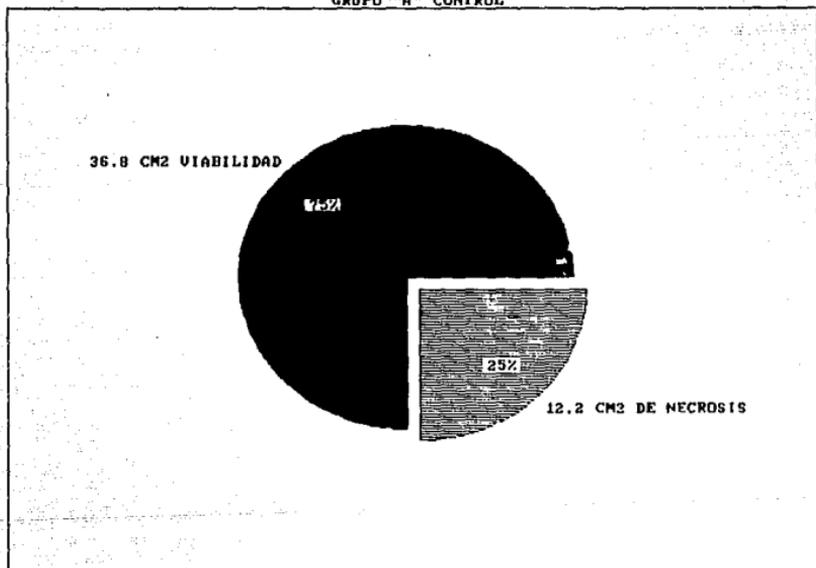
Encontramos que la viabilidad de nuestros colgajos se incrementaron hasta 45.3 cm² que equivale a 92.6 %. En la porción de circulación fortuita, se encontraron pequeñas áreas de necrosis de 3.7 cm² que corresponden a un promedio de 7.3 %, con un rango de 5.1 a 10.2 %, con una desviación estandar de 2.2 % y una media de 7.1. Gráficas 3 y 4.

Con los resultados de ambos grupos observamos una diferencia estadística significativa con un valor de $p = < 0.0001$. Y también observamos una ganancia de viabilidad del colgajo de 8.3 cm², que equivale al 17.3 %.

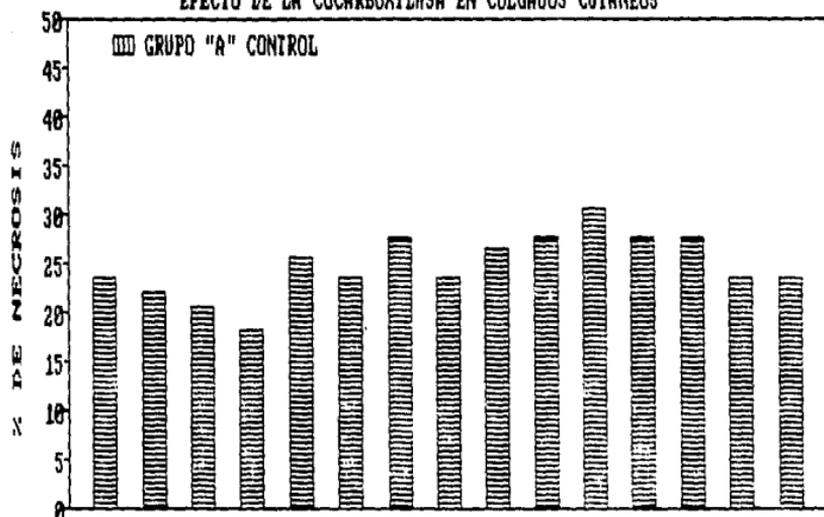
No encontramos efectos colaterales con el uso de la co-carboxilasa durante el estudio.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

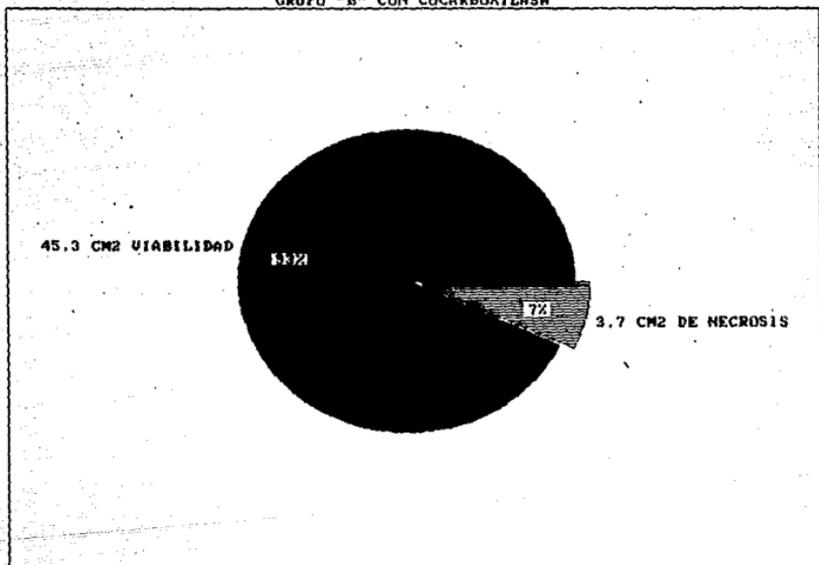
GRUPO "A" CONTROL



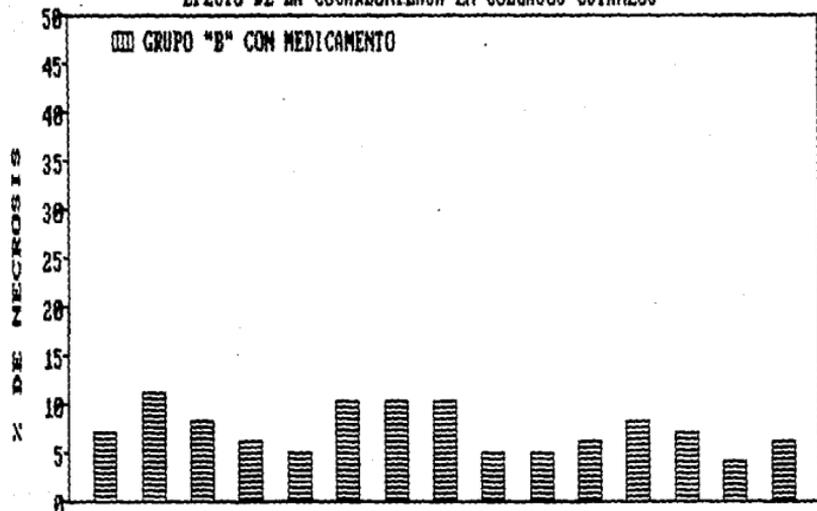
EFECTO DE LA COCARBOXILASA EN COLGAJOS CUTANEOS



GRUPO "B" CON COCARBOXILASA



EFECTO DE LA COCARBOXILASA EN COLGAJOS CUTANEOS



CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio demostraron de manera objetiva que la cocarboxilasa es benéfica en los estados de hipoperfusión tisular ya que la bioquímica del producto actúa a nivel celular, estimulando y preservando el mecanismo energético al optimizar el consumo de oxígeno.

Por lo que creemos que esta sustancia es de utilidad en la práctica de la cirugía reconstructiva, ya que puede ampliar los márgenes del colgajo como el que nosotros realizamos, ya que pudimos obtener una ganancia de 8.3 cm² de viabilidad del colgajo que corresponde a un 17.3 %. Por lo que consideramos que es de utilidad en aquellos pacientes con problemas en la microcirculación y que requieren la movilización de un colgajo, pudiendo también ser aplicado en aquellos casos de falla del colgajo por trombosis, que provoca oclusión arterial o venosa.

La utilización de este fármaco no debe reemplazar una planeación y técnica cuidadosa, ni tampoco a los procedimientos por todos conocidos para el cuidado post-operatorio de los colgajos.

BIBLIOGRAFIA

1) DANIEL, R.K, AND WILLIAMS, H.B. THE FREE TRANSFER OF SKIN FLAPS BY MICROVASCULAR ANASTOMOSIS. AN EXPERIMENTAL STUDY AND A REAPPRAISAL. PLAST. RECONSTR. SURG, 52:16, 1973.

2) MC GREGOR, I.A., AND MORGAN, G. AXIAL AND RANDOM PATTERN FLAPS. BR. J. PLAST. SURG, 7:274, 1954.

3) CREECH, B.J. Y MILLER, S.H. VALORACION DE LA CIRCULACION EN LOS COLGAJOS CUTANEOS. GRABB, W.C. Y MYERS, M.B. COLGAJOS CUTANEOS. SALVAT EDITORES 1982.

4) HYNES, W. THE BLOOD-VESSELS IN SKIN TUBES AND FLAPS. BR. J. PLAST. SURG. 3:165, 1950.

5) CLIMO, S. DERMAL BLEEDING AND THE DELAY OPERATION. PLAST. RECONSTR. SURG. 8:59, 1951.

6) CRAWFORD, B.S. THE MANAGMENT OF TUBE PEDICLES. BR. J. PLAST. SURG. 18:387, 1965.

7) DOUGLAS, B. AND BUCHHOLZ, R.R. THE BLOOD CIRCULATION IN PEDICLE FLAPS. ANN. SURG. 117:692, 1943.

8) CONWAY, H., STARK, R.B., AND DOCKTOR, J.P. VASCULARIZATION OF TUBED PEDICLES. PLAST. RECONSTR. SURG. 4:133, 1949.

9) LEWIS, T. EXERCISES IN HUMAN PHYSIOLOGY. LONDON: MACMILLAN, 1945.

10) BRDADBENT, T.R., MASTERS, F.W, AND PICKRELL, K.L. A NEW COMPRESSION CLAMP TO TEST AND OCCLUDE THE CIRCULATION IN PEDICLE FLAPS. PLAST. RECONSTR. SURG. 12:187, 1953.

11) KITLOWSKI, E.A. A SIMPLE METHOD FOR GRADUAL OCCLUSION OF CIRCULATION IN TUBED PEDICLE FLAPS. PLAST. RECONSTR. SURG. 13:162,1954.

12) BARRON, J.N. THE CONGESTION TEST. BR. J. PLAST.SURG. 8:114,1955.

13) MC CLURE, W., AND ALDRICH, C. TIME REQUIRED FOR DISPEARANCE OF INTRADERMALLY INJECTED SALT SOLUTION, J.A.M.A. 81:293,1923.

14) STERN, W.G. AND COHEN, M.B. THE INTRACUTANEOUS SALT SOLUTION WHEAL TEST. J.A.M.A. 87:1355,1926.

15) HYNES, W. A SIMPLE METHOD OF ESTIMATING BLOOD FLOW WITH SPECIAL REFERENCE TO THE CIRCULATION IN PEDICLE SKIN FLAPS AND TUBES. BR. J. PLAST. SURG. 1:159,1948.

16) LANGE, K., AND BOYD, L.J. THE USE OF FLUORESCHEIN TO DETERMINE THE ADEQUACY OF THE CIRCULATION. MED. CLIN. NORTH. AM. 26:943,1942.

17) DINGWALL, J.A., AND LORD, J.W. THE FLUORESCHEIN TEST IN THE MANAGEMENT OF TUBED (PEDICLE) FLAPS. BULL. JOHNS HOPKINS HOSP. 73:129,1943.

18) THORVALDSSON, S., AND GRABB, W.C. UNPUBLISHED DATA, 1973.

19) HYNES, W., AND MAC GREGOR, A.G. THE USE OF FLUORESCHEINE IN ESTIMATING THE BLOOD FLOW IN PEDICLED SKIN FLAPS AND TUBES. BR. J. PLAST. SURG. 2:4,1949.

20) GERMAN, W., FINESILVER, E.M. AND DAVIS, J.S. ESTABLISHMENT OF CIRCULATION IN TUBED SKIN FLAPS. ARCH. SURG. 26:27,1933.

21) CONWAY, H., STARK, R.B., AND NIETOCANO, G. THE ARTERIAL VASCULARIZATION OF PEDICLES. PLAST. RECONSTR. SURG. 12:349,1953.

22) ZBYLSKI, J.R., ORDER, S.E. WALKER, H.L., AND MONCRIEF, J.A. THE VASCULAR STRUCTURE OF TUBED PEDICLE FLAPS AND THE INFLUENCE OF SURGICAL TRAUMA. PLAST. RECONSTR. SURG. 36:420,1965.

23) STARK, R.B., AND DEHAAN, C.R. VASCULAR AUGMENTATION OF PEDICLED TISSUES DEMONSTRABLE BY ARTERIOGRAPHY AND INJECTION MASS. PLAST. RECONSTR. SURG. 24:19,1959.

24) MYERS, M.B., AND CHERRY, G. THE BLOOD PRESSURE IN TUBED PEDICLES. PLAST. RECONSTR. SURG. 38:49,1966.

25) SUNDELL, B., AND PATTERSON, T. THE DIRECT MEASUREMENT OF ARTERIAL, VENOUS, AND TISSUE PRESSURE IN EXPERIMENTAL SKIN FLAPS. TRANS. THIRD INT. CONG. PLAST. SURG. AMSTERDAM, 1963. P.438.

26) CONWAY, H., ROSWIT, B., STARK, R.B., AND YALOW, R. RADIOACTIVE SODIUM CLEARANCE AS A TEST OF CIRCULATORY EFFICIENCY OF TUBED PEDICLES AND FLAPS. PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 77:348,1951.

27) EICHLER, O., LINDER, F., AND SCHMEISER, K. MEASUREMENT OF BLOOD PERFUSION IN TUBED PEDICLES OF PLASTIC SURGERY BY MEANS OF RADIOACTIVE SODIUM. CHIRURG 22:340, 1951.

28) BROOKS, B. NEW METHODS FOR STUDY OF DISEASES OF THE CIRCULATION OF THE EXTREMITIES. J. BONE JOINT SURG. 7:316,1925.

29) DOUGLAS, B., AND MILLIKAN, G. A. THE BLOOD CIRCULATION IN PEDICLE FLAPS. PRELIMINARY STUDIES ON A PHOTOELECTRIC TEST FOR DETERMINING ITS EFFICIENCY. PLAST. RECONSTR. SURG. 2:348,1947.

30) BELLMAN, S., AND VELANDER, E. VASCULAR TRANSFORMATION IN EXPERIMENTAL TUBED PEDICLES. BR. J. PLAST. SURG. 12:1, 1959.

31) MUIR, I.F.K., FOX, R. H. STRANC, W.E., AND STEWART, F.S. THE MEASUREMENT OF BLOOD FLOW BY A PHOTOELECTRIC TECHNIQUE AND ITS APPLICATION TO THE MANAGEMENT OF TUBED SKIN PEDICLES. BR. J. PLAST. SURG. 21:14, 1968.

32) GLINZ, W., AND CLODIUS, L. MEASUREMENT OF TISSUE PH FOR VIABILITY IN PEDICLE FLAPS: EXPERIMENTAL STUDIES IN PIGS. BR. J. PLAST. SURG. 25:111,1972.

33) KLINGENSTROM, P., AND NYLEN, B. TIMING OF TRANSFER OF TUBES PEDICLES AND CROSS FLAPS. PLAST. RECONSTR. SURG. 37:1,1966.

34) MEYERS, M.B., CHERRY, G., AND MILTON, S. TISSUE GAS LEVELS AS AN INDEX OF THE ADEQUACY OF CIRCULATION: THE RELATION BETWEEN ISCHEMIA AND THE DEVELOPMENT OF COLLATERAL CIRCULATION (DELAY PHENOMENON). SURGERY 71:15,1972.

35) BHISH GRATNA, K.K.L. SUSTRATA: AN ENGLISH TRANSLATION OF THE SUSTRATA SARNHITO BASED ON ORIGINAL SANSKRIT. TEXT CALCUTTA, INDIA:BOSE 1907.

36) GERMAN, N. FINESILVER, E.M. AND DAVIS, J.S. ESTABLISHMENT OF CIRCULATION IN TUBED SKIN FLAPS. ARCH. SURG. 26:27,1933.

37) DEHHAN, C.R., AND STARK, R.B. CHANGES IN EFFERENT CIRCULATION IN TUBED SKIN FLPAS. ARCH. SURG. 26:27,1933.

38) KETCHUM, L.D., ELLIS, S.S., ROBINSON, D.N. AND MASTERS, F.W. VASCULAR AUGMENTATION OF PEDICLE TISSUE BY COMBINED HISTAMINE IONTOPHORESIS AND HIPERTENSIVE PERFUSION. PLAST. RECONSTR. SURG. 39:138,1967.

39) MILTON, S. H. , AND CORBETT, J.L. FAILURE TO INCREASE THE SURVIVAL OF EXPERIMENTAL FLAPS BY HISTAMINE AND HIPERTENSION. PLAST. RECONSTR. SURG. 43:235,1969.

40) ADAMSON, J.E., HORTON, C. E., CRAWFORD, H.H., AND AYERS, N.T. THE EFFECTS OF DIMETHYL SULFOXIDE ON THE EXPERIMENTAL PEDICLE FLAPS: A PRELIMINARY REPORT. PLAST. RECONSTR. SURG. 37:105,1966.

41) ARTURSON, G. AND KHANNA, N. THE EFFECTS OF HYPERBARIC OXYGEN, DIMETHYL SULFOXIDE AND COMPLAMIN ON THE SURVIVAL OF EXPERIMENTAL SKIN FLAPS. SCAND. J. PLAST. RECONSTR. SURG. 4:8,1970.

42) MYERS, M.B. AND CHERRY, G. ENHANCEMENT OF SURVIVAL IN DEVASCULARIZED PEDICLES BY THE USE OF PHENOXIBENZAMINE. PLAST. RECONSTR. SURG. 41:254,1968.

43) REINISCH, F.F. PATHOPHYSIOLOGY OF SKIN FLAPS CIRCULATION. PLAST. RECONSTR. SURG. 54:585,1974.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

44) FINSETH, F., AND ADELBERG, M.G. EXPERIMENTAL WORK WITH IXOSUPRINE FOR PREVENTION OF SKIN FLAP NECROSIS AND FOR TREATMENT OF THE FAILING FLAP. PLAST. RECONSTR. SURG. 63:94,1979.

45) LARRIEU, A.J., KAO, R., REDOVAN, E., SILVER, J., YAZDANFAR, S., GHOSH, S. C. AND MC GOVERN, G. PRELIMINARY EVALUATION OF COCARBOXILASE ON MYOCARDIAL PRESERVATION OF THE RAT HEART. ANN. THORAC. SURG. 43:168-71, 1987.

46) LARRIEU, A.J., YAZDANFAR, S., REDOVAN, E. EFTYCHIADIS, A., KAO, R., SILVER, J., GHOSH, S. C. BENEFICIAL EFFECTS OF COCARBOXILASE IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION IN DOGS. AM. SURG. 53:(12) 721-725, 1987.

47) LABORATORIOS MANUELL (CARZILASA).