

11211  
40



**PETROLEOS MEXICANOS**  
**UNIVERSIDAD NACIONAL**  
**AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**  
**SUBDIRECCION CORPORATIVA DE SERVICIOS MEDICOS**  
**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

*Empleo de Hormona de Crecimiento en la Prefabricación  
del Colgajo TRAM para la Reconstrucción Mamaria:  
Estudio Experimental en ratas en el Hospital Central  
Sur de Alta Especialidad.*

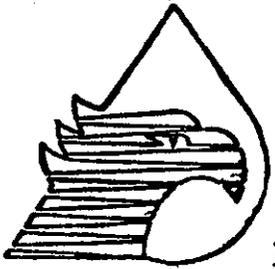
**T E S I S**

*P r e s e n t a:*

**DR. ABIEL ROBERTO REYES RODRIGUEZ**  
*Para obtener el diploma de la subespecialidad de*  
**CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA**

**ASESOR:**

**DR. EDUARDO GUTIERREZ SALGADO.**



**México, D. F.**

**Septiembre 2002**

**TESIS CON  
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 esta 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.

---

**Dr. Carlos Pérez Gallardo**  
Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX

---

**Dra. Judith López Zepeda.**  
Jefe de Enseñanza e Investigación.

---

**Dr. Arturo Caballero Hermosillo**  
Jefe de Investigación

---

**Dr. Javier Carrera Gómez.**

Profesor Titular del Curso de Cirugía Plástica y Reconstructiva.

---

**Dr. Eduardo Gutiérrez Salgado.**

Profesor Adjunto del Curso de Cirugía Plástica y Reconstructiva.

---

**Dr. Luis E. Ramos Durón.**

Jefe del Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva



Agradecimientos.

A mi esposa e hijos por su apoyo y comprensión.

A mis maestros por su encomiable labor de enseñanza y guía.

A mis padres por la confianza puesta en mí.

A todos los pacientes que de manera anónima cooperaron para mi formación.

## Índice

Antecedentes	1
Planteamiento del problema	4
Justificación	5
Objetivos	6
Hipótesis	7
Metodología	8
Resultados	12
Discusión	15
Conclusiones	18
Bibliografía	19

## ANTECEDENTES.

La prefabricación de colgajos es una herramienta útil en la cirugía plástica y reconstructiva y brinda una gran cantidad de ventajas, tales como la utilización de los elementos preferidos (tejidos autólogos) sin importar el origen de su aporte vascular, la transportación de colgajos de mayor longitud de manera segura, disminución de la morbilidad del sitio donador, y un resultado funcional satisfactorio.<sup>(1)</sup>

Se ha realizado la técnica de la prefabricación de colgajos en un intento para mejorar la sobrevida de la mayor parte del colgajo dando resultados aparentemente satisfactorios.<sup>(2)</sup> Estos han sido modificados por la administración de diversos agentes tales como el factor de crecimiento angiogénico endógeno y exógeno,<sup>(3)</sup> el factor de crecimiento endotelial vascular recombinante humano.<sup>(4)</sup> Se ha demostrado que la colocación de placas de silicona<sup>(5)</sup> no es necesaria para la prefabricación de colgajos;<sup>(6)</sup> a la prefabricación de colgajos se suma el fenómeno del retardo para mejorar su sobrevida.<sup>(7,8)</sup>

La prefabricación es un método para crear un colgajo por medio de un pedículo nutricional antes de trasponerlo y según Takato<sup>(9)</sup> en su estudio en conejos demostró que los colgajos de piel mantienen un mayor porcentaje del área viable después de 3 semanas de la prefabricación. De la misma manera Ono y cols<sup>(10)</sup> refirieron en sus estudios realizados en conejos que el tiempo mínimo entre la prefabricación y el levantamiento del colgajo para asegurar el éxito de la cirugía es de 6 a 8 semanas, lo que demostraron por medio de microangiografía.

El procedimiento de la prefabricación de colgajos ha demostrado que el fenómeno de neovascularización es mayor incrementando hasta 4 veces el área que normalmente es viable.<sup>(11)</sup>

La hormona de crecimiento (HC) es una hormona producida por los somatotrófos de la glándula adenohipofisiaria, es una hormona monocatenaria que esta constituida de 191 aminoácidos. La administración de la HC a la rata afecta el crecimiento en todos los órganos y tejidos, con la excepción del cerebro y los ojos. Aumenta el número de células, pero no el tamaño de las mismas. Su mecanismo de acción es aumentando la síntesis de las proteínas, RNA y DNA, aumenta la lipogénesis. Esta es secretada a manera de pulsos aproximadamente 0.5 mg en 6 a 8 pulsos durante el día, la mayor cantidad de HC secretada es durante el sueño profundo, específicamente durante las ondas lentas del sueño.<sup>(12)</sup>

Una vez administrada, ya sea vía subcutánea o intra-muscular la concentración plasmática máxima se logra entre las 2 a 6 horas, posteriormente sin existir una hora determinada se libera el IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) logrando una concentración máxima de esta última a las 20 horas después de la administración. Esta afecta el metabolismo del nitrógeno disminuyendo la secreción urinaria de este ya que incrementa su utilización y las pérdidas urinarias se vuelven mínimas.<sup>(13)</sup> Según estudios realizados por Richman y Weiss,<sup>(14)</sup> la aplicación de la hormona de crecimiento no provoca el efecto de retroalimentación negativa durante su administración ya sea por vía subcutánea o intramuscular.

La hormona de crecimiento se ha utilizado durante los últimos años como "la fuente de la juventud",<sup>(15)</sup> por los beneficios encontrados al ser administrada en humanos, mejorando el aspecto físico de este, principalmente por la función que tiene sobre el crecimiento celular, de cada órgano de nuestro cuerpo,<sup>(16)</sup> así como en la neovascularización y revascularización. Esto ultimo ha sido confirmado en estudios realizados por Gould y Aramburo, en la membrana corioalantóica de embriones de gallina, donde se demostró que la hormona de crecimiento favorece la angiogénesis al

incrementar el número de vasos sanguíneos.<sup>(17)</sup> Así mismo, ha sido empleada en pacientes críticos no sépticos, mejorando la evolución clínica y el balance de nitrógeno.<sup>(18)</sup>

La reconstrucción mamaria posterior a mastectomía por patología maligna, es un procedimiento cada vez más común en nuestro medio; se han practicado para esta desde la aplicación de implantes mamarios, la realización de colgajos ya sea pediculados o libres,<sup>(19,20,21,22)</sup> estos últimos se han manipulado de diversas maneras por medio del fenómeno del retardo, ya sea de manera quirúrgica, embolización de los vasos nutricios, isquemia preconditionante, por vía laparoscópica ligando los vasos perforantes, etc. Según estudios realizados por Restifo y cols. han demostrado que el fenómeno de retardo en un estudio experimental en ratas, el efecto máximo del procedimiento específicamente el quirúrgico, se presenta al día 14 y posterior a este tiempo los beneficios son mínimos.<sup>(23, 24, 25, 26, 27,28)</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La reconstrucción mamaria secundaria a mastectomía radical por enfermedad maligna (Cáncer mamario) en cualquiera de sus variantes, es un procedimiento cada vez más empleado por los cirujanos reconstructores y más frecuentemente solicitado por las pacientes sometidas a ablación quirúrgica de la mama. Los métodos de reconstrucción aunque han evolucionado sustancialmente en los últimos años continúan presentando complicaciones secundarias a pérdidas de los colgajos por pedículos vasculares con flujo sanguíneo menor al requerido para la supervivencia del colgajo TRAM.

Según los últimos reportes sobre el uso de la hormona de crecimiento en la angiogénesis, ha demostrado la neoformación de vasos sanguíneos, además de incrementar el diámetro de los vasos ya presentes, con lo que se obtendría una mayor supervivencia del colgajo creado para la reconstrucción mamaria. <sup>(17)</sup>

## JUSTIFICACIÓN

En estudios realizados por Gould y Aramburu en membrana corioalantoica de embriones de pollo, se demostró que la administración de HC favoreció la angiogénesis e incrementa el número de vasos sanguíneos.

Hasta el momento no se han descrito trabajos en animales ni en humanos que traten la utilización de la HC, en la prefabricación de colgajos musculocutáneos para la reconstrucción mamaria, posterior a la ablación quirúrgica de la mama.

## OBJETIVOS.

### GENERALES.

Aplicar los beneficios biológicos de la hormona de crecimiento en técnicas de cirugía plástica en la prefabricación de colgajos.

Mostrar que la hormona de crecimiento, en la prefabricación del colgajo

TRAM: Favorece la angiogénesis.

### ESPECÍFICOS.

Disminuir el lapso que amerita la prefabricación de un colgajo.

Incrementar el área disponible de un colgajo.

Mejorar la evolución postoperatoria de las ratas sometidas a la prefabricación de un colgajo.

Favorecer la neovascularización y revascularización en los colgajos prefabricados.

## HIPÓTESIS.

### **ALTERNA:**

El empleo de la Hormona de Crecimiento en la prefabricación del colgajo TRAM para la reconstrucción mamaria en ratas, favorece la angiogénesis, permitiendo la supervivencia de la totalidad del colgajo, además de brindar una evolución postoperatoria más rápida y satisfactoria en los individuos sometidos a estudio.

### **NULA:**

El empleo de la Hormona de Crecimiento en la prefabricación del colgajo TRAM para la reconstrucción mamaria en ratas, no favorece la angiogénesis, ni permite la supervivencia de la totalidad del colgajo, ni brinda una evolución postoperatoria más rápida y satisfactoria en los individuos sometidos a estudio.

## METODOLOGÍA

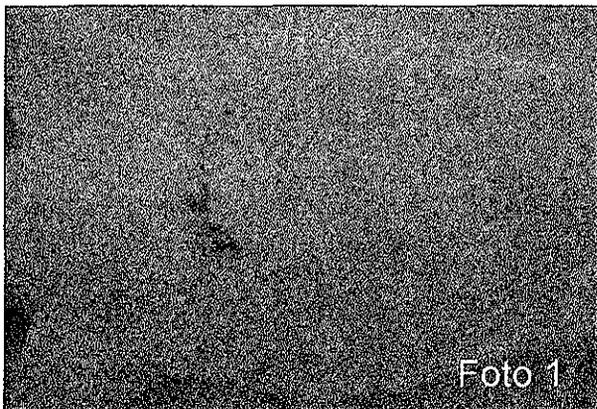
Se realizó un estudio experimental, comparativo y prospectivo en el bioterio del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. De Marzo a Julio del 2002.

Se utilizaron para el presente estudio 20 ratas de la raza Wistar, con un peso aproximado de 300 g. Las cuales serán obtenidas en un centro especializado en la cría de animales para experimentación.

Estas fueron sometidas a un primer tiempo que consistió en realizar una abdominoplastia clásica.

### **Primer tiempo quirúrgico.**

Se realizó bajo anestesia general con pentobarbital al 1% a razón de 35 mg/kg de peso por vía intraperitoneal, tricotomía abdominal y antisepsia con isodine en todo el abdomen de la rata, se diseñó el colgajo abdominal y se llevará a cabo el levantamiento del colgajo abdominal semejante al modelo experimental de Finseth,<sup>(29)</sup> que incluye las siguientes capas: piel y tejido areolar disecando en plano preaponeurótico hasta seccionar los vasos perforantes provenientes del músculo recto abdominal derecho e izquierdo que irrigan la piel del colgajo, se realizó la resección de un segmento del colgajo abdominal para simular el procedimiento de abdominoplastia, posterior a esto se suturó el colgajo con nylon del 5-0. (Foto 1)



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Después del primer tiempo quirúrgico se dividieron en dos grupos de 10 ratas cada uno, el grupo control (sin hormona de crecimiento) y el grupo estudio al que se le administró hormona de crecimiento a una dosis de 0.2 UI's por día durante 10 días por vía subcutánea.

Para la administración de la hormona de crecimiento se realizó una dilución del contenido de una ampolleta de 4 UI en 20 mililitros de agua inyectable, para tener en cada mililitro 0.2 UI de la hormona de crecimiento y en cada décima de mililitro 0.02 unidades, con el fin de facilitar la aplicación diaria de la hormona a los animales en estudio.

Se observó la evolución del colgajo abdominal con reporte diario del estado clínico del colgajo durante 14 días, se elaboró un mapa micrométrico para realizar la medición de las zonas que presenten necrosis del colgajo. Se levantó un reporte diario buscando los siguientes datos:<sup>(30)</sup>

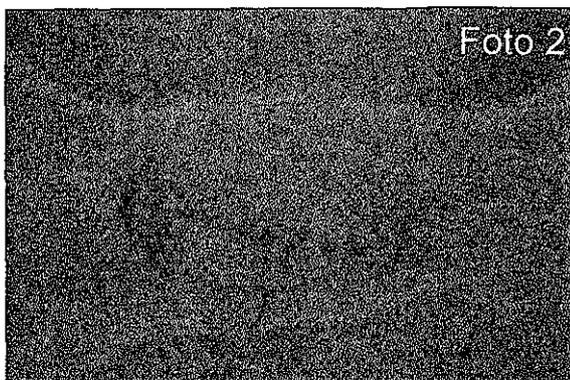
- a) Coloración del colgajo.
- b) Hemorragia del colgajo.
- c) Cicatrización.
- d) Infección.
- e) Llenado capilar del colgajo.
- f) Crecimiento de pelo en el colgajo.

### **Segundo tiempo quirúrgico**

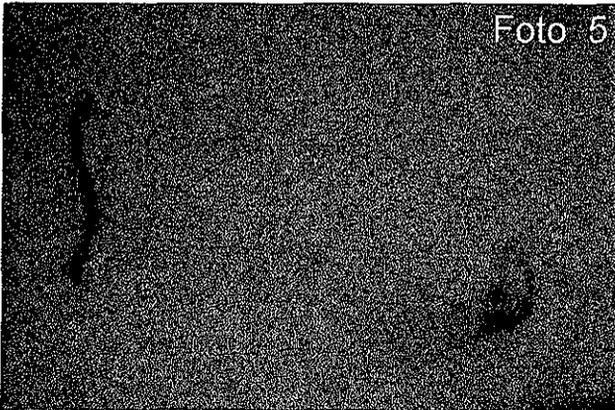
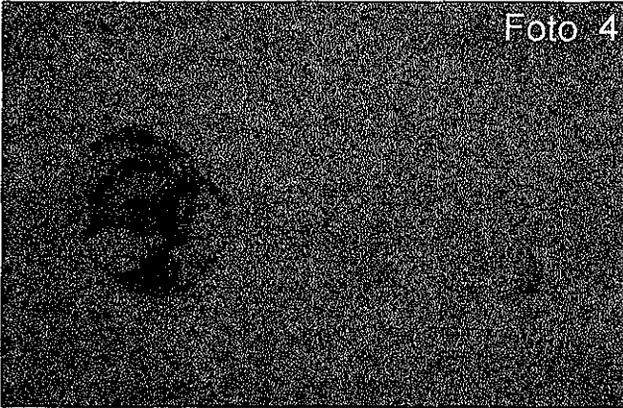
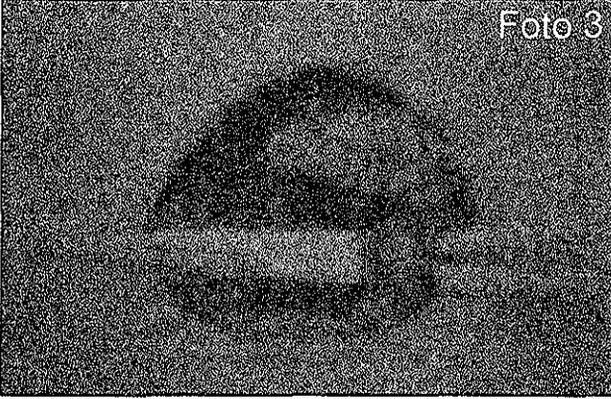
Al día catorce postoperatorio se realizó el levantamiento del colgajo abdominal musculocutáneo con pedículo superior izquierdo tipo TRAM en la totalidad de las ratas de cada grupo, se realizó el trazado del colgajo TRAM (Foto 2), se realizaron las incisiones correspondientes, se identificó el pedículo inferior junto al recto abdominal

izquierdo (Foto 3), se disecó de manera roma y cortante un túnel subcutáneo por donde se transpuso el colgajo recto abdominal, posteriormente se creó un defecto en la zona pectoral izquierda de 2 x 1 cm, se tunelizo el colgajo musculocutáneo a través de un túnel previamente formado (Foto 4), para llevar el colgajo a la zona pectoral y cerrar el defecto del sitio donador y del receptor con sutura nylon 5-0 (Foto 5); las ratas fueron puestas en jaulas aisladas, dándoseles alimento balanceado para roedores y agua a libre demanda, posterior al segundo tiempo quirúrgico se registraron por siete días los siguientes datos:

- a) Coloración del colgajo.
- b) Hemorragia del colgajo.
- c) Cicatrización.
- d) Infección.
- e) Llenado capilar del colgajo.
- f) Crecimiento de pelo en el colgajo.
- g) Necrosis.



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS.

Durante y después del primer tiempo quirúrgico no se encontraron complicaciones en ninguno de los dos grupos.

Después del segundo tiempo quirúrgico se encontró que las ratas del grupo de estudio (con hormona de crecimiento) presentaron al momento de levantar el colgajo abdominal, adherencias más fuertes y una recuperación clínica a las 24 horas del procedimiento, así mismo se demostró que el aspecto de la zona donadora del colgajo cicatrizó en todas las ratas al 4 día sin evidencias de complicaciones inherentes al levantamiento del colgajo, el sitio receptor del colgajo cicatrizó clínicamente al cuarto día, (Ver Tabla 1) no se demostraron pérdidas de la superficie cutánea y tampoco se encontraron datos de infección ni de colecciones en esta zona, así como tampoco datos de sangrado. (Ver Tabla 2) La velocidad de llenado capilar del colgajo en el grupo con Hormona de Crecimiento fue más rápido que en el grupo sin la Hormona. De esta misma manera el inicio del crecimiento del pelo en el colgajo TRAM fue de 48 hrs para el grupo de estudio mientras que en el grupo control fue hasta las 96 hrs. (Ver Tabla 3)

En el grupo control (Sin Hormona de Crecimiento) presentó alteraciones en a coloración así como necrosis del colgajo (Foto 6) clínicamente al 10° día (3 ratas con de necrosis, rata 2 GC 20%, rata 6 GC 23%, rata 9 GC 22%), (Ver Tabla 1) se integraron a su vitalidad más tardíamente (36-48 horas) y la zona donadora del colgajo tuvo una cicatrización completa hasta el noveno día, el colgajo del grupo control presentó otras complicaciones del colgajo como seromas mínimos que cedieron al tercer día, sin embargo ninguna de ellas presentaron procesos infecciosos ni sangrado activo. (Ver Tabla 2) [Ver cuadro 1 Hallazgos clínicos y cuadro 2 porcentaje de necrosis]

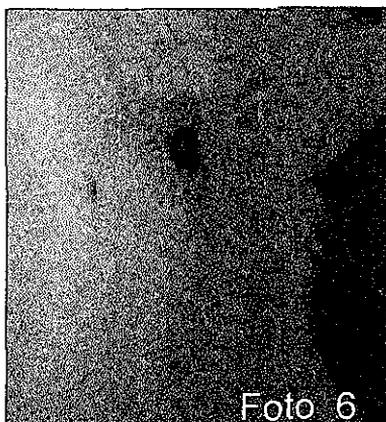


Foto 6

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la sobrevida de los colgajos después de un periodo de dos semanas entre el grupo manejado con prefabricación y hormona de crecimiento comparado con el grupo que no se empleó la hormona de crecimiento.

Cuadro 1.- Hallazgos Clínicos.

	GRUPO I : CONTROL	GRUPO II: ESTUDIO
Coloración	No normal	Normal
Hemorragia	Negativo	Negativo
Cicatrización	11 días	4 días
Infección	Negativo	Negativo
Llenado Capilar	4 - 5 seg.	2 - 3 seg.
Crecimiento Pelo	96 hrs.	48 hrs.

Muestra los hallazgos clínicos.

Cuadro 2.- Porcentaje de Necrosis.

	Nº DE RATAS	%DE NECROSIS
Grupo Control	10 (3)	21
Grupo Estudio	10	0

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

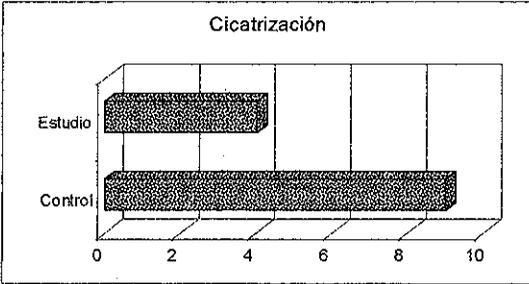


Tabla 1. Muestra el tiempo promedio de cicatrización de ambos grupos. (Días)

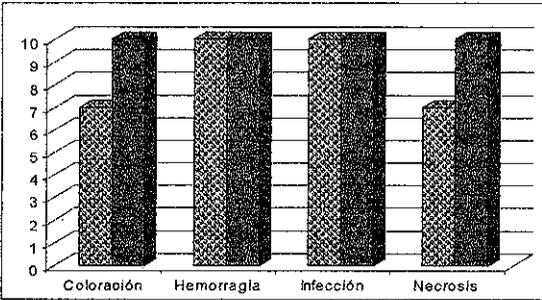


Tabla 2. Muestra los hallazgos en ambos grupos, estudio (Negro) y control (Esferas)

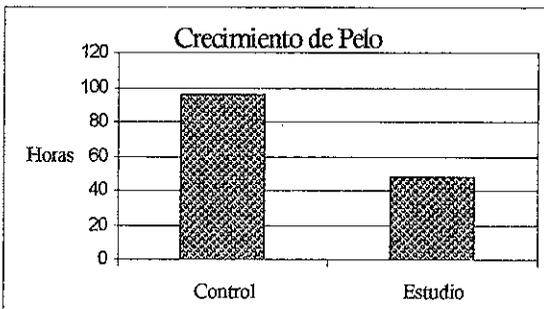


Tabla 3. Muestra el inicio del crecimiento del pelo en el colgajo TRAM (Horas)

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

## DISCUSIÓN

La prefabricación de colgajos es un concepto que ha sido descrito desde hace poco mas de treinta años con el reporte de Diller,<sup>(31)</sup> cuando demuestra que un segmento de piel y tejido subcutáneo puede ser viable si existe un tejido subyacente o lateralmente y que conserve su aporte vascular, natural o inducido. En adelante se han desarrollado múltiples estudios tanto experimentales como clínicos que permiten establecer que la prefabricación de colgajos, particularmente en la cirugía plástica y reconstructiva, son un concepto real, con mucho futuro y prácticamente sin límites.

La posibilidad de revascularizar un segmento de tejido, sea músculo, piel, cartilago, hueso o cualquier otro, a través de un transportador vascular por el que se desarrolle, mediante angiogénesis, una circulación que determine viabilidad permanente, hace que la prefabricación de colgajos pueda construirse con circulación aleatoria o con patrón axial. La prefabricación de colgajos es un fenómeno basado en la revascularización, angiogénesis, en el retardo y en los transportadores vasculares, todo ello ya firmemente establecido.

La hormona de crecimiento ha sido ensayada exitosamente desde hace 4 décadas<sup>(32)</sup> Los ensayos clínicos con hormona de crecimiento biosintética se han conducido con seguridad y extraordinarios resultados en múltiples situaciones clínicas, aunque también se han visto algunos efectos desfavorables.<sup>(33,34)</sup> En la actualidad la HC tiene una amplia aplicación y se conoce una gran variedad de acciones biológicas. Tiene un potencial terapéutico tan grande que sería difícil incluir todas sus aplicaciones en la actualidad. No obstante en el campo de la cirugía plástica y reconstructiva su desarrollo ha sido mínimo, mencionando su aplicación solo en el envejecimiento<sup>(15)</sup> y en la recuperación de pacientes con quemaduras graves y de sus zonas donadoras de injertos de piel.<sup>(35)</sup> Los beneficios en la angiogénesis y en una mejor circulación particularmente

en la microcirculación todavía no están bien estudiados pero los pacientes con angina o infarto y aun los revascularizados han tenido una mejor y mayor recuperación lo que confirma los altos beneficios en este aspecto vascular.<sup>(16)</sup>

Así es como hemos desarrollado esta investigación experimental en donde, basados en los conceptos de prefabricación de colgajos y los beneficios de la hormona de crecimiento, prefabricamos un colgajo secundario tipo TRAM en la rata.

Esta bien establecido que un tejido desvascularizado puede ser revascularizado por otro que este provisto de circulación y que actúa como transportador vascular. El tejido donador es el blanco de la revascularización y es separado total o casi totalmente de su aporte vascular original para depender en el futuro de un tejido que le proporcione nueva circulación mediante angiogénesis y revascularización. En nuestro modelo experimental, el territorio cutáneo abdominal depende de las perforantes del músculo recto abdominal, las cuales son divididas. Dos semanas después se levantó el colgajo TRAM que se revascularizó directamente por la fascia de la pared abdominal y que fue fortalecida esa angiogénesis con la aplicación de hormona de crecimiento biosintética; Es decir elevamos el colgajo musculocutáneo de recto anterior con pedículo superior habiendo previamente cortado sus perforantes musculocutáneas. La sobrevivencia del colgajo fue del 100%. El grupo control, un colgajo prefabricado sin hormona de crecimiento, tuvo una revascularización conocida ya en ensayos y reportes previos<sup>(3,4,5,6,7,8,10)</sup> pero con una sobrevivencia del 85 al 90% del territorio cutáneo. En ambos grupos el colgajo fue transpuesto a la región torácica superior. La razón para ello fue simular una situación clínica como la de la reconstrucción mamaria o torácica. Las dimensiones del segmento cutáneo fueron de 2X1 cm y el contacto entre el músculo, fascia y segmento cutáneo revascularizado fue de 0.5X0.3 cm. En una investigación anterior, revascularizamos un segmento musculocutáneo similar de trapecio usando el

dorsal ancho con éxito.<sup>(36)</sup> Tark y cols.<sup>(11)</sup> revascularizaron un segmento de 6X2.5 cm sobre una fascia de 4X1 cm con una supervivencia de 71%. Ozgentas y cols.<sup>(6)</sup> tuvieron mejores resultados en un colgajo prefabricado TRAM vertical por una mayor superficie de contacto entre el tejido blanco y el transportador. En la prefabricación de TRAM no existe diferencia si se usa el pedículo superior o el inferior, es decir la capacidad de revascularización es igual con el pedículo dominante (Epigástrica profunda inferior) que con pedículo no dominante (Epigástrica profunda superior).

Nuestros colgajos fueron apreciados de manera clínica ya que la microangiografía no estuvo a nuestro alcance. Sin embargo es indudable que existe una nueva estructura vascular fina entre el segmento cutáneo y el transportador vascular subyacente favorecido por los beneficios de la hormona de crecimiento.

En este estudio demostramos que la prefabricación de colgajos es confiable y que la hormona de crecimiento fortalece este fenómeno de angiogénesis-revascularización por su efecto biológico en este territorio si bien las diferencias no son tan significativas. Un modelo experimental y la aplicación clínica en humanos seguramente comprobarán estos beneficios incluso con mayor facilidad.

## CONCLUSIONES.

La prefabricación de colgajos en cirugía plástica es un procedimiento seguro y que proporciona ventajas en la disponibilidad de los diversos tejidos que se requieran.

Los sitios donadores en la prefabricación de colgajos pueden ser planeados y pueden tener mayor extensión y menor morbilidad.

El colgajo TRAM es un colgajo seguro y que puede ser prefabricado de manera segura aun en pacientes sometidos a una abdominoplastia previa.

La hormona de crecimiento tiene efectos favorables en la construcción de colgajos.

La hormona de crecimiento acorta la fase de prefabricación de los colgajos, asegura una mejor revascularización y proporciona una mejor y más rápida recuperación.

La aplicación de la GH en humanos con el fin de prefabricar colgajos tendrá éxito en un futuro cercano.

La GH en cirugía plástica tendrá la más amplia y favorable aplicación y será una de las contribuciones más importantes en los próximos tiempos.

BIBLIOGRAFIA.

- 1) Abbase EA. Prefabricated flaps: experimental and clinical review. *Plast Reconstr Surg* 1995 Oct; 96(5): 1218-25. \*
- 2) Pribazz JJ. Fine N, Orgill DP. Flap prefabrication in the head and neck: a 10 year experience. *Plast. Reconstr. Surg.* 1999 Mar; 103(3); 808-20.
- 3) Hallock G, Rice D. Evidence fro the efficacy of TRAM flap delay in a rat model. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96(6): 1351-57. \*
- 4) Duffy FJ Jr. Maitz PK. Hergrueter CA. Pribazz JJ. Maximizing flap survival in a prefabrication model using exogenous and endogenous bFGF: a new approach. *Microsurgery* 1996; 17(4): 176-9.
- 5) Li QF. Reis ED. Zhang WX. Silver L. accelerated flap prefabrication with vascular endothelial growth factor. *J. Reconstr. Microsurg.* 2000 Jan; 16(1): 45-9.
- 6) Ozgentas HE. Shenaq S. Spira M. Prefabrication of a secondary TRAM flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 1995 Mar; 95(3): 441-9. \*
- 7) Mutaf M. Tasaki Y. Fujii T. Is bed isolation necessary during flap prefabrication? An experimental study in rats. *Ann. Plast. Surg.* 1994 Oct; 33(4); 392-400.
- 8) Karatas O. Atabey A. Demirdover C. Barutcu A. Delayed prefabricated arterial composite venous flaps: an experimental study in rabbits. *Ann Plast Surg* 2000 Jan; 44(1): 44-52
- 9) Takato T., Komuro Y., Yonehara H. Prefabricated venous flaps; an experimental study in rabbits. *Br. J. Plast. Surg* 1993 Mar; 46(2): 122-6.

- 10) Ono H., Tamai S., Yahima H. Blood Flow through prefabricated flaps: an experimental study in rabbits. *Br J Plast Surg* 1993 Sep; 46(6): 449-55.
- 11) Tark KC., Shaw WW. The revascularization interface in flap prefabrication: a quantitative and morphologic study of the relationship between carrier size and surviving area. *J Reconstr Surg* 1996 Jul; 12(5): 325-30.
- 12) Van Cauter E., Plat L. Secretion and the diagnosis of growth hormone deficiency. *Journal of Pediatrics* May 1996; 128(5): 719-25.
- 13) Goodman-Gilman A, Las Bases Farmacologicas de la terapeutica, hormona de crecimiento. Ed. Panamericana 8ª Ed, 1991, pp 1298-1302.
- 14) Richman RA., Weiss JP., Hochberg Z. Regulation of growth hormone release: evidence against negative feedback in rat pituitary cells. *Endocrinology* 1981 Jun; 108(6): 2287-92.
- 15) Rod J. Rohrich. The anti-aging revolution: an evolving role for plastic surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 2000 May; 105(6): 2140-7.
- 16) Hintz LR. Current and Potencial therapeutics uses of growth hormone and insuline like growth factor I. *Endocrinology and metabolism clinics*, vol 25, N°3, Sept 1996, Saunders Company, pp 1912-24
- 17) Gould J, Aramburo C, Capdevielle M. Angiogeniic activity of anterior pituitary tissue and growth hormone on the chick embryo chorio-allantoic membrane: a novel action of GH. *Life Sci* 1995; 56(8): 587-94
- 18) Voerman BJ., Strack RJ. Effects of human growth hormone in critically nonseptic patients: results from a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Critical Care Medicine* Apr 1995; 23(4): 665-74.

- 19) Radovan, C. Breast reconstruction after mastectomy, using de temporary expander. *Plast. Reconstr. Surg.* 69: 195, 1982.
- 20) Bohmert, H. Experience in breast reconstruction with thoraco-epigastric and advancement flap. *Acta Chir. Belg* 79; 105, 1980.
- 21) Bostwick, J. III. Vasconez, L. O., and Jurkiewicz, M. J. Breast reconstruction after a radical mastectomy. *Plast. Reconstr. Surg.* 61; 682, 1978.
- 22) Holmström, H., and Lossing, C. The lateral thoracodorsal flap in breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 77; 933, 1986.
- 23) Codner, MA., Bostwick J. III. The delay TRAM in breast reconstruction. *Clin Plast. Surg.* 1998 Apr; 25(2): 183-9.
- 24) Scheufler O. Andersen R. Clinical results of TRAM flap delay by selective Embolization of the deep inferior epigastric arteries. *Plast. Reconstr. Surg.* 2000; 105; 1320-9.
- 25) Zahir KS. Syed SA. Zink JR. Comparision of the effects of ischemic preconditioning and surgical delay on pedicled musculocutaneous flap survival in a rat model. *Ann. Plast. Surg.* 1998 Apr; 40(4); 422-8.
- 26) Restifo RJ. Aluned SS, Rosser J. TRAM flap perforator ligation and the delay phenomenon: development of and endoscopic/laparoscopic delay procedure. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998 May; 101 (6); 1503-11.
- 27) Hudson DA. The surgically delayed unipedicled TRAM flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1996 Mar; 36(3); 238-42.
- 28) Restifo RJ., Ahmed SS., Isenberg JS. Timming, magnitude, and utility of surgical delay in the TRAM: I. Animal Studies. *Plast Reconst Surg* 1997 Apr. ; 99(5): 1211-6.

- 29) Finseth F, Edelberg MG. Experimental work with ixosuprine for prevention of skin flap necrosis and for treatment of the failing flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 1979; 63, 94-99.
- 30) Santillan BE. Tesis Efecto de la carboxilasa en la viabilidad de los colgajos cutáneos en ratas. *Bibl HCSAE, PEMEX* 1990.
- 31) Diller JG., Hartwell SW., Anderson R. The mesenteric vascular pedicle: Review of its clinical uses and report of experiments of dogs. *Cleve. Clin. Q.* 33: 163,1966.
- 32) Raben MS: Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 18: 901-3.
- 33) Blethen SL. Complications of growth hormone therapy in children. *Curr Opin Pediatr* 7: 466-71: 1995.
- 34) Hintz RL: Untoward events in patients treated with GH in the USA. *Home Res* 38(suppl 1); 44-9, 1992.
- 35) Herdon DN, Pierre EJ, Stokes KN, Barrow RE. Growth hormone treatment for burned children. *Horm Res (Switzerland)*, 1996; 45 Suppl 1, pp 29-31.
- 36) Casillas D, Gutierrez E, Carrera J. Fenómeno de retardo en el músculo esquelético: un estudio experimental. Presentado en Concurso Nacional de Residentes "Fernando Ortiz Monasterio" 2000 Mazatlan, Sinaloa. En proceso de publicación.