



11232
8
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

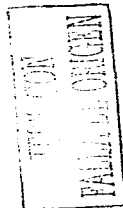
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
"MANUEL VELASCO SUAREZ"**

**EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS
LOCALES DE LA REALIZACIÓN DE
CRANEOPLASTÍAS EN ANIMALES DE
EXPERIMENTACIÓN HEMICRANIECTOMIZADOS
CON POLÍMERO ALIFÁTICO DE BAJA
ISOTERMIA.**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
NEUROCIRUJANO
PRESENTA:
DR. ENRIQUE DE FONT-RÉAULX ROJAS

TUTOR DE TESIS:
DR. SERGIO GÓMEZ-LLATA ANDRADE

COAUTORES
**DR. RODOLFO PÉREZ MADRIGAL
DR. DANIEL REMBAO BOJORQUEZ
DR. JAVIER TERRAZO LLUCH
BIOL. AURORA DEL CARMEN SÁNCHEZ GARCÍA**



MÉXICO, D.F..

FEBRERO 2003

1



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

Nombre del Tutor:

Dr. Sergio Gómez-Llata Andrade

Colaboradores:

Dr. Javier Terrazo Lluch, Departamento de Neurocirugía INNNMVS.
Dr. Rodolfo Pérez Madrigal, Jefe del Bioterio INNNMVS.
Dr. Daniel Rembao Bojorquez, Jefe de Patología, INNNMVS.
Biol. Aurora del Carmen Sánchez García, Departamento de Patología,
INNNMVS.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de
UNAM a difundir en formato electrónico e impre-
sionado el contenido de mi trabajo de recepción.

NOMBRE: ENSAYO DE PONT - REAUX
RAJES


FECHA: 27 FEB 2003

FIRMA: [Signature]

TEXTO CON
FALLA DE ORIGEN


Dra. Teresa Corona Vázquez
Dirección de Enseñanza


Dr. Sergio Gómez-Llata Andrade
Jefe del Departamento de Neurocirugía


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

- A mi familia por su entusiasmo e incondicional apoyo en todo momento.
- A mis maestros de toda la vida, por sus enseñanzas y ejemplo.
- Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, que ha sido definitivo en mi vida.
- A mis maestros neurocirujanos, nacionales y extranjeros, quienes me han enseñado una forma de vida.
- A la memoria del Dr. Manuel Velasco-Suárez, por su amistad y apoyo.
- Al Dr. Rogelio Revuelta Gutiérrez y familia.
- A mis amigos, que han sido el más sincero estímulo.

Dr. Enrique de Font-Réaulx Rojas

TESIS COP
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Evaluación de los Efectos Biológicos Locales de la Realización de Craneoplastias en Animales de Experimentación Hemicraniectomizados con Polímero Alifático de Baja Isotermita

| | |
|-------------------------------------------------------------|----|
| Resumen | 3 |
| I. Antecedentes | 6 |
| Historia | 6 |
| Causas | 9 |
| Tiempo adecuado para la realización de craneoplastia | 14 |
| Materiales, Métodos y Técnicas | 16 |
| - Hueso Autógeno | 17 |
| - Hueso de Craneiectomía Previa | 20 |
| - Injertos Óseos Calvarios | 21 |
| - Injerto Costal | 22 |
| - Injertos Iliacos | 23 |
| - Injertos de Tibia | 24 |
| - Placas Óseas Vasculares | 24 |
| - Metales, Metilmetacrilato y otros Materiales Aloplásticos | 25 |
| Tantalio | 25 |
| Acero Inoxidable y Otros Metales | 27 |
| Metilmetacrilato | 28 |
| Craneoplastias con Polímeros | 31 |
| II. Introducción | 32 |
| III. Hipótesis | 33 |
| Hipótesis de Trabajo | 33 |
| Hipótesis Alternas | 33 |
| IV. Planeación de la Investigación | 34 |
| V. Objetivos y Metas | 34 |
| Objetivo Principal | 34 |
| Objetivos Secundarios | 35 |
| VI. Participación de Otra Institución | 35 |
| VII. Material y Métodos | 35 |
| Diseño del Estudio | 35 |
| Sujetos de Experimentación | 36 |
| Método Quirúrgico | 36 |
| Preparación del Polímero Alifático | 38 |
| Evaluación del Polímero como Material para Craneoplastias | 38 |
| Estudios Radiográficos | 39 |
| Exámenes de Laboratorio | 39 |
| Examen Histopatológico | 40 |
| Análisis de Datos | 40 |
| Cronograma | 41 |
| VIII. Resultados | 41 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

| | |
|------------------------------------------------|----|
| Muestra | 41 |
| Resultados de la Evolución Clínica por Especie | 42 |
| Perros | 42 |
| Gatos | 43 |
| Estudios Radiográficos | 43 |
| Exámenes de Laboratorio | 45 |
| Resultados Globales | 45 |
| Perros | 46 |
| Gatos | 46 |
| Hallazgos Macroscópicos de la Segunda Cirugía | 46 |
| Resultados Globales | 46 |
| Perros | 47 |
| Gatos | 47 |
| Resultados de Patología | 50 |
| IX. Consideraciones Éticas | 58 |
| X. Recursos Usados | 58 |
| Humanos | 58 |
| Físicos | 58 |
| Financieros | 59 |
| XI. Discusión | 59 |
| 1. Generalidades | 59 |
| 2. Evolución Clínica | 60 |
| 3. Hallazgos Radiográficos | 61 |
| 4. Exámenes de Laboratorio | 61 |
| 5. Resultados de Patología | 64 |
| 6. Osteoneogénesis | 65 |
| 7. Polímero | 67 |
| XII. Conclusiones | 67 |
| XIII. Referencias Bibliográficas | 70 |
| Agradecimientos Especiales | 76 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tesis para obtener el título de Neurocirujano

Título:

**Evaluación de los Efectos Biológicos Locales de la
Realización de Craneoplastias en Animales de
Experimentación Hemicraniectomizados con Polímero
Alifático de Baja Isotermita.**

Dr. Enrique de Font-Réaulx Rojas

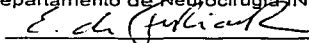
**Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco-
Suárez"**
Universidad Nacional Autónoma de México

TESIS CON
FALLA EN EL ORIGEN

**Evaluación de los Efectos Biológicos Locales de la
Realización de Craneoplastias en Animales de
Experimentación Hemiraniectomizados con Polímero
Alifático de Baja Isoterma.**

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dr. Enrique de Font-Réaulx Rojas, Departamento de Neurocirugía INNNMVS.



FIRMA

TUTOR:

Dr. Sergio Gómez-Llata Andrade, Jefe de Neurocirugía INNNMVS, Jefe del Departamento de Cirugía Experimental INNNMVS.

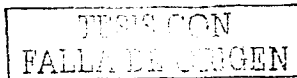
INVESTIGADORES PARTICIPANTES:

Dr. Javier Terrazo Lluch, Departamento de Neurocirugía INNNMVS.

Dr. Rodolfo Pérez Madrigal, Jefe del Bioiterio INNNMVS.

Dr. Daniel Rembao Bojorquez, Jefe de Patología, INNNMVS.

Biol. Aurora del Carmen Sánchez García, Departamento de Patología, INNNMVS.



RESUMEN

Introducción: Los procedimientos de cráneo y vertebroplastias en neurocirugía, son realizados muy frecuentemente. Las indicaciones son variadas y bien establecidas; han evolucionado notablemente los materiales que se utilizan para efectuar las mismas. Inicialmente se utilizaban placas de distintas aleaciones metálicas, hasta que se incorporó el metilmetacrilato, el cual, en la actualidad, es el material de mayor utilización con éstos fines, debido a que ofrece una gran resistencia, puede ser moldeado de una forma fácil para obtener los fines estéticos y funcionales buscados y ofrece un bajo índice de rechazo debido a su biocompatibilidad. Sin embargo, podemos afirmar que no es el material ideal, debido a su alto costo, lo cual limita su aplicación en algunos pacientes de nuestro medio. Ante esta necesidad de desarrollar un material con las mismas ventajas del metilmetacrilato, pero con un costo considerablemente menor, hemos desarrollado un nuevo y económico material para aplicación biológica que cumple todas estas funciones, además de inducir osteoneogénesis en los animales de experimentación. **Material y Métodos:** Realizamos un estudio clínico experimental prospectivo en dos etapas: En la primera etapa realizamos 21 hemisferotomías y un mismo número de craneoplastias en 21 animales de experimentación de dos especies distintas (13 perros y 8 gatos). Después de un tiempo de observación con un rango de 6 a 32 meses realizamos un segundo tiempo quirúrgico consistió en toma de biopsia en bloque de músculo, hueso, duramadre y corteza inmediatamente adyacente a la craneoplastia. Se evaluaron los resultados macro y microscópicos, documentando todos los hallazgos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

con fotografías en papel impreso de los resultados histopatológicos y/o fotografías digitales del transoperatorio de ambos tiempos quirúrgicos en todos los procedimientos. Realizamos exámenes laboratoriales (BH, QS, ES y PFH) y radiografías de cráneo (AP y lateral) para documentar la localización y tamaño de la craneoplastia. **Objetivo:** Probar los efectos locales del polímero alifático de baja isoterminia como material para craneoplastias. **Objetivos secundario:** 1) evaluar el fenómeno de osteoneogénesis inducida por este nuevo material, 2) las características radiográficas del polímero y 3) resultados de BH, QS, ES y PFH en los animales de experimentación. **Hipótesis:** Hipótesis de trabajo: El polímero alifático propuesto como material para craneoplastia no produce signos clínicos locales de rechazo y es histológicamente compatible con los animales de experimentación. **Hipótesis alternas:** 1) el polímero alifático genera osteoneogénesis. 2) el polímero alifático es capaz de ofrecer buenos resultados estéticos. **Resultados:** La mezcla desarrollada del polímero alifático de baja isoterminia mostró que al realizarse la mezcla, se obtiene una pasta que puede ser fácilmente moldeable, incluso podría ser inyectada por vía percutánea para la realización de vertebroplastias; al secarse en un tiempo promedio de 7 minutos, adquiere una gran resistencia, similar a la del metilmetacrilato; su preparación es fácil y ha demostrado ser biocompatible, sin rechazos a largo plazo (rango 6 a 32 meses de seguimiento, promedio de 24 meses) en los 21 animales de experimentación (13 perros y 8 gatos), tanto macroscópicamente como microscópicamente y laboratorialmente. La principal ventaja con respecto al tratamiento estándar (el metilmetacrilato) es que además de tener un costo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

considerablemente menor al metilmetacrilato, es capaz de inducir o facilitar osteoneogénesis. Esta osteoneogénesis se autolimita hasta ser homogénea con las tablas externa e interna del cráneo y fue observada en el 100% de los animales, en grados variables de evolución, relacionado con el tiempo de evolución con respecto a la colocación del injerto. Histopatológicamente no hay datos de inflamación o rechazo y en algunos especímenes hay metaplasia ósea del tejido conectivo, formando al tejido óseo *de novo*. Logramos obtener buenos resultados estéticos en todos los animales y confirmamos que el costo de los materiales necesarios para la preparación de este nuevo material es considerablemente menor al del metilmetacrilato. Es identificable por medio de radiografías de cráneo convencionales (realizadas en 9 animales) y las alteraciones encontradas en los estudios de laboratorio no demuestran toxicidad (realizados en 8 animales). La trascendencia de este trabajo es que hasta este momento ha mostrado las mismas ventajas que el metilmetacrilato, sin rechazos y además es capaz de inducir una osteoneogénesis autolimitada en todos los animales de experimentación, homogenizándose los bordes de la craneotomía con la plastia con tejido óseo *de novo* y sirve de matriz para la forma de este tejido óseo *de novo* en animales de experimentación (perros y gatos), incorporándose el injerto a los bordes del hueso craneal. Conclusiones: Con los resultados de este trabajo experimental podemos afirmar que el polímero alifático de baja isoterminia desarrollado es localmente biocompatible en dos especies distintas (perros y gatos), que es capaz de inducir una osteoneogénesis autolimitada y sirve de matriz para la osteoneogénesis, al fusionarse el material al cráneo y posteriormente absorberse. Su costo además, es extremadamente bajo y es posible

obtener buenos resultados estéticos. Todas estas características hacen que sea un material atractivo para su estudio y posible aplicación futura como material para osteoplastias, posiblemente también de aplicaciones ortopédicas además de neuroquirúrgicas en un futuro cercano. Sin embargo, este fue un estudio de efecto y es necesario aún realizar pruebas de resistencia del material y de seguridad.

I. ANTECEDENTES

Historia

Cushing fue el primero en ofrecer una descripción sistemática de la craneotomía descompresiva para disminuir la presión intracraneal. En 1670, J. Vam Meekren realizo con éxito la colocación de un injerto de hueso de perro, sin que hubiera rechazo. Sin embargo la iglesia no lo acepto la realización del procedimiento y fue obligado a retirarla.

Desde la antigüedad (aproximadamente 3000 A.C.) se conoce la necesidad de reconstruir los defectos óseos de la calota. Varias técnicas han sido desarrolladas desde entonces y cada una había intentando encontrar el material ideal o método que proveyera una protección segura, estética y durable para el cerebro. Aunque la frecuencia de dichos defectos era mayor en tiempo de guerra, a los neurocirujanos civiles frecuentemente se les solicitaba corregir deformidades craneales, resultado de traumatismo, infección, neoplasias y malformaciones congénitas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Una de las más antiguas intervenciones quirúrgicas es la trepanación. Cráneos encontrados en las cuevas de Paracas y Parachamac en Perú indican que este procedimiento quirúrgico era practicado en la prehistoria, en la cultura Inca 3000 años A.C.^(1,2). Se encontraron en dichas cuevas piezas de oro y plata que correspondían al tamaño de los trépanos⁽³⁾. Estas piezas representaban los primeros intentos de los humanos de realizar craneoplastias. Petronius, en 1565, fue el primero en describir una craneoplastia aloplástica en detalle⁽⁴⁾. Laminas de oro fueron utilizadas de nuevo para el cierre de defectos óseos. Fallopius, en 1600, recomienda injertos óseos para la reparación de defectos resultado de la trepanación y oro para la reparación de defectos que eran secundarios a un trauma. Muchos de sus contemporáneos se manifestaron en contra del uso de oro por el temor de que el metal fuera robado o substituido por otro metal por los cirujanos. Van Meecken, en 1670, repara un defecto craneal de un hombre con un hueso de perro, pero debido a la oposición por parte de la iglesia ante la idea de que "el hombre era imagen de Dios", fue forzado a remover el hueso⁽⁵⁾.

Los médicos comenzaron a experimentar de manera intensiva con hueso para craneoplastia en los siglos XIX y XX. Macewen, en 1888, reporta el reimplante de fragmentos de hueso sujetos a antisepsia pudiendo ser utilizados de manera exitosa en la craneoplastia⁽⁶⁾. Durante el mismo año, Burel y Guería recomendaron el uso de botones de hueso para la reparación de defectos óseos^(7,8). El injerto de tibia para la reparación de fractura deprimida en cráneo en región parietal fue descrito por

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Seydel en 1889⁽⁹⁾. En este método, él observaba el injerto óseo por 5 días antes de cerrar piel. En 1890, Müller y König reportaron el uso de la tabla externa en placa para reparar los defectos pequeños^(10,11). Esternón y costilla fueron recomendados como materiales de craneoplastia por Westermann en 1916 y por Brown en 1917, respectivamente. En 1917, Babcock de manera exitosa reparó el defecto óseo con una "sopa de hueso" y de 1917 a 1919 Siccard, Dambrin y Rogers reportaron la reparación satisfactoria de defectos con injertos de cráneo de cadáver⁽¹²⁻¹⁵⁾. El uso de hueso escápula fue sugerido por MacLennan en 1920, e injertos laminados tomados del grosor de las costillas fue usado por Fagarasanu(1937).

Los primeros materiales aloplásticos que comenzaron a ser utilizados fueron las placas de celuloide, inicialmente usadas por von Hinterstoisser, von Frey, and Fraenkel en 1890 con resultados variables⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. El uso de aluminio en la reparación de un defecto fue reportado por primera vez por Booth y Curtis en 1893⁽¹⁹⁾. Desgraciadamente su paciente falleció a los 10 días de realizado el procedimiento quirúrgico. Corniolet describe el uso de placa de platino para craneoplastia en 1925, y Lluésma-Uranga experimentan con una malla de plata para la reparación de defectos óseos en 1936^(20,21). Sin embargo, el uso de materiales aloplásticos para craneoplastia no llegó a ser utilizado ampliamente hasta el inicio de la segunda Guerra Mundial con la introducción del tantalio y metilmetacrilato. El tantalio fue introducido como un implante quirúrgico por Carney y Burch en 1940. Pudenz fue el primero en utilizarlo como craneoplastia^(22,23). Kleinschmidt introdujo el metilmetacrilato en 1940 para la reparación de defectos óseos y rápidamente se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

convirtió de uso común⁽²⁴⁾. Desde el final de la Segunda Guerra Mundial, varios otros compuestos metálicos y compuestos aloplásticos han sido desarrollados para craneoplastias.

Sin embargo el metilmetacrilato es el material aloplástico usado más frecuente en neurocirugía en la actualidad. Investigadores han desarrollado sustitutos óseos sintéticos aloplásticos que inducen la osteogénesis desde el hueso circundante para la reparación de defectos óseo. La cerámica de hidroxiapatita es comercialmente utilizada como sustituto óseo que puede ser aplicado en forma de pasta en defectos óseos pequeños. Cuando es aplicado a dichos defectos, el sustituto de hueso es reabsorbido lentamente y parcialmente reemplazado por hueso natural por medio de los osteoclastos y osteoblastos circundantes⁽²⁵⁾.

Causas

La mayoría de los defectos craneales son adquiridos. El trauma, la craniectomía descompresiva, infección y neoplasias son las principales causas de defectos craneales adquiridos.

Las indicaciones de craneoplastia son varias. Muchos neurocirujanos están de acuerdo con los factores estéticos, protectores y de disconformidad como las principales a tomarse en cuenta para la reparación del defecto. Es controversial el

uso de la craneoplastia en la epilepsia post-craniectomía, en colapsos hemisféricos y en el "síndrome de trepanado".

Los grandes defectos producen un rechazo social y por tanto dar lugar alteraciones psicosociales en algunos individuos. Los defectos fronto-orbitales son los más aparentes. Individuos con dichos defectos suelen ser subestimados creyéndose que son intelectualmente disminuidos. La craneoplastia puede ayudar a reducir las influencias psicosociales y ofrecer una nueva vida a estos pacientes. Defectos similares en áreas temporo-occipitales, especialmente en regiones cubiertas con el cabello, no son visibles y puede que no requiera la reparación por razones estéticas.

Los grandes defectos secundarios a craniectomías provocan la existencia de una área del cerebro más sensible al trauma directo; sin embargo la lesión directa cerebral en dicha región es poco común en la clínica. La protección mecánica mediante la craneoplastia debe ser considerada en paciente con alto riesgo de trauma, como personal militar, empleados de la industria pesada o personas que practiquen deportes de contacto.

Disestesias locales sobre el defecto de la craniectomía puede experimentarse por el paciente. El tamaño del defecto puede no estar relacionado con la severidad del problema. Individuos con defectos pequeños pueden presentar astenia importante, en cambio otros con grandes craniectomías o defectos bilaterales

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pueden no referir síntomas. El paciente puede referir sensaciones inespecíficas como dolor pulsátil, o dolor que cambia con las alteraciones del clima (aumentando o disminuyendo con la exposición al sol o al calor). Sin embargo estos síntomas están fuertemente asociados con factores psicológicos, y la craneoplastia puede ser considerada para reducir los síntomas y proporcionar a los pacientes una sensación de "buen estado general".

La relación de la epilepsia con defectos craneales y su reparación permanece controversial. Durante la primera mitad de este siglo, varios neurocirujanos creían que la epilepsia en los paciente postraumáticos y craniectomizados era debido a adherencias de la cicatriz entre la piel, dura y cerebro⁽²⁶⁻²⁸⁾. La craneoplastia temprana fue el tratamiento de elección para las crisis postraumáticas por varios neurocirujanos. En 1939, Grant reporta su experiencia con 27 pacientes con defectos craneales y epilepsia quienes fueron sometidos a craneoplastia⁽²⁷⁾. Dieciocho de estos pacientes mejoraron después del procedimiento, 7 permanecieron igual, y 2 deterioraron clínicamente, ambos fallecieron por status epilepticus de 2 a 3 años después. Weiford y Gardner también presentaron una serie de 10 pacientes con defectos craneales, de los cuales 4 estuvieron libres de crisis por un período de 10 a 48 meses seguidos de la craneoplastia⁽²⁹⁾. Tres de estos seis pacientes tenían incisiones durante la craneoplastia. Sin embargo el beneficio de la reparación para el manejo de epilepsia postraumática llega a ser controversial después de la Segunda Guerra Mundial. Ningún efecto benéfico con la craneoplastia fué visto en pacientes por Mayfield y Levitch en 1945 o por Lockhart y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

colaboradores en 1952^(30,31). En 1963, Walker y Ereulei siguieron 273 pacientes con el diagnóstico de trauma craneoencefálico; de estos, 68 tenían defectos óseos, y 205 tenían craneoplastia⁽³²⁾. No encontraron diferencia en el desarrollo de crisis post-traumáticos entre los dos grupos. En 1984, mediante registro preoperatorio y postoperatorio electroencefalográfico antes de la craneoplastia, Stula encontró que 11 de 20 pacientes presentaban una mejoría en su trazo EEG, y 5 de 6 pacientes con epilepsia mejoraron clínicamente⁽³³⁾. Actualmente, es debatible la epilepsia como una indicación para la craneoplastia.

Grandes defectos óseos, como las hemicraniectomías realizadas por edema hemisférico cerebral severo, hemorragia aguda o tumor infiltrante, han sido reportados como productores de colapso hemisférico con compromiso neurológico. Tabaddor y LaMorgese postularon que el cuero cabelludo flácido y la depresión de la dura permitían que el cerebro estuviera bajo el efecto directo de la presión atmosférica⁽³⁴⁾. Langfitt reportó que la presión lumbar era mas alta en pacientes con grandes defectos craneales^(34,35). Varios neurocirujanos han reportado mejoría de las alteraciones neurológicas en paciente con colapso hemisférico secundario a la realización de la craneoplastia.

"Síndrome del trepano" es un espectro de síntomas comúnmente experimentado por los pacientes con defectos craneales. Los síntomas incluyen cefalea, mareo, astenia, insomnio, incapacidad para concentrarse depresión y ansiedad. Este síndrome no esta en relación del tamaño y localización del defecto

óseo o por su reparación^(32,36). Estos síntomas están también presentes en pacientes sin defectos craneales quienes sufrieron una contusión cerebral. Son actualmente denominados como "síndrome postcontusivo" o "síndrome post traumático". Los factores sociales y psicológicos juegan un papel importante en la patogénesis y severidad de los síntomas. La craneoplastia puede mejorar dichos síntomas en paciente selectos al proporcionar una aceptación social y proveer un sentimiento de protección de las áreas vulnerables percibidas por el paciente.

Se ha observado que pacientes postoperados de craneoplastia presentan el síndrome de trepanado caracterizado por cefalea severa, mareo, astenia, alteraciones de la memoria, irritabilidad, convulsiones, depresión mental e intolerancia a la vibración; ante esto en 1977 Yamaura y Makino acuñaron el termino de "síndrome del colgajo cutáneo hundido" y lo atribuyeron por la presión atmosférica. En 1968 Langfith demostró experimentalmente que la presión de LCR en un paciente en posición bipedestación es mayor en un modelo de con un defecto óseo amplio que uno con cráneo intacto, mientras en 1976 Magnaes reporto que el nivel de presión 0 y la hidrostática eran diferentes en 5 pacientes con defectos amplios de cráneo, y retornaban a valores normales una vez realizada a la craneoplastia.

Tiempo adecuado para la realización de la craneoplastia

El periostio originado de la capa superficial de la dura provee al hueso de la calota una importante capacidad de regeneración. Mucha de esta capacidad osteogénica es perdida en los niños de 3 años de edad. Los defectos craneales en los niños menores de 3 años tienen una tendencia natural para la regeneración espontánea ósea. En niños mayores, sin embargo, la craneoplastia con hueso o un material aloplástico es usualmente requerido. Ocasionalmente un niño mayor puede presentar regeneración espontánea del hueso seguido de una craneotomía bifrontal por osteomielitis. El proceso inflamatorio parece incrementar la capacidad osteogénica del periostio. Los mecanismos fisiopatológicos para este incremento regenerativo permanecen sin esclarecer.

La craneoplastia tardía es indicada en paciente que experimentan hipertensión intracraneal. La inserción del hueso o placa de acrílico a tensión puede incrementar la hipertensión intracraneana y resultar en un compromiso neurológico. Hasta que el edema cerebral se resuelva y la tasa de recuperación neurológica haya sido establecida, la craneoplastia debe ser pospuesta.

La craneoplastia debe ser retrasada en pacientes con datos de infección. El lugar de la craneoplastia eventualmente se vasculariza, pero temporalmente se debe considerar como un cuerpo extraño. Los materiales aloplásticos siempre se considerarán como objeto extraño. En la presencia de una infección cutánea,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

osteomielitis y sepsis, estos materiales pueden proveer el lugar óptimo para el desarrollo de absceso que eventualmente requiere craniectomía. Sin embargo el tiempo de espera después de una infección no esta determinado, muchos cirujanos esperan un mínimo de 6 meses antes de considerar la reparación craneal. En ocasiones el estado de la piel determinará el tiempo de realizar la craneoplastia. Si la piel es delgada y pobremente vascularizada, se considerará la necesidad de crear un injerto rotado previo a la realización de la craneoplastia.

La reparación en el mismo tiempo quirúrgico que la craniectomía se realizará cuando el defecto óseo es debido a la exéresis de un tumor primario o secundario que afecte al hueso. Esta reparación primaria seguida de la exéresis del tumor puede obviar la necesidad de un procedimiento quirúrgico adicional. Además puede eliminar las minusvalías psicosociales que un paciente puede experimentar con un gran defecto craneal.

Finalmente, los defectos pequeños cubiertos con músculo o por cabello pueden ser una contraindicación para la reparación debido a la baja relación entre el trauma y el cerebro si estos defectos permanecen sin repararse y debido a la ausencia de una deformidad estética.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Materiales, Métodos y Técnicas

El mejor material para la craneoplastia es obviamente el hueso vivo autógeno; sin embargo, en muchos casos, su uso es poco práctico debido a su falta de manejo en las cantidades necesarias y la forma. Por tanto el sustituto ideal debe ser:

1. Biocompatible.
2. Maleable y que pueda moldearse a la forma deseada.
3. Fácil de esterilizar y usar.
4. Tenga una resistencia equivalente a la ósea craneal.
5. Ligero.
6. Poder ser fácilmente adherido al hueso.
7. Identificable por radiografías.
8. No magnético.
9. Costo bajo.
10. Que pueda ser reabsorbido y capaz de inducir una osteoneogénesis autolimitada hasta ser reemplazado por hueso nuevo autógeno.
11. No tóxico

Un implante craneal también debe tener propiedades de osteoconductor (actuando como guía para la formación de nuevo hueso). Injertos de hueso autógeno membranoso y endocondrondral son frecuentemente usados para la reparación de defecto craneal. En tejido radiado y los injertos vascularizados son mas apropiados y

proveen hueso viviente autógeno Alternativamente, cuando el hueso no es factible, los materiales metálicos o aloplásticos como el metilmetacrilato son frecuentemente usados. Investigadores actualmente se han enfocado en el desarrollo de injertos de cerámica u óseos con la capacidad de osteoconducir y osteoinducir. La hidroxiapatita es un sustituto de injerto óseo que se utiliza en la reparación de defectos pequeños.

- Hueso autógeno.

El hueso autógeno es frecuentemente usado como injerto en la reparación de defectos craneales. La sobrevida de un injerto depende del grado de invasión de los capilares y osteoblastos que rodean el hueso⁽³⁷⁾. Cuando el injerto óseo es en primer lugar colocado en posición, es rodeado por sangre y la respuesta inflamatoria es iniciada. Capilares del diploe que rodean al hueso, la capa de duramadre y la dermis externa infiltran al lecho del transplante durante la primera semana de la cirugía. Durante la segunda semana, se presenta la proliferación de tejido de granulación y la actividad osteoplástica. A medida que el lecho vascular invade el injerto óseo, las células mesenquimatosas se diferencian en osteogénicas. Estas células osteogénicas más adelante se diferencian en osteoblastos que ocupan los bordes de las trabéculas muertas y depositan nuevo hueso. Áreas aisladas de hueso necrótico son gradualmente reabsorbidas y es reemplazado por un hueso nuevo. Funcionalmente el contacto del hueso y la diploe vascular funciona como un excelente medio de fijación. Al contrario, si el hueso es colocado en grasa o músculo sin el contacto funcional del hueso circundante, este eventualmente es reabsorbido.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por lo tanto, la sobrevida del injerto es indirectamente proporcional por la influencia de los siguientes factores:

- 1) Pobre fijación del hueso.
- 2) El reemplazo con fascia lata o dura de cadáver, debido a que reduce la proliferación capilar.
- 3) El uso de cera excesiva alrededor de la diploe.
- 4) Una epidermis y dermis pobremente vascularizada.

Cuando el injerto óseo es implantado por primera vez en el defecto óseo, es similar al material aloplástico debido a su falta de irrigación. Ambos materiales son percibidos como objetos extraños. Si el injerto óseo permanece avascular, llega a ser secuestrado y absorbido. Una infección puede presentarse y ser necesario el retiro del injerto. Sin embargo, a medida que el injerto llega a ser vascularizado por la proliferación capilar por tejido óseo circundante, el injerto óseo llega a ser más resistente a las infecciones.

Durante los implantes de injertos óseos para la reparación de defectos óseos, deben considerarse varios puntos. Los injertos óseos permanecen viables por 4 a 6 hrs después de su extracción cuando es envuelto en una esponja empapada con sangre. El hueso puede ser almacenado con éxito en una solución conformada por suero humano al 10%, solución de sodio 90% a 3º grados centígrados, cuando el procedimiento quirúrgico no dura mas de 6 hrs. Es importante mantener en la mente

que el injerto óseo es expuesto al aire ambiente por 30 minutos o es sujeto al exceso de temperatura de 42 grados centígrados, la viabilidad de las células disminuye significativamente. También, la solución salina es tóxica para el injerto y es expuesto por un largo periodo de tiempo. El uso de antibióticos como bacitracina y neomicina debe ser evitado debido que estos agentes disminuyen el número y la capacidad osteogénica de las células.

En un principio, los métodos de conservación del hueso incluían su almacenamiento en alcohol y mercurio o esterilización con calor resultando en una tasa alta de reabsorción del hueso. Estos métodos destruían el potencial osteogénico del injerto óseo y la proteína ósea, incrementando la tendencia a infecciones y absorción⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. El congelamiento del hueso es un método más útil para su conservación. Con el estricto mantenimiento de la temperatura de menos 23 grados centígrados, se previene la contaminación bacteriana y el hueso puede ser almacenado por varios meses^(26,41,42). Un método adicional para la conservación del hueso que fue usado en la Segunda Guerra Mundial es la implantación del hueso en la pared abdominal^(39,43-45). Este método tiene como ventajas no requerir el uso de almacenamiento a bajas temperaturas, es rápido y de bajo costo. Sin embargo, la conservación del hueso debajo de la pared abdominal requiere dos cirugías adicionales y produce una cicatriz grande en abdomen y existe el riesgo de que el hueso pueda eventualmente ser reabsorbido. En las grandes craniectomías descompresivas, las piezas óseas pueden producir una sensación de presión abdominal para el paciente; actualmente este método no es usado con frecuencia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Hueso de craneotomía previa

El mejor hueso autógeno es aquel que fue removido del trauma inicial o del sitio quirúrgico. Puede ser reinsertado con facilidad en el defecto y proveer excelente continuidad anatómica y preservar el aspecto cosmético. El uso del hueso es particularmente ventajoso en la craneoplastia frontoorbital. Múltiples perforaciones a través de este injerto óseo permiten que el exudado drene, como previamente se describió, es ventajoso pero puede producir deformidades antiestéticas^(46,47). La fijación del injerto del óseo puede llevarse a cabo con placas craneofaciales de titanio, sutura o alambre, dependiendo de la preferencia del cirujano. Las placas de titanio craneofaciales son excelentes medio de fijación con mínimo irritación de la piel y no interfiere con la resonancia magnética. El alambre de acero es inerte y barato, provee la adecuada fijación y no interfiere con las técnicas actuales de tomografía computada y resonancia magnética. Sin embargo, el alambre puede proveer una fuente de irritación en pacientes con piel delgada y en ocasiones, puede erosionar a través de la piel.

Cuando se realiza la exposición del defecto craneal, debe tenerse cuidado con el uso de las incisiones previas con el objetivo de prevenir la desvascularización del segmento de piel. El músculo temporal es frecuentemente atrofiado y fijado a la dura en los defectos por craneotomía frontotemporal. El músculo temporal debe ser

separado de la dura y asegurado a la craneoplastia para prevenir la atrofia temporal y mejorar el resultado estético.

- Injertos óseos calvarios

Si el hueso de la craneotomía no esta disponible o si el defecto craneal no es debido a un procedimiento quirúrgico previo, entonces el cráneo remanente puede proveer una excelente fuente de hueso membranoso autógeno^(40,48-50). Usualmente, el hueso es extraido de áreas posteriores a la línea de implantación del cabello que pueden ser elevados y el resultado cosmético puede mantenerse. El cráneo puede ser usado como fuente de hueso en cuatro maneras: Primero, discos del hueso tomados de la craneotomía pueden ser usados para pequeños defectos. Segundo, pedazos de hueso cortical pueden ser obtenidos con el osteotomo y pueden ser usados para llenar defectos pequeños. Tercero, una craneotomía formal puede realizarse seguida de la división de la tabla externa del cráneo de la tabla interna. Una tabla puede ser utilizada para reconstruir el sitio donador y la otra porción del hueso puede ser usada como injerto. Grandes segmentos parietales y occipitales pueden ser tomados y proveer un material plano para la reparación. Este método los describió Tessier⁽⁵⁰⁾. Cuarto, segmentos de la tabla externa cortical pueden ser removida por medio de cincel, dejando la tabla interna in situ. El cincel puede ser usado para realizar cortes a través de la diploe a la tabla interna del cráneo. La tabla interna es entonces removida por elevación de los segmentos de 6 a 8 cms de largo. Este método permite retirar la porción intacta de la calota sin realizar la craneotomía formal. La

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

hemostasia de la diploe sangrante en el sitio donador puede ser controlado con cera de hueso o colágena microfibrilar. Este método tiene varias ventajas: la morbilidad del sitio donador es reducido debido a que una significativa cantidad de hueso puede ser obtenido de la incisión realizada para la exposición del defecto craneal. Además, la extracción del hueso de la calota es menos dolorosa que la toma del injerto de costilla o hueso iliaco. Se evita el neumotorax y hematomas asociados con la toma de injerto de costilla o hueso iliaco. Los injertos del hueso parietal y occipital proveen un excelente material para la reparación de defectos frontoorbitales. El hueso membranoso del cráneo resiste la resorción mejor que el de costilla y iliaco. Desafortunadamente estos injertos también pueden llegar a absorberse. Zins y Whitaker encontraron entre un 19.5 y un 17.2 % en que el volumen es disminuido en injertos en conejos y monos, respectivamente⁽⁵¹⁾.

- Injerto costal

El injerto de la costilla puede ser usado como fuente de hueso endocondral autógeno para la reparación de grandes defectos craneanos⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. La costilla entera puede ser tomada del proceso transversal de la unión costocondral durante la disección subperiosteal. Dejando el periostium intacto permite que las costillas se regeneren en el transcurso de varios meses. La costilla puede ser dividida, esto provee un injerto del hueso cortical de un lado y hueso trabecular del otro. El injerto puede ser cortado en segmentos remodelado y fijado al defecto craneal. La fijación rígida al hueso alrededor y a otras costillas es importante para asegurarse la

supervivencia del hueso. La remoción subperióstica de dos costillas adyacentes o tres o mas costillas alternas puede realizarse en un solo tiempo sin compromiso de la función torácica. Por tanto, el injerto de la costilla provee un hueso cortical y trabecular y tiene la ventaja que la costilla puede regenerarse y puede ser usado en múltiples procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, el injerto con el tiempo produce frecuentemente depresiones irregulares, con una depresión en el sitio de la craneoplastia. Algunos autores han encontrado que se produce una superficie irregular en 50% de los pacientes⁽⁵⁵⁾. El uso de injertos de la costilla en defectos en región fronto-orbitaria puede proveer protección para el cerebro pero frecuentemente produce resultados poco cosméticos.

- Injertos iliacos

Injerto de cresta iliaca provee un material grande cóncavo-convexo que puede ser usado para la reparación de defectos⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾. Se ha obtenido estéticos resultados en la región fronto-orbitaria debido a la configuración y forma, llegando a obtener piezas de hueso de 10 a 20 cm² en adultos. Después de su retiro, el iliaco puede ser dividido y ampliado para conseguir mayor cobertura ósea. Entre sus complicaciones encontramos perdida importante de sangre durante la extracción, dolor postoperatorio, el aumento de tiempo quirúrgico, el uso de una segunda zona quirúrgica y la diferencia del contorno entre el cráneo y el injerto iliaco. Algunos cirujanos no desean usar el injerto iliaco en niños debido a la posibilidad de que

pueda interferir con los centros de crecimiento de hueso localizado en el ala del iliaco.

- Injertos de tibia

El injerto tibial perióstico fue introducido por Seydel en 1889; es poco atractivo debido a que solo los segmentos del hueso cortical primario puede ser utilizados⁽³⁷⁾. Además, estos injertos son difíciles de moldear a la forma del defecto craneal. Las fracturas agudas y crónicas tibiales y el dolor postoperatorio significativo pueden ser grandes desventajas.

- Placas óseas vasculares

La obtención de placas de hueso con pedículos vasculares, son técnicamente mas difíciles de obtener que otros tipos de injertos óseos, son ideales para sitios receptores con pobre tejido blando vascularizado, como son los lechos irradiados. Los defectos pequeños craneales pueden ser reparados con la capa cortical ósea externa asegurada al pericraneo. La placa de hueso con su pedículo vascular es entonces colocada en el defecto óseo⁽³³⁾. Grandes defectos pueden ser reparados a través de la unión del pedículo del músculo temporal directamente o indirectamente a través del periostio⁽⁴⁹⁾. Un segmento de cráneo parcial o de todas sus capas es tomado sobre la cresta temporal incluyendo los vasos perforantes que pasan a través del hueso desde el músculo temporal en la cresta. Después de que las

dimensiones del hueso donador han sido establecidas, la galea y pericráneo son incididos a una distancia de varios milímetros superior a la placa ósea. Después de la placa ósea se moviliza una porción del músculo temporal, para después ser colocado en la posición deseada. Esta placa es usada frecuentemente para reparar defectos fronto-orbitales o deficiencias de la base del cráneo cerca de la lamina cribiforme. Un injerto rebanado de la calota o un implante de metilmetacrilato puede ser usado para la reparación del segmento del sitio donador y el músculo temporal remanente puede ser movillizado a una posición que permita un resultado estético en la región temporal⁽⁵⁹⁾. Este injerto mio-oseo, permite el hueso que viva al ser transplantado en defectos craneales en sitios donde el potencial osteogénico es mínimo u ausente.

- Metales, metilmetacrilato y otros materiales aloplásticos

Múltiples materiales aloplásticos han sido empleados experimental y clínicamente en la reparación de los defectos craneales. En la craneoplastia aloplástica se utilizo en primer lugar el tantalio, hojas de acero o metilmetacrilato, respectivamente.

Tantalio

La craneoplastia con metales lleo a ser popular durante la Segunda Guerra Mundial. Los resultados de los intentos tempranos con vitalio, cromo y molibdeno

fueron insatisfactorios. El vitalio es fuerte pero poco manejable, siendo difícil su modelaje. El ticonio, un similar del vitalio, resultó ser más manejable, pero nunca fue usado en el medio clínico. El Tantalio llegó a ser el metal más empleado por neurocirujanos debido a su inherente maleabilidad, fuerza tensil y carácter inerte^(29,31,60,61).

El tantalio esta disponible en hojas de 0.38 mm de grosor, siendo delgadas y fácilmente moldeables, proveyendo protección. La implantación del tantalio al defecto óseo resulta en la formación de una membrana fibrosa traslucida que cubre el metal. Su corrosión por electrolisis es rara. La técnica del tantalio ha sido descrita por Reeves⁽⁴⁾. La hoja de tantalio puede ser preformada por medio de un complicado procedimiento que involucra la construcción de un molde. Algunos autores prefieren este método para defectos óseos fronto-orbitarios. Los moldes cóncavos y convexos han sido diseñados, realizados y perforados siendo disponibles en varios tamaños y formas y pueden ser moldeados en la configuración deseada en el quirófano.

Hay dos métodos para la aplicación de la craneoplastia de tantalio una interna y la otra externa. La interna requiere realizar exéresis de 5mm de ancho y 2 mm del espesor de la tabla externa del hueso, para luego colocar la craneoplastia de tantalio. Es el método preferible para las reparaciones de las regiones fronto-orbitarios debido a que provee un contorno adecuado que es liso y sin sentirse los bordes. Se realiza su fijación con alambre. Las placas de tantalio tiene múltiples perforaciones para el drenaje del espacio epidural después de ser insertado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Eventualmente, estas perforaciones, así como la placa, llegan a ser ocupado por tejido fibrótico que refuerza la fijación de la prótesis.

Las desventajas de este material consisten en su costo, así como el ser un excelente conductor de calor y frío, por lo cual los pacientes al ser sometidos a frío o calor sienten cierta incomodidad. El metal es radiopaco y dificulta la evaluación radiológica con angiografía o TAC.

Acero inoxidable y otros metales

Scott y colaboradores sugirieron el uso de acero inoxidable como un metal alternativo para la craneoplastia⁽⁶²⁾. Este material es maleable, resistente, inerte, radiolúcido y barato. Su aplicación es similar a la del tantalio.

El titanio, zirconio, aluminio y otros metales han sido usados para la craneoplastia⁽⁶³⁻⁶⁵⁾, y también tienen las mismas complicaciones como termoconducción y fragilidad, y cuando son usados grandes segmentos interfieren con las imágenes radiológicas. Ha sido poco usada para la reparación de los defectos craneales con el advenimiento del metilmetacrilato.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilmetacrilato

El metilmetacrilato es un material aloplástico ampliamente usado para modelaje del cráneo así como para protección del cerebro. A diferencia de otros materiales aloplásticos, el metilmetacrilato es un plástico resistente. Mientras se encuentra blando, puede ser fácilmente aplicado al área deseada, modelado e intimamente fijado al cráneo con alambre, suturas o micoplacas. Cuando ha endurecido después de 8 minutos, llega a estar firmemente solidificado en su posición. Lake y colaboradores compararon la resistencia del metilmetacrilato con los discos de hueso y concluyeron que el acrílico es similar en fuerza al hueso⁽⁶⁶⁾. Sin embargo, cuando la placa de acrílico se fractura lo realiza en múltiples fragmentos.

Los primeros intentos en reparar defectos con metilmetacrilato requerían un complicado procedimiento en dos pasos. El método indirecto de este procedimiento consistía en la construcción de un molde que conformara el defecto a lo largo del cuero cabelludo intacto⁽⁶⁷⁾. La placa debía ser hecha del molde, seguido de la exposición del defecto y se implantaba. Un método más directo involucraba el realizar el molde durante la exposición del defecto⁽⁶⁸⁾. El molde tenía que ser enviado al laboratorio donde se realizaría en acrílico. Mientras la placa de acrílico se realizaba, el paciente permanecía en anestesia general y con la herida expuesta.

Posterior a la Segunda Guerra Mundial, se desarrolló el procedimiento en un paso⁽⁶⁹⁾. Un implante de metilmetacrilato puede ser fabricado en el quirófano de un

polvo polimérico y un líquido monomérico aproximadamente en una relación 1 a 2, el área que recibe el metilmetacrilato debe estar seca, libre de hueso. El acrílico se adhiere firmemente al hueso seco, asegurándolo en una posición y evitando la formación de espacios entre el hueso y el implante. Mientras la superficie adhesiva entre el hueso y el acrílico este seca, la fuerza de la fijación no esta comprometida. El metilmetacrilato asume su consistencia de gel después de 5 minutos de mezcla y esta listo para la aplicación. Es importante mezclar el acrílico bien para asegurar la evaporación del exceso de monómero el cual es citotóxico. Se han reportado caso de hipotensión, hipoxemia, colapso cardiovascular insuficiencia cardiaca y muerte súbita. Esto efectos deletreos del metilmetacrilato resultan de la absorción del monómero durante la reconstrucción. Sin embargo, los riesgos asociados con la reparación son mínimos comparados con los de la cirugía ortopédica reconstructiva, desde que se ha usado pequeñas cantidades de metilmetacrilato.

Seguido de la aplicación de material gel aloplástico, el acrílico permanece maleable por aproximadamente 5 minutos. Durante este tiempo, el cirujano llena los recesos profundos del defecto craneal y moldes de metilmetacrilato en la forma deseable. Cuando es posible, es importante evitar colocar una segunda cubierta debido a que produce una placa laminar que disminuye la integridad estructural de una sola capa. Quince minutos después de la mezcla del metilmetacrilato, un proceso de polimerización exotérmica ocurre, endureciendo el material. La polimerización máxima se alcanza después de una semana. Necrosis de la unión acrílico hueso puede resultar de la producción de calor. El tejido óseo alrededor debe

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ser irrigado con salina fria hasta que la polimerización pare para prevenir la necrosis y daño cerebral.

La dura y el cerebro deben ser protegidos de la reacción exotérmica por medio de la aplicación de tiras de gelfoam a la superficie del defecto craneal previa aplicación del acrílico. El pequeño espacio entre la dura y la placa no incrementa los riesgos de infección. Algunos neurocirujanos intentan proteger el cerebro y la dura colocando el gel en una bolsa de plástico y después remodelar al cráneo mientras endurece. Una vez que el metilmetacrilato se ha polimerizado, la bolsa de plástico es removida. La placa de acrílico se asegura al tejido circundante con alambre, cuando el material se endurece puede ser posible esculpirlo. Cuando el implante se aumenta durante la cirugía inicial o la segunda, la superficie del acrílico viejo debe ser primero limpiada y pintada con líquido polimérico para una adecuada fijación de la segunda placa.

El cirujano puede prever la migración del implante de acrílico mediante la colocación de un "andamiaje" de cable a través del hueso circundante y a través del área del defecto antes de la colocación del metilmetacrilato. Este último se endurece con el andamiaje. Este sirve para fijar y retener el metilmetacrilato y previene que los fragmentos se incrusten en el cerebro en caso de accidente. El acrílico puede ser incrustado firmemente y asegurado al recortar los bordes del hueso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Muchos autores han abogado por el uso de una malla metálica empotrada en el acrílico para ayudar en el implante así como para impedir que fragmentos ante un accidente lesionaran el cerebro^(66,70). La malla es cortada y moldeada por el cirujano y asegurada al defecto craneal. Para posteriormente agregar el acrílico y que se endurezca. Dicha combinación provee cierta radiolucencia del acrílico y fuerza del acero. Sin embargo, la calidad de las imágenes de tomografía es reducida. La radiolucencia del aluminio lo convierte en mejor candidato para dicha mezcla.

- Craneoplastias con polímeros

En un estudio piloto previo, realizado por los autores de este protocolo en 5 perros, con un período de seguimiento promedio de 18 meses observamos que el injerto es bien tolerado localmente por los animales de experimentación y que es capaz de inducir osteoneogénesis autolimitada, obteniéndose de esta forma una adecuada reparación del defecto óseo. La preparación es muy simple y se puede realizar durante craneoplastia; su período de polimerización exotérmica es de aproximadamente 7 minutos. Durante este período tiene una consistencia de gel, por lo que puede ser moldeado a voluntad del cirujano. A los 10 minutos adquiere una dureza con la que es capaz de mantener la forma que se le da y su dureza máxima la alcanza aproximadamente a las 8 horas. La mezcla del polímero que se propone plantea la posibilidad de obtener una mejor osteointegración con el injerto, sin embargo, deben cuidarse algunos aspectos importantes: la polimerización de los compuestos de acrílicos provoca una reacción exotérmica capaz de provocar una

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

alta temperatura (rango de 32 a 95°C) en el sitio de contacto del polímero con el hueso, la cual debe ser neutralizada por medio de dos mecanismos: 1) irrigación constante con solución salina isotónica y 2) el separar la plastia del cráneo después de haberla moldeado. Esto es importante, debido a que la coagulación de las proteínas es de alrededor de 60°C, pudiendo causarse necrosis y daño proteico durante la polimerización.

II. INTRODUCCION

En la actualidad se dispone comercialmente del metilmetacrilato, que es el material para craneoplastia más aceptado por las ventajas que ofrece (bajo porcentaje de rechazo, es maleable, tiene una resistencia similar a la craneal ósea y se obtienen buenos resultados estéticos); sin embargo, tiene un alto costo, que ocasionalmente representa esta dificultad, por si misma, un obstáculo infranqueable para la realización del procedimiento, dependiendo de la cantidad del metilmetacrilato requerido para la craneoplastia. Ante este importante inconveniente, proponemos como material para craneoplastia a una mezcla de un polímero alifático que tiene las mismas ventajas que el metilmetacrilato, pero el costo del material tendría un rango incomparablemente menor al del metilmetacrilato, que estimamos podría costar un hasta 50 veces menos, dependiendo del tamaño del defecto craneal que se requiera reparar. En el caso hipotético de ser biológicamente compatible este injerto con el humano, entonces la limitante del costo económico que representa el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

adquirir el material para craneoplastia para los pacientes, sería abatido. En un estudio piloto previo en animales de experimentación, observamos que este material induce una osteoneogénesis autolimitada y que se absorbe la plastia de polímero, en grado variable, dependiendo del tiempo de seguimiento siendo reparado el defecto óseo inicial de esta forma por hueso autógeno nuevo, sin encontrarse signos clínicos o histológicos de rechazo.

III. HIPOTESIS

Hipótesis de trabajo:

El polímero alifático propuesto como material para craneoplastia no produce signos clínicos locales de rechazo y es histológicamente compatible con los animales de experimentación.

Hipótesis alternas:

El polímero alifático genera osteoneogénesis.

El polímero alifático es capaz de ofrecer buenos resultados estéticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV. PLANEACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Duración del estudio: 35 meses.

Fecha de inicio del estudio: Marzo 2000

Fecha de término del estudio: Febrero 2003

V. OBJETIVOS Y METAS

Objetivo principal

Evaluar los efectos locales de la mezcla del polímero alifático propuesto para la realización de craneoplastias en dos especies distintas de animales de experimentación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Objetivos secundarios

1. Evaluar el fenómeno de osteoneogénesis en los animales de experimentación.
2. Identificar las características radiológicas del polímero propuesto colocado en el cráneo de los animales de experimentación.
3. Evaluar los resultados laboratoriales de: biometría hemática, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y química sanguínea en los animales de estudio.

VI. PARTICIPACIÓN DE OTRA INSTITUCIÓN

No se planea que participe ninguna otra Institución

VII. MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Ensayo clínico médico-quirúrgico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sujetos de Experimentación

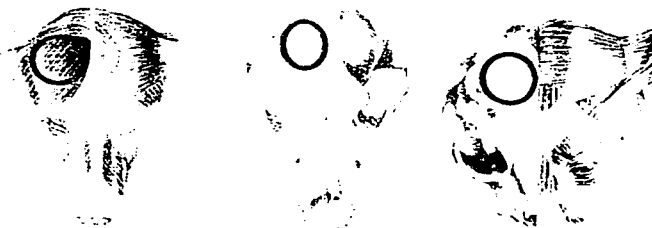
13 perros (*Canis familiaris*) y 8 gatos (*Felis catus domestica*) adultos jóvenes provenientes del Bioterio del INNN que a criterio del Médico Veterinario en buen estado clínico de salud y nutricional a criterio del médico veterinario y zootecnista a cargo del bioterio del INNN "MVS".

Método Quirúrgico

A los animales de experimentación seleccionados, les realizamos tricotomía cefálica sobre la línea media y bajo anestesia general con Ketamina, relajación muscular y antibioticoterapia profiláctica, les realizamos un procedimiento standard de hemicraniectomía derecha con técnica estéril en el quirófano del bioterio del INNN "MVS" (ver esquema 1). En el periodo transoperatorio preparamos la mezcla del polímero alifático y reparamos el defecto óseo. Realizamos hemostasia y suturamos por planos con Vicryl 2-0 para el plano muscular y tejido celular subcutáneo y Nylon 3-0 para piel. La antibioticoterapia profiláctica fue con Ceftazidima 1 gr intramuscular, dosis única transoperatoria. Trasladamos a los animales para un periodo de recuperación y vigilancia postoperatoria al Bioterio del INNN "MVS", dónde se mantuvieron bajo cuidados médico-veterinarios a cargo de uno de los investigadores de este protocolo. Mantuvimos a los 21 animales de experimentación con aporte de una adecuada dieta para ser posible el dar una vigilancia constante a la evolución de la herida. Le realizamos a la herida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

postoperatoria aseo diario y cambio de apósitos estériles para evitar posibles infecciones. Retiramos los puntos a los 7 días de postoperados y evaluamos a diario la evolución de las heridas postoperatorias. Registramos la evolución de las heridas y estado clínico de los animales por un período de 6 a 32 meses. Realizamos exámenes de biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y pruebas de función hepática a los animales de experimentación a los 8 meses después de la cirugía inicial. Realizamos radiografías para documentar por métodos de imagen la colocación del polímero.



Esquema 1. El círculo rojo muestra la extensión de las craneotomías y craneoplastias en los animales de experimentación, en perros y gatos.

Después cumplir el tiempo de observación, realizamos un segundo tiempo quirúrgico en todos los animales de experimentación para documentar visualmente la

evolución del injerto por medio de inspección visual transoperatoria y fotografías digitales, así como toma de biopsias del músculo, duramadre, hueso craneal circundante y corteza cerebral vecinos, en bloque. Todas estas muestras fueron analizadas histológicamente en el departamento de patología del INNN"MVSN". Estos resultados fueron registrados y fotografiamos todas las laminillas obtenidas.

Preparación del Polímero Alifático

En el transoperatorio y con técnica estéril, mezclamos el polímero alifático con una carga previamente seleccionada. Añadimos los distintos elementos de la mezcla. En su estado maleable, se colocó sobre el defecto óseo y permitimos que solidificara (proceso que dura de 5 a 10 minutos). En esta etapa de polimerización, la mezcla aumenta sensiblemente de temperatura, por lo cual irrigamos constantemente con solución salina estéril.

Evaluación de la Efectividad del Polímero como Material para Craneoplastia

Registramos en una hoja especialmente diseñada para este propósito la evolución las heridas a diario durante la primera semana, y posteriormente cada semana para valorar la respuesta inflamatoria y la posible respuesta de hipersensibilidad secundaria a la colocación del injerto macroscópica causada por el procedimiento y por la colocación del polímero. Registramos todos los resultados de las radiografías, análisis de laboratorio e histológicos para su análisis posterior.

Estudios Radiográficos

Realizamos radiografías (una evaluación radiográfica por animal de experimentación, de dos proyecciones cada evaluación) de cráneo en las proyecciones antero-posterior y lateral para evaluar los resultados de densidad radiográfica del polímero con respecto al hueso y para evaluar su colocación e integración con el cráneo a los 8 meses y a los 32 meses de seguimiento postoperatorio.

Exámenes Laboratoriales

Realizamos pruebas de Biometría Hemática (BH), Química Sanguínea (QS), Electrolitos Séricos (ES) y Pruebas de Función Hepática (PFH). Las PFH incluyeron bilirrubinas, transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa (GGT), proteínas totales y relación albúmina/globulina (relación A/G) solamente en 8 animales de experimentación por motivos ajenos al proyecto.

Examen Histopatológico

Todas las muestras para el análisis histopatológico fueron obtenidas en bloque y fijadas de inmediato en formol al 10%. Se enviaron al laboratorio de patología del INNN "MVS" y se descalcificaron en solución ácida. Posteriormente fueron procesadas en el Histokinette y teñidas con Hematoxilina y Eosina y con Tricrómica de Masson por la bióloga del protocolo. Fueron analizadas por el patólogo del protocolo por microscopía de luz, se fotografiaron los campos más característicos y se registraron los resultados.

Análisis de Datos

Se realizó una base de datos, en la que se introdujeron las siguientes variables de estudio: especie, sexo, seguimiento en meses, complicaciones transoperatorias, estado clínico, análisis histopatológico, biometría hemática, electrolitos séricos, química sanguínea, pruebas de función hepática, resultados de radiografías, presencia o ausencia de osteoneogénesis y la presencia o ausencia de remanentes del polímero en la segunda cirugía. Se hizo un análisis descriptivo en el que se calcularon la frecuencia absoluta y porcentajes de las variables utilizando el paquete estadístico SPSS versión 10.0. Hicimos análisis de las variables de los resultados de patología con la especie del animal de experimentación y con el tiempo de seguimiento postoperatorio y analizamos los resultados de los exámenes de laboratorio con el tiempo de seguimiento postoperatorio, a los que les calculamos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Chi2, "odds ratio" o razones de momios (OR), riesgo relativo (RR), ambas con Intervalos de Confianza (IC) de 95% y prueba exacta de Fisher con el programa EPI-INFO 2000.

CRONOGRAMA:

FECHA DE INICIO PROGRAMADA: Marzo 2001

FECHA DE INICIO REAL: Marzo 2001

FECHA DE TERMINACIÓN PROGRAMADA: Enero 2003

FECHA DE TERMINACIÓN REAL: Enero 2003

VIII. RESULTADOS

MUESTRA

Realizamos el estudio en 21 animales de experimentación, en dos especies distintas (13 perros, 8 gatos). El sexo de los animales fue: masculino 11 (52.4%), femenino 10 (47.6%). El seguimiento en meses después de la primera cirugía fue 6 a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

32 meses, con una media de 17.90 meses (4 animales observados por 6 meses, 8 animales por 8 meses y 9 por 32 meses). No registramos complicaciones transoperatorias en ninguna cirugía. El estado clínico de las heridas fue normal en todos los animales, sin infecciones ni signos clínicos de rechazo. Ocurrieron 4 muertes, 2 de ellas en perros, a los 6 meses de seguimiento y 2 muertes en gatos a los 8 meses de seguimiento, que serán explicadas en la discusión.

RESULTADOS DE LA EVOLUCION CLINICA POR ESPECIE

PERROS

Incluimos en el estudio a un total de 13 perros adultos, 7 machos (53.8%) y 6 hembras (46.2%). A todos ellos les realizamos una primera cirugía que consistió en una hemicraniectomía y craneoplastía con el polímero propuesto en un solo tiempo quirúrgico. No existieron complicaciones quirúrgicas. El tiempo de seguimiento promedio fue de 24 meses, con un rango de 6 a 32 meses. No observamos signos clínicos de rechazo en ninguno y todas las heridas tuvieron una evolución normal. Dos perros murieron a los 6 meses, diagnosticando como causa de muerte una infección gastrointestinal en ambos y fueron operados inmediatamente para la toma de biopsias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GATOS

Incluimos en el estudio a un total de 8 gatos adultos, 4 machos (50%) y 4 hembras (50%). A todos les realizamos una hemicraniectomía y craneoplastia con el polímero propuesto en un tiempo quirúrgico, sin complicaciones quirúrgicas. El tiempo de seguimiento fue de 8 meses en todos los gatos. No observamos signos clínicos de rechazo y todas las heridas tuvieron una evolución normal. Dos gatos murieron por moquillo y fueron operados de inmediato para toma de biopsias.

ESTUDIOS RADIOGRAFICOS:

Fue posible realizar radiografías postoperatorias de cráneo en 9 animales (4 perros, 5 gatos). 8 mostraron integración del injerto con el polímero al cráneo (88.9%) a los 32 meses de seguimiento y en 1 (11.1%) fue posible identificar la plastia con el polímero en una correcta localización, pero sin integrarse al cráneo a los 8 meses de seguimiento. Encontramos que el polímero colocado en el cráneo de los animales de experimentación puede ser fácilmente identificado en estudios radiográficos convencionales, tanto en la proyección antero-posterior como lateral en ambas especies. Se comporta como radiolúcido, con una densidad radiográfica discretamente mayor a la ósea (ver imagen 1 y 2). Es posible identificar la colocación de la plastia con el polímero, así como la progresión de la integración de este con el cráneo y la osteoneogénesis que induce (ver imagen 1 y 2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Imagen 1. Radiografía lateral del cráneo de un gato a los 8 meses de seguimiento postoperatorio. Nótese la continuidad de la tabla externa del cráneo, aún por arriba del material de craneoplastia.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Imagen 2. Radiografía del cráneo de un perro a los 32 meses de seguimiento postoperatorio. Muestra integración parcial del injerto con el cráneo.

EXAMENES LABORATORIALES:

RESULTADOS GLOBALES

Aunque el objetivo del estudio fue valorar los efectos locales del polímero como reemplazo óseo, en 8 animales realizamos determinaciones laboratoriales únicas postoperatorias que incluyeron biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y pruebas de función hepática. Encontramos hemoglobina baja, trombocitosis y volumen corpuscular medio bajo en un animal (12.5% de las biometrías hemáticas realizadas). El nitrógeno ureico fue normal en la mitad de las muestras (4) y aumentado en el resto de las muestras procesadas (4). La TGP resultó normal en 6 (75%) muestras y aumentada en 2 (25%). La TGO resultó normal en 7 (87.5%) y aumentada en 1 (12.5%). La relación A/G resultó disminuida y las globulinas aumentadas en las 8 muestras (100%). El resto de los parámetros fueron normales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PERROS

En 7 perros realizamos exámenes laboratoriales postoperatorios. Resultaron normales todos los parámetros de la biometría hemática. El nitrógeno ureico resultó elevado en 4 perros (57.1%). La TGP resultó aumentada en 2 perros (28.6%). La TGO resultó aumentada en 1 perro (14.3%). La relación A/G resultó disminuida y las globulinas resultaron elevadas en los 7 perros que fueron evaluados laboratorialmente (100%). El resto de los parámetros fueron normales.

GATOS

Solamente en 1 gato fue posible realizar exámenes laboratoriales. Mostró hemoglobina baja, trombocitosis, volumen corpuscular medio bajo, la TGO aumentada, relación A/G disminuida y globulinas aumentadas.

HALLAZGOS MACROSCÓPICOS DE LA SEGUNDA CIRUGÍA:

RESULTADOS GLOBALES

Realizamos toma de biopsias en bloque de músculo, pericráneo, hueso circundante a la craneoplastia, duramadre y corteza cerebral en todos los animales de experimentación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PERROS

Encontramos una discreta atrofia del músculo temporal del sitio hemicraniectomizado en 8 perros (61.5%), sin signos macroscópicos de rechazo. En todos encontramos osteoneogénesis. Solamente encontramos remanentes del polímero en 4 perros (30.7%) y en 8 (61.5%) el polímero fue absorbido y substituido totalmente por osteoneogénesis. Se puede comparar macroscópicamente el resultado de la craniectomía del primer tiempo quirúrgico en la imagen 3 y en la imagen 7, en la que se puede observar el resultado de la craneoplastia del primer tiempo quirúrgico, con las imágenes 5 y 6 que ejemplifican la misma zona quirúrgica 32 meses después, en la que se observa la ausencia del polímero y presencia de tejido óseo de características macroscópicas normales. En la imagen 4 se ejemplifica el aspecto de la herida postoperatoria a los 4 meses de seguimiento postoperatorio.

GATOS

En los 8 gatos encontramos al músculo, periostio, duramadre y corteza cerebral de características macroscópicas normales. Identificamos remanentes del polímero en todos, con un cambio en la coloración del polímero, tendiendo al color blanco (al momento de su colocación tiene un color grisáceo) e identificamos macroscópicamente osteoneogénesis en todos los casos.



Imagen 3. Fotografía digital macroscópica de la primera cirugía. Se muestra la craneotomía, la duramadre expuesta y el polímero a punto de colocarse, en posición vertical con respecto al cráneo.



Imagen 4. Fotografía digital que muestra la evolución de la herida de la primera cirugía en un perro, a los 4 meses de seguimiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Imagen 5. Fotografía digital macroscópica que muestra la ausencia del polímero y la presencia de osteoneogénesis, tomada durante la segunda cirugía en un perro, a los 32 meses de seguimiento.

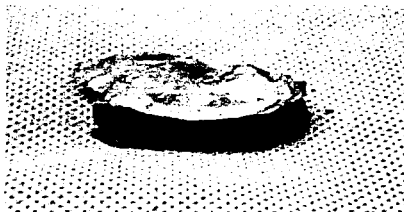


Imagen 6. Fotografía digital macroscópica del bloque de osteoneogénesis tomado durante la segunda cirugía a los 32 meses de seguimiento en un perro. Nótese la presencia de todos los componentes del hueso plano normal y la presencia de periostio de características macroscópicas normales.



Imagen 7. Fotografía digital macroscópica que muestra la craniectomía y craneoplastia en un gato, ejemplificando el resultado de la primera cirugía.

RESULTADOS DE PATOLOGÍA:

Fue posible procesar todos los tejidos obtenidos de las biopsias, sin embargo, los resultados del gato 7 y 8 no se incluyen en este reporte debido a que continúan en proceso de descalcificación para su procesamiento y análisis histopatológico a corto plazo. El tejido cerebral de dos biopsias se perdió durante la fijación, por lo cual sólo se analizaron 17 biopsias de tejido cerebral. Previa fijación con formol al 10%, se descalcificaron en solución ácida durante 6 días y se procesaron con el Histokinette. Posteriormente hicimos bloques con parafina y se realizaron cortes con microtomo. Se realizaron tinciones convencionales con hematoxilina y eosina y tinciones especiales con tricrómica de Masson. Los resultados de las biopsias de histopatología se muestran en detalle en la tabla 1.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

| ANIMAL | NEOFOR- MACIÓN ÓSEA | INFLAMACIÓN | NECROSIS | HEMORRAGIA | CORTEZA |
|---------|---------------------------|----------------|-----------------------------------------------------|------------|---------|
| Perro 1 | Si | 0 | + en músculo | 0 | + Edema |
| Perro 2 | Si | + en duramadre | + En tejido muscular, mas atrofia muscular | 0 | # |
| Perro 3 | Si | 0 | + En tejido muscular, mas atrofia muscular | 0 | + Edema |
| Perro 4 | Si | 0 | 0 | 0 | Normal |
| Perro 5 | Si | 0 | + en músculo | 0 | Normal |
| Perro 6 | # | 0 | 0 | 0 | + Edema |
| Perro 7 | Si | 0 | + En tejido muscular, mas atrofia muscular | 0 | + Edema |
| Perro 8 | Si | 0 | 0 | 0 | Normal |
| Perro 9 | Si | 0 | + En tejido muscular, mas atrofia muscular | 0 | Normal |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

| | | | | | |
|----------|----|----------------|--------------------------------------------|--------------|---------|
| Perro 10 | Si | 0 | + En tejido muscular, mas atrofia muscular | 0 | + Edema |
| Perro 11 | Si | ++ en músculo | + En tejido muscular, mas atrofia muscular | + en músculo | Normal |
| Perro 12 | Si | 0 | + En tejido muscular, mas atrofia muscular | 0 | Normal |
| Perro 13 | Si | 0 | + En tejido muscular, mas atrofia muscular | 0 | Normal |
| Gato 1 | Si | ++ en músculo | + En tejido muscular, mas atrofia muscular | + | Normal |
| Gato 2 | Si | + en músculo | + En tejido muscular, mas atrofia muscular | 0 | Normal |
| Gato 3 | Si | + en duramadre | + En tejido muscular, mas atrofia muscular | 0 | # |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

| | | | | | |
|--------|----|--------------------------------|--------------------------------------------|----------------------|--------|
| Gato 4 | Si | 0 | Atrofia | 0 | Normal |
| Gato 5 | Si | 0 | Atrofia | 0 | Normal |
| Gato 6 | Si | ++ tejido muscular y duramadre | + En tejido muscular, mas atrofia muscular | + en tejidos blandos | Normal |
| Gato 7 | Si | # | # | # | # |
| Gato 8 | Si | # | # | # | # |

Nota: Inflamación: 0= sin inflamación; + leve; ++ moderada; +++ intensa.

Necrosis: 0= sin inflamación; + leve; ++ moderada; +++ intensa.

Hemorragia: 0= sin inflamación; + leve; ++ moderada; +++ intensa.

No evaluada por muestra insuficiente, no concluyente o en procesamiento histológico.

Tabla 1. Resultados de histopatología. Inflamación: 0= sin inflamación; + leve; ++ moderada; +++ intensa. Necrosis: 0= sin inflamación; + leve; ++ moderada; +++ intensa. Hemorragia: 0= sin inflamación; + leve, ++ moderada; +++ intensa.

Encontramos neoformación ósea en todas las biopsias (100%). Inflamación leve en duramadre en 3 animales (15.8%) e inflamación leve en músculo en 4 (21.1%). Necrosis leve en músculo en 14 animales (73.68%) y atrofia muscular en 12 casos (63.15%). Hemorragia leve en músculo en 1 (5.3%) y en tejidos blandos en 1 animal (5.3%). Edema de corteza leve en 5 animales (26.31%).

En el análisis de los resultados de histología por especie encontramos que la inflamación es más frecuente en los gatos (4 animales, 21.05%) que en los perros (2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

animales, 10.52%), con un OR = 11 (IC 95%= 0.79 – 245.67) y un RR = 4.33 (IC 95%= 1.07 – 17.48), prueba exacta de Fisher = 0.046. La hemorragia también fue mas frecuente en gatos (2 animales, 10.52%) que en perros (1 animal, 5.26%), con un OR = 6 (IC 95%= 0.28 – 231.70), RR = 2.67 (IC 95%= 0.83 – 8.56). El resto de los OR, RR y pruebas exactas de Fisher del análisis de los resultados de histología por especie no arrojó resultados significativos.

En el análisis de los resultados de histología en relación al tiempo de evolución encontramos que la inflamación de la duramadre es menos frecuente cuando las biopsias se obtienen después de los 8 meses de seguimiento postoperatorio (3 resultados con inflamación a los 8 meses de seguimiento 15.78% contra 0 a los 32 meses), con un RR = 2.29 (IC 95%= 1.31 – 3.98), prueba exacta de Fisher = > 0.2. La inflamación del músculo es menos frecuente en las muestras obtenidas a los 32 meses de seguimiento (1 animal, 5.26%) que en las obtenidas a los 8 meses o menos de seguimiento postoperatorio (3 animales, 15.78%), con un OR = 3.43 (IC 95%= 0.21 – 109.21), RR = 1.61 (IC 95%= 0.73 – 3.52), prueba exacta de Fisher = > 0.5. La hemorragia es menos frecuente en las biopsias obtenidas a los 32 meses (1 animal, 5.26%) que en las obtenidas a los 8 meses o menos de seguimiento (2 animales, 10.52%), con un OR = 2 (IC 95%= 0.10 – 69.78) y un RR = 1.33 (0.52 – 3.41), prueba exacta de Fisher = 1.00. La atrofia también es menos frecuente en las biopsias obtenidas a los 32 meses (6 animales, 31.57%), que en las biopsias obtenidas a los 8 meses o menos de seguimiento postoperatorio (8

animales, 42.10%), con un OR = 2 (IC 95%= 0.17 – 25.90) y RR = 1.43 (0.45 – 4.58), prueba exacta de Fisher = 0.62.

Las tinciones con hematoxilina y eosina muestran los componentes del bloque de la biopsia, en las que se pueden distinguir sus componentes: músculo, tejido conectivo, duramadre y hueso (ver imagen 8) y médula ósea (ver imagen 11). En la imagen 8 se observa atrofia leve de las fibras musculares.

La tinción tricrómica de Masson muestra tejido óseo en diferentes etapas de maduración. Las partes azules del tejido óseo tiñen hueso joven, por contener aún componentes de tejido conectivo y cartilago mientras que el colorante rojo tiñe el hueso maduro (ver imagen 9 y 10).



Imagen 8. Fotografía microscópica teñida con hematoxilina y eosina que muestra una imagen panorámica con todos los componentes del bloque de la biopsia tomada un perro a los 32 meses de seguimiento después de la primera cirugía. En la parte superior está el plano muscular, se observa un

plano intermedio de tejido conectivo y un plano inferior de hueso neoformado, con todos los componentes histológicos del hueso normal. No hay signos histopatológicos de inflamación o rechazo. Se observa una discreta atrofia de las fibras musculares, relacionada con el antecedente quirúrgico.



Imagen 9. Fotografía microscópica panorámica con tinción tricrómica de Masson que muestra todos los planos del bloque de la biopsia tomada a un perro a los 32 meses de seguimiento desde la primera cirugía. En la parte superior, en color café tenue se observa el plano muscular. El plano intermedio, de color azul muestra tejido conectivo y el plano inferior muestra el tejido óseo neoformado. El color azul del plano óseo tiñe al hueso joven o en proceso de crecimiento, mientras que el color rojo del plano óseo tiñe al hueso maduro. No hay células inflamatorias.

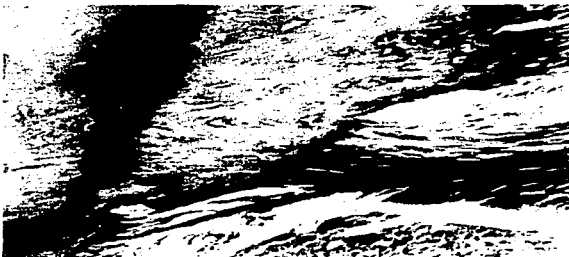


Imagen 10. Fotografía microscópica teñida con tinción tricrómica de Masson de una biopsia en bloque tomada de un perro a los 32 meses de seguimiento desde la primera cirugía que muestra un tejido conectivo a la derecha, de color azul y tejido óseo en crecimiento a la izquierda, de color rojo. Se observa una zona intermedia de transición en la que se observan elementos que pertenecen tanto al tejido óseo y al tejido conectivo. No se observan signos histopatológicos de rechazo o inflamación.

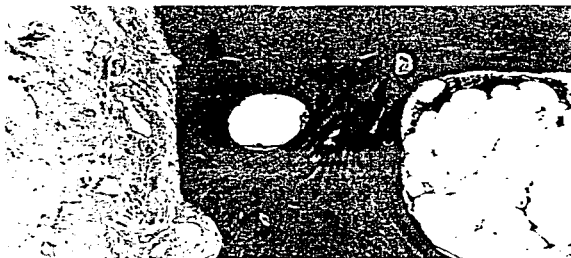


Imagen 11. Fotografía microscópica de una biopsia tomada de un perro a los 32 meses de seguimiento postoperatorio desde la primera cirugía, teñida con hematoxilina y eosina que muestra a

la izquierda un plano de tejido conectivo. En medio de la fotografía se observa el plano de tejido óseo y a la derecha se observa la médula ósea del hueso neoformado.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó en animales de experimentación, seleccionados de acuerdo a las necesidades del proyecto. A los animales de experimentación les realizamos únicamente las maniobras indispensables para los fines del estudio. Todos los procedimientos quirúrgicos se realizaron bajo anestesia general y fueron mantenidos en buenas condiciones de salud, alimentación e higiene.

X. RECURSOS USADOS:

Humanos: Un neurocirujano (el autor principal del estudio, Dr. Enrique de Font-Réaulx Rojas), un ayudante (Dr. Javier Terrazo Lluch), un médico veterinario (Dr. Rodolfo Pérez Madrigal), personal técnico del bioterio. Para la interpretación y procesamiento del estudio histopatológico de las muestras, un patólogo (Dr. Daniel Rembao Bojorquez) y una bióloga del laboratorio de patología (Bióloga Aurora del Carmen Sánchez García).

Físicos (área, equipo): Espacio físico del bioterio del INNNMVS. Laboratorio clínico del INNNMVS para realizar pruebas de función hepática, biometría hemática, y

química sanguínea posterior al primer tiempo quirúrgico. Realización de radiografías a los animales de experimentación para documentar por imágenes de rayos X los cambios postoperatorios. El procesamiento y análisis de los resultados de histopatología se realizó en el servicio de patología del INNMVS.

Financieros (Materiales, substancias): Todo el material para las craneoplastias fue aportado por Dr. Enrique de Font-Réaulx Rojas. No se requerimos de apoyo financiero externo.

XI. DISCUSIÓN

1. GENERALIDADES:

Las craneoplastias son procedimientos neuroquirúrgicos muy frecuentes. Su técnica y materiales se han modificado constantemente y aún no se encuentra disponible el material ideal. El metilmetacrilato ha demostrado ser excelente material para tal propósito, excepto en dos aspectos: el costo y que no induce osteoneogénesis. Realizamos este proyecto, con la finalidad de evaluar los efectos locales del polímero propuesto, en contacto con animales de experimentación. Los polímeros pueden contener una gran variedad de componentes en su fórmula, lo que permite intentar varias mezclas para mejorar la del metilmetacrilato. La mezcla de polímero alifático de baja isoterminia que

evaluamos, representa un prometedor campo de experimentación en materiales de reemplazo óseo.

2. EVOLUCION CLINICA:

La evolución clínica de todos los animales de experimentación fue normal. No existieron datos clínicos locales de rechazo o infecciones. Todas las heridas tuvieron una evolución normal. Documentamos la muerte de 4 animales de experimentación (2 perros y 2 gatos) durante el tiempo de observación y seguimiento. Las muertes de los 2 perros fueron debidas a una infección gastrointestinal epidémica en el bioterio debida a la ingesta de agua contaminada; al menos otros 10 animales pertenecientes a otros protocolos murieron la misma fecha que nuestros 2 perros. Dos gatos murieron a los 8 meses de seguimiento debido a moquillo. Fue posible realizar la toma de biopsias en estos 4 animales y el tejido obtenido fue útil para su análisis histopatológico en todos ellos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. HALLAZGOS RADIOGRAFICOS:

Por razones ajenas al proyecto, solamente fue posible realizar estudios radiográficos postoperatorios en 9 animales de experimentación. Encontramos útil la realización de estudios radiográficos convencionales de cráneo. Con esta técnica es posible evaluar el tamaño de la craniectomía, la colocación del injerto y seguir su integración al hueso, así como la osteoneogénesis. La densidad radiográfica del polímero es discretamente superior a la densidad ósea craneal.

4. EXAMENES DE LABORATORIO

Aunque el objetivo del estudio fue identificar los efectos locales del polímero como reemplazo óseo craneal, en contacto músculo, periostio, huso craneal, duramadre y corteza cerebral, fue posible realizar determinaciones únicas laboratoriales postoperatorias en 8 de los animales de experimentación. Estas incluyeron biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y pruebas de función hepática.

Las anomalías detectadas fueron:

- 1) Hemoglobina baja con trombocitosis y volumen corpuscular medio bajo en un gato (12.5% de las biometrías hemáticas realizadas). La explicación de estos resultados apunta hacia una anemia por deficiencia de hierro.
- 2) El nitrógeno ureico fue normal en la mitad de las muestras (4) y aumentado en el resto de las muestras procesadas (4). La determinación de nitrógeno ureico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

es una de las pruebas más utilizadas para estimar la capacidad de un riñón para excretar deshechos metabólicos. La urea es uno de los constituyentes nitrogenados no proteicos más abundantes en el cuerpo. Los demás son la creatinina, ácido úrico, amonio y aminoácidos. Aunque la determinación de nitrógeno ureico es mucho menos específica que la de creatinina sérica, aún se considera una prueba útil para medir la función renal y para estimar el grado de hidratación, sobre todo en pacientes pediátricos⁽⁷¹⁾. En estos animales en que encontramos aumentado el nitrógeno ureico, la creatinina se encontró normal, por lo cual, al ser menos sensible el nitrógeno ureico que la creatinina determinar daño renal y resultar esta normal esta última, podemos atribuir este resultado a otras causas como son: deshidratación, inanición, debido a que aumenta el catabolismo de las proteínas. También es sabido que puede aumentar con el contacto con sustancias nefrotóxicas como el teracólruro de carbono y metales pesados⁽⁷¹⁾. En el caso del polímero que ponemos a prueba en este estudio, se desconoce si alguno de sus componentes puede tener un efecto nefrotóxico, sin embargo, como se mencionó previamente, no existió aumento en la creatinina.

- 3) Enzimas hepáticas: La TGP resultó normal en 6 (75%) muestras y aumentada en 2 (25%). La TGO resultó normal en 7 (87.5%) y aumentada en 1 (12.5%). La TGP se encuentra con mayor frecuencia, pero no exclusivamente, en el hígado. Debido a esto, pocas veces se ven incrementos séricos sin efectos hepáticos. Se requieren de lesiones del hígado más graves o extensas para causar valores anormales que la TGO. Puede deberse a que la prueba de

TGP es menos sensible, pero más específica que la TGO. En presencia de daño hepatocelular agudo, aumentan hasta 10 veces su valor y en los casos que resultaron elevados solamente se duplicó. Es útil comparar ambas en el diagnóstico diferencial. La GGT es un indicador de daño celular⁽⁷¹⁾, sin embargo, la GGT resultó normal en todas las determinaciones. A pesar de que no tenemos determinaciones basales preoperatorias, no puede descartarse la posibilidad de la presencia de daño hepático, por lo cual debe de tomarse en cuenta esta posibilidad para un estudio futuro de seguridad del polímero.

- 4) La relación A/G resultó disminuida y las globulinas aumentadas en las 8 muestras (100%). Las globulinas séricas son el constituyente principal, después de la albúmina de las proteínas totales (que resultaron normales en todas las determinaciones realizadas). Su medición es relativamente imprecisa y da una información escasa e inespecífica para el diagnóstico y las generalizaciones a cerca de los globulinas séricas tienen poco valor debido a la complejidad del grupo de proteínas que se designan con este nombre, tanto en función como en estructura molecular. Son producidas en varios sitios del sistema reticuloendotelial. La mayoría de las globulinas alfa y beta se producen en el hígado, pero las gamma son producidas por células plasmáticas y tejido linfóide. La proporción A/G se usa para expresar los cambios de las proteínas en la enfermedad y se calcula dividiendo la concentración de albúmina entre la de globulinas. En la actualidad se considera que tiene poco significado⁽⁷¹⁾, sin embargo, en numerosas

enfermedades (nefrosis, cirrosis, parasitosis e infecciones agudas) hay una relación constante entre una reducción en la albúmina y un incremento en la concentración de globulinas alfa, pero poco se sabe del proceso.

5) El resto de los parámetros fueron normales.

5. RESULTADOS DE PATOLOGIA

Fue posible tomar biopsias en bloque de todos los animales de experimentación y procesarlas para su análisis histopatológico. Se realizaron tinciones convencionales con hematoxilina y eosina y como técnica especial tricrómica de Masson. Los resultados que muestran inflamación, hemorragia, necrosis o edema fueron atribuidos a la manipulación quirúrgica de la toma de la biopsia. La atrofia muscular que encontramos fue atribuida a la manipulación quirúrgica del músculo temporal de los animales durante la primera cirugía, debido a que es indispensable desprender al músculo temporal del cráneo. Es esperado que la manipulación quirúrgica del músculo cause atrofia postoperatoria.

El análisis estadístico mostró que en todos los animales se desarrolla osteoneogénesis; la inflamación fue significativamente más frecuente en los gatos que en los perros. La hemorragia también es más frecuente en gatos que en perros. Al analizar los resultados de histología con los meses de seguimiento desde primera cirugía encontramos que es más frecuente la inflamación de la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

duramadre y del músculo, hemorragia y atrofia cuando las biopsias se obtienen a los 8 meses o menos, que cuando el tiempo de seguimiento es más largo (32 meses); sin embargo, no se puede establecer con este estudio alguna diferencia en la respuesta de las dos especies. Los IC 95% fueron muy amplios probablemente debido a que el tamaño de la muestra no es suficientemente grande como para establecer una significancia estadística más evidente.

6. OSTEONEOGENESIS

En todos los animales encontramos osteoneogénesis en grados variables. A los 6 meses ya se puede identificar osteoneogénesis; en esta etapa del seguimiento se identifica una capa delgada ósea por encima y por debajo del polímero y ya se encuentra integrado al cráneo en sus bordes. A los 8 meses también se encuentra osteoneogénesis, de características similares a las observadas a los 6 meses. A los 32 meses el polímero es absorbido por completo y en el sitio de la craneotomía/craneoplastia se encuentra hueso de grosor similar al de la convexidad craneal, con todos los componentes macroscópicos del hueso normal. El análisis histopatológico muestra por medio de la tinción de hematoxilina y eosina y con tricrómica de Masson tejido óseo en diferentes etapas de maduración y crecimiento, como se puede observar en las imágenes 8 a 11. En las imágenes 9 y 10, teñidas con tricrómica de Masson muestran zonas de hueso maduro y otras zonas de hueso en etapas tempranas de maduración. En la figura 10 se ejemplifica una zona de transición entre el tejido conectivo en proceso de metaplasia y el

hueso neoformado en el que aun se pueden identificar componentes histológicos de ambos tejidos.

La metaplasia de tejido conectivo es la formación de cartilago, hueso o tejido adiposo (tejidos mesenquimales) en tejidos que normalmente no tienen estos elementos, p.ej. formación de hueso en músculo cambio designado como miositis osificante, que ocasionalmente ocurre después de fracturas óseas. La metaplasia es consecuencia de una reprogramación de células madre totipotenciales que se sabe existe en la mayoría de células epiteliales (llamadas células de reserva) o células mesenquimales indiferenciadas presentes en el tejido conectivo. En un cambio metaplásico estas células precursoras se diferencian a través de una nueva vía y mediante cambios en señales generadas por una mezcla de citocinas, factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular en el microambiente. El tejido específico y los genes de diferenciación están involucrados en el proceso y un gran número de estos han sido identificados. Por ejemplo, proteínas morfogenéticas de hueso, miembros de la superfamilia "Transforming Growth Factor - B" (TGF-B) inducen expresiones condrogénicas y osteogénicas en las células madre mesenquimales mientras que suprimen diferenciación en músculo o grasa.

Estos factores de crecimiento actúan como un disparador externo, que induce factores de transcripción específicos hacia la cascada de genes

fenotípicos de células completamente diferenciadas. Tales factores de transcripción incluyen MyoD para músculo, PPAR gamma para tejido adiposo y CBFA-1 para diferenciación osteoblástica ⁽⁷²⁾.

7. POLÍMERO

El polímero estudiado es inicialmente maleable y adquiere dureza suficiente para su colocación en 7 minutos. Se pueden obtener buenos resultados estéticos. Es radiolúcido y se puede identificar fácilmente en radiografías de cráneo convencionales. En este estudio, el polímero no provoca rechazo o infecciones. A partir de los 6 meses muestra cambios en su coloración y grosor. En todos los casos se absorbe a los 32 meses de seguimiento.

XII. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados de este estudio, podemos concluir que el polímero evaluado es útil para lograr buenos efectos cosméticos. Clínica e histopatológicamente no hay rechazo ni signos de infección o inflamación locales atribuibles al injerto. A partir de los 8 meses se notan cambios evidentes en el color y grosor del polímero y a los 32 meses es totalmente absorbido y reemplazado por hueso nuevo. Los estudios radiográficos son útiles para evaluar la localización y la etapa de integración del polímero al cráneo y para evaluar su absorción. Los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

exámenes laboratoriales no muestran resultados de toxicidad, sin embargo, es necesario hacer un estudio de seguridad específicamente diseñado para este propósito. El mecanismo de la absorción y destino del polímero absorbido aún no está establecido y deberá ser motivo de investigaciones futuras antes de ser probado en humanos. El costo de este polímero es extremadamente bajo. Las características de resistencia, tracción, elongación y dureza del polímero deben ser evaluadas y comparadas con las del metilmetacrilato. Antes de los 7 minutos desde la mezcla de sus componentes, se obtiene una consistencia de gel que puede ser moldeado o inyectado vía percutánea intraósea, incluyendo transpedicular intravertebral para la realización de vertebroplastías.

En todos los animales se encuentra osteoneogénesis en grados variables, dependiendo del tiempo de seguimiento después de la primera cirugía. La explicación biológica se puede basar en dos eventos conocidos de neoformación ósea: osteogénesis a partir de células mesenquimales indiferenciadas de la dura, o bien esta diferenciación mediante células mesenquimales del periostio en el sitio de lesión. Podemos considerar la inducción y participación de factores de crecimiento en la osteogénesis posteriormente a la craneotomía y podemos proponer la probable participación del polímero sino como inductor de crecimiento, si como facilitador al proveer un sostén adecuado y biológicamente aceptado por el organismo de los animales⁽⁷²⁾.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con los resultados mencionados, consideramos que en un futuro cercano, al completar el estudio de este material será posible utilizar este polímero como sustituto óseo en casos seleccionados, causando su reemplazo parcial o total por hueso nuevo autógeno, inducido o facilitado por los componentes del polímero. Consideramos posible que se pueda utilizar en otras áreas extracraneales con pérdida ósea y para la realización de vertebroplastias. Este estudio abre una nueva línea de investigación relacionada con mecanismos de osteoneogénesis y es necesario continuar su investigación antes de ser usado en el humano.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Busch, J.: Die Trepanation seit dem Beginn der modernen Chirurgie. Ciba. Zeitschr. Ns., 39, 1936.
2. Kunz, Z.: Neurochirurgie. Prague, Státní Zdravotnické Nakladatelství, 1968, pp. 11-14.
3. Wölfel, J. D.: Vom Sinn der Trepanation. Ciba. Zeitschr., 39:1326-1331, 1936.
4. Reeves, D. L.: Cranioplasty. Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1950.
5. Pankvatiew, B. E.: Dead bone grafts to repair skull defects. Ann. Surg., 97:321-326, 1933.
6. Macewen, W.: On the surgery of the brain and spinal cord. Med. News [Phila.], 53:169-175, 1888.
7. Burrel, H. L.: The reimplantation of trephine button of bone. Boston Med. Surg. J., 118:313, 1888.
8. Gueria, M. A.: Réimplantation des rondelles osseuses après la trépanation. Bull. Acad. Med., 20:604-607, 1888.
9. Seydel, C.: Eine neue Methode, grosse Knochendeteften des Schädels zur Deckung. Zentralbl. Chir., 16:209-211, 1889.
10. König, F.: Der knocherne Ersatz grosser Schädeldefekte. Zentralbl. Chir., 17:497-501, 1890.
11. Müller, W.: Zur Frage der temporären Schädelresektion an Stelle der Trepanation. Zentralbl. Chir., 17:65, 1890.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

12. Babcock, W. W.: "Sour bone" implant for the correction of defects of the skull and face. J.A.M.A., 69:352-355, 1917.
13. Siccard, J. A., and Dambrin, C.: Plastie du crâne par os humain stérilisé. Presse Med., Paris 25:60, 1917.
14. Siccard, J. A., Dambrin, C., and Rogers, H.: Plastie du crâne par plaque osseuse homologue. Marseille Med., 55:111-115, 1918.
15. Siccard, J. A., Dambrin, C., and Rogers, H.: Contrôle autopsique d'une plastie osseuse crânienne après dix mois d'inclusion. Marseille Med., 55:564-567, 1918.
16. Fraenkel, A.: Über Heteroplastik bei Schädeldefekten. Arch. F. Klin. Chir., 1:407-416, 1895.
17. von Frey, R.: Über Einheilung von Celluloidplatten. Wien Klin. Wochenschr., 7:40-43, 1894.
18. von Hinterstoisser, H.: Über einen durch Trepanation geheilten Fall von traumatischer Epilepsie (Jackson) nebst Bemerkungen zur Heteroplastik mittelst Celluloid. Wien Klin. Wochenschr., 4:303-305, 1891.
19. Booth, J. A., and Curtis, B. F.: Report of a case of tumor of the left frontal lobe of the cerebrum: Operative recovery. Ann. Surg., 17:127-139, 1893.
20. Cornioley, C.: A propos de la cranioplastie. Rev. Med. Suisse Romande, 49:677-693, 1922.
21. Lluésma-Uranga, E.: Las filigranas de hilo de plata en cranioplastia. Rev. Cir. Barcelona, 11:155-158, 1936.
22. Carney, H. M., and Burch, J. L.: Experimental study with tantalum. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 51:147-148, 1942.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

23. Pudenz, R. H.: Repair of defects with tantalum: Experimental study. J.A.M.A., 121:478-481, 1943.
24. Kleinschmidt, O.: Plexiglas zur Deckung von Schädellücken. Chirurgie, 13:273-177, 1941.
25. Damien, C. J., and Parsons, J. R.: Bone graft and bone graft substitutes: A review of current technology and applications. J. Appl. Biomater., 2:187-208, 1991.
26. Drevermann, P.: Über den Ersatz von Dura- und Schädeldefekten, unter besondere Berücksichtigung der Dauererfolge in der Verhütung und Heilung der traumatisierten Epilepsie durch Duraersatz mit frei transplantiertem Fettgewebe. Bruns. Beitr. Klin. Chir., 127:674-697, 1922.
27. Grant, F. C., and Nacross, N. C.: Repair of cranial defects by cranioplasty. Ann. Surg., 110:488-512, 1939.
28. Lauber, H. J.: Die plastische Deckung knöcherner Schädeldefekte. Zentralbl. Chir., 4:419-423, 1947.
29. Weiford, E. C., and Gardner, W. J.: Tantalum cranioplasty: Review of 106 cases in civilian practice. J. Neurosurg., 6:13-32, 1949.
30. Lockhart, W. S., Jr., van der Noort, G., Kimsey, W. H., et al.: A comparison of polyethylene and tantalum for cranioplasty: A preliminary report. J. Neurosurg., 9:254-257, 1952.
31. Mayfield, J. F., and Levitch, L. A.: Repair of cranial defects with tantalum. Am. J. Surg., 67:319-332, 1945.
32. Walker, A. E., and Ereulei, F.: The late results of cranioplasty. Arch. Neurol., 9:105-110, 1963.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

33. Stula, D.: Cranioplasty. New York, Springer-Verlag, 1984.
34. Tabaddor, K., and LaMorgese, J.: Complication of a large cranial defect. J. Neurosurg., 44:506-508, 1976.
35. Langfitt, T.: Increased intracranial pressure. Clin. Neurosurg., 16:436-471, 1968.
36. Grantham, E. G., and Landis, H. P.: Cranioplasty and the post-traumatic syndrome. J. Neurosurg., 5:19-22, 1948.
37. Brown, R. C.: The repair of skull defects. Med. J. Aust., 11:409-411, 1917.
38. Bassett, C. A. L.: Clinical implications of cell function in bone grafting. Clin. Orthop., 87:49-59, 1972.
39. Häuptli, J., and Segantini, P.: Neue Aufbewahrungsart von Schädelkalottenstücken nach dekompressive Kraniotomie. Helv. Chir. Acta, 47:121-124, 1980.
40. Santoni-Rugiu, P.: Repair of skull defects by outer table osteoperiosteal free grafts. Plast. Reconstr. Surg., 43:157-161, 1969.
41. Abbott, K. H.: Use of frozen cranial bone flaps for autogenous and homologous grafts. J. Neurosurg., 10:380-388, 1953.
42. Bush, L. F.: The use of homologous bone grafts. J. Bone Joint Surg., 29:620-628, 1947.
43. Idelberger, G.: Palavit in der operativen Orthopädie. Verh. Dtsch. Orthop. Ges., 42:354-357, 1955.
44. Idelberger, G.: Knochenkonservierung in Palavit und durch Gefriertrocknung. Verh. Dtsch. Orthop. Ges., 43:69-71, 1956.
45. Kreider, G. N.: Repair of cranial defect by new method. J.A.M.A., 64:1024, 1920.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

46. Eberle, H.: Das schicksal tiefgefrorener autoplastischer Schädelkalotten-reimplatate nach Schädel-Hirn-Trauma. *Helv. Chir. Acta*, 43:713-716, 1976.
47. Stula, D.: Rekonstruktive Eingriffe bei ausgedehnten posttraumatischen Schädeldefekten: Aktuelle Probleme der Otorhinologie. Bern, H. Huber, 1981, pp. 106-111.
48. Jackson, I. T., Pellett, C., and Smith, J. M.: The skull as a bone graft donor site. *Ann. Plast. Surg.*, 11:527-532, 1963.
49. McCarthy, J. G., and Zide, B. M.: The spectrum of calvarial bone grafting: Introduction of the vascularized calvarial bone flap. *Plast. Reconstr. Surg.*, 74:10-18, 1984.
50. Tessier, P.: Autogenous bone grafts taken from the calvarium for facial and cranial application. *Clin. Plast. Surg.*, 9:531, 1982.
51. Zins, J. E., and Whitaker, L. A.: Membranous versus endochondral bone: Implications for craniofacial reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.*, 72:778-785, 1983.
52. Longacre, J. J., and de Stefano, G. A.: Reconstruction of extensive defects of the skull with split rib grafts. *Plast. Reconstr. Surg.*, 19:186-200, 1957.
53. Longacre, J. J., and de Stefano, G. A.: Further observations of the behavior of autogenous split-rib grafts in reconstruction of extensive defects. *Plast. Reconstr. Surg.*, 20:281-296, 1957.
54. Nickell, W. B., Jurkiewicz, M. J., and Salyer, K. E.: Repair of skull defects with autogenous bone. *Ann. Surg.*, 105:431-433, 1972.
55. Körlof, B., Nylén, B., and Rietz, K.: Bone grafting of skull defects. *Plast. Reconstr. Surg.*, 52:378-382, 1973.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

56. Kiehn, C. L., and Grino, A.: Iliac bone grafts replacing tantalum plates for gunshot wounds of the skull. *Am. J. Surg.*, 75:395-400, 1953.
57. McClintock, H. G., and Dingman, R. O.: The repair of cranial defects with iliac bone. *Surgery*, 30:955-963, 1951.
58. Schöbauer, L., and Winkler, E.: Rekonstruktion von Knochendefekten des Schädels mit Beckenknochen. *Zentralbl. Chir.*, 16:672-675, 1954.
59. Taylor, I. G.: The current status of free vascularized bone grafts. *Clin. Plast. Surg.*, 10:185-209, 1983.
60. Robertson, R. C. L.: Repair of cranial defects with tantalum. *J. Neurosurg.*, 1:227-236, 1944.
61. Woodhall, B., and Spurling, R. G.: Tantalum cranioplasty for war wounds of the skull. *Ann. Surg.*, 121:649-671, 1945.
62. Scott, M., Wycis, H. J., and Murtagh, F.: Long-term evaluation of stainless steel cranioplasty. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 115:453-461, 1962.
63. Bates, J. I., and Reiners, C. R.: The repair of cranial defects with zirconium. *J. Neurosurg.*, 5:340-348, 1948.
64. Black, S. P. W., Kam, C. C. M., and Sights, W. P., Jr.: Aluminum cranioplasty. *J. Neurosurg.*, 29:562-564, 1968.
65. Simpson, D.: Titanium in cranioplasty. *J. Neurosurg.*, 22:292-293, 1965.
66. Lake, P. A., Morin, M. A., and Pitts, F. W.: Radiolucent prosthesis of mesh reinforced acrylic: Technical note. *J. Neurosurg.*, 32:597-602, 1970.
67. Gurdjian, E. S., Webster, J. E., and Brown, J. C.: Impression technique for reconstruction of large skull defects. *Surgery*, 14:876-881, 1943.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

68. Elkins, C. W., and Cameron, J. E.: Cranioplasty with acrylic plates. J. Neurosurg., 3:199-205, 1946.
69. Rietz, K.: The one-stage method of cranioplasty with acrylic plastic. J. Neurosurg., 15:176-182, 1958.
70. Galicich, J. H., and Hovind, K. H.: Stainless steel mesh-acrylic cranioplasty. J. Neurosurg., 27:376-378, 1967.
71. Morrison T.K. Laboratorio clínico y pruebas de diagnóstico. Primera Edición. Manual Moderno, 1998.
72. Robbins. Pathologic basis of disease. 6TH Edition. Saunders, 1999.

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES:

- Dr. Rogelio Revuelta Gutiérrez, INNNMVS
- Dra. Esther Jiménez Marcial, INNNMVS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN