



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



**“INDUCCION DE REGENERACION Y REMODELACION OSEA  
CRANEAL EN INDIVIDUOS EN CRECIMIENTO”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN**

**CIRUGIA PLASTICA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. ANA LUISA SESMAN BERNAL**

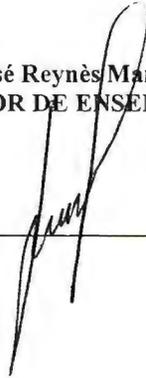
**TUTOR: DR. JOSE ANTONIO LEON PEREZ**



**HOJA DE APROBACIÓN**

**“INDUCCION DE REGENERACION Y REMODELACION OSEA CRANEAL EN  
INDIVIDUOS EN CRECIMIENTO”**

**Dr. José Reynès Manzur  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



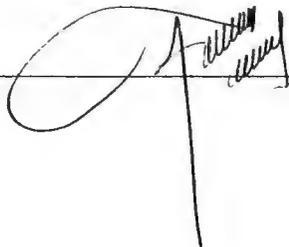
---

**Dra. Mirella Vázquez Rivera  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE  
PREGRADO Y POSGRADO**



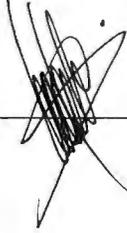
---

**Dr. José Antonio León Pérez  
PROFESOR TITULAR DEL  
CURSO**



---

**Dr. Gerardo Fernández Sobrino**  
**JEFE DE SERVICIO DE**  
**CIRUGÍA PLÁSTICA**



---

**Dra. Ana Luisa Sesman Bernal**  
**AUTOR DEL TRABAJO**



---

**Dr. José E. González Zamora**  
**ASESOR METODOLÓGICO**



---

**Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez**  
**ASESOR METODOLÓGICO**



---

## INDICE



TITULO.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	2
RESUMEN.....	3
SUMMARY.....	5
INTRODUCCION.....	7
MATERIAL Y METODO.....	13
VARIABLES DEL ESTUDIO .....	15
DISCUSION DE RESULTADOS.....	17
CONCLUSIONES.....	37
IMPLICACIONES PARA LA PRACTICA CLINICA E INVESTIGACION.....	43
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	44
ANEXO.....	47

## AGRADECIMIENTOS

### A MIS PAPAS, MIS SOBRINOS Y MIS HERMANAS

Que como siempre, han estado ahí junto a mí, en las buenas y en las malas, apoyándome y sintiéndose orgullosos como su hija, su tía, y su hermana.

### A MI ESPOSO.

Que es mi aliento para seguir adelante cada día, que no me deja caer nunca aún en los momentos más difíciles y que no hubiera podido lograr este anhelo sin su apoyo.

### AL DR. JOSE ANTONIO LEON

Porque es un ejemplo a seguir como Ser Humano, como Maestro, como Cirujano Plástico y porque este curso que apenas comienza y que representa un parte aguas para nuestra especialidad ha sido gracias a su esfuerzo y trabajo día a día

### AL DR. JOSE GONZALEZ ZAMORA.

Por su apoyo en la asesoría metodológica de este trabajo y que siempre tuvo un minuto para mí, acompañado de una sonrisa aun en sus momentos más ocupados.

### AL DR. CARLOS JIMÉNEZ.

A quien le agradezco infinitamente su atención personalizada hasta en el más mínimo detalle de este trabajo, y en todos y cada uno de ellos en sus cientos de alumnos.

### A LA DRA. ROSAURA ROSAS.

Por que sin ella no hubiéramos podido lograr el reconocimiento Universitario para este Curso, que representa tanto para nuestra especialidad.

Y A TODO EL PERSONAL DEL HOSPITAL QUE HAN HECHO FELIZ MI ESTANCIA EN EL INP.

## **“INDUCCION DE REGENERACION Y REMODELACION OSEA CRANEAL EN INDIVIDUOS EN CRECIMIENTO”**

**\* Sesman Bernal Ana Luisa, \*\* León Pérez José Antonio, \*\*\*González Zamora José, \*\*\*\* Jiménez Gutiérrez Carlos.**

- \* Médico Residente de Cirugía plástica pediátrica. Instituto nacional de Pediatría
- \*\* Jefe de Subdirección de Cirugía y Profesor Titular del Curso de Cirugía Plástica Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría
- \*\*\* Coordinador de Quirófano, Instituto Nacional de Pediatría
- \*\*\*\* Doctor en Salud Pública, Instituto Nacional de Pediatría

### **RESUMEN.**

Existe un continuo interés en el desarrollo de materiales sustitutos de injertos óseos para la reparación de defectos craneales de espesor total, especialmente para corrección de defectos congénitos y postrauma, en los cuales la principal limitante del injerto autólogo radica en la cobertura del laminado.

Existen una gran cantidad de materiales sustitutos referidos en la literatura, sin embargo, la posibilidad de su uso en individuos en crecimiento, a los que nos enfrentamos en el Instituto Nacional de Pediatría continuamente, ha sido poco referido. Los injertos óseos son necesarios para proporcionar soporte, rellenar y favorecer la reparación biológica de los defectos esqueléticos. A pesar de que el hueso autólogo constituye el “estándar de oro”, su utilización presenta considerables limitaciones que incluyen morbilidad del sitio donador, inadecuada cantidad y dificultad para moldear ciertos defectos. Dichas limitaciones, originaron el interés por el desarrollo de injertos óseos alternativos.

Los aloinjertos pueden ser de hueso cortical, esponjoso o bien, una combinación de ambos. A pesar de que constituyen sustitutos importantes, también existen diversos problemas asociados con su uso tales como el riesgo de transmisión de enfermedades, inmunogenicidad con la pérdida concomitante de sus propiedades biológicas y mecánicas, costo elevado, así como disponibilidad limitada por motivos financieros o religiosos. En consecuencia, se realizan importantes esfuerzos con objeto de desarrollar materiales sustitutos idóneos, por lo que revisamos la literatura extensamente, en búsqueda de lo más actual sobre estos materiales, pero sobre todo establecer líneas de investigación en materiales sustitutos de injerto óseo en individuos en crecimiento.

Barbos<sup>8</sup> publicó en 1988 y fue uno de los primeros estudios en mencionar el comportamiento del tejido óseo que se forma de novo en un implante colocado para intentar llenar un defecto para cirugía craneofacial con Eppley<sup>10,13</sup> y el papel de la duramadre para la osteoinducción Yu<sup>23</sup> si se trata de la sutura escamosa o para la condrogénesis si se trata de la sutural y finalmente Concannon<sup>26</sup> en ese mismo año habla de la inducción ósea usando hueso desmineralizado. Ya para el año 2000 se habla del uso de proteína morfogenética para la regeneración ósea en humanos Groeneveld<sup>12</sup>

y Lorenz<sup>21</sup> habla del impacto de la Ingeniería Tisular y Medicina Biomolecular en el siglo XXI y principalmente en Cirugía Plástica. En el año 2001 Okii<sup>1</sup> es de los primeros en mencionar los cambios histológicos en la reconstrucción craneal con hidroxiapatita, uno de los biomateriales más importantes para la reconstrucción craneofacial que hasta hoy ha sido objeto de múltiples estudios, en el 2002 continúan las publicaciones sobre el tema e interesadamente Carvalho<sup>2</sup> en Brasil habla del tratamiento no farmacológico de la estimulación de osteogénesis y Tuan<sup>6</sup> continúa con el estudio de la ingeniería tisular pero en este caso en células adultas, también Robert<sup>22</sup> estudió la seguridad y eficacia de la hidroxiapatita en el mismo año, pero la mayor información sobre el tema de regeneración y remodelación ósea se han publicado desde el 2003.

Taub<sup>11</sup> es uno de los primeros en mencionar la función de los implantes aloplásticos prefabricados y la evolución de los mismos para la reconstrucción craneofacial, pero la ingeniería genética va más allá en este año y Gurevitch<sup>19</sup> en su publicación habla del estudio del micro ambiente hematopoyético en una combinación que hace de hueso desmineralizado y células de médula ósea para reconstrucción de hueso y cartílago, en este mismo año Hobart<sup>24</sup> inicia lo que hasta entonces no se había estudiado ¿como afecta todo lo usamos para la reconstrucción craneal en animales en desarrollo? y lo hace buscando con un biomaterial ampliamente usado, la hidroxiapatita y continúa Gosain<sup>27</sup> en el mismo lapso explicando como contribuye la dura, el pericráneo y el tejido circundante en la osteogénesis de un defecto craneal; hacia el 2004 Aslan<sup>4</sup> en Turquía va más allá estudiando lo que llama regeneración ósea guiada en defectos óseos, en ese mismo lapso Hernández en México usa la regeneración ósea guiada simultáneamente a la colocación de implantes dentales, y es Soto<sup>15</sup> quien nos recuerda que aun en el 2004 los autoinjertos óseos son la mejor alternativa a pesar de todos los adelantos e ingeniería tisular para la reconstrucción craneofacial.

Vargel<sup>31</sup> inicia un protocolo con injerto óseo deshidratado soluble para reconstrucción craneofacial; en 2005 Sclafani<sup>9</sup> compara el comportamiento de los injertos sintéticos y los alo injertos para la reconstrucción craneal, y es en este año también cuando Springer<sup>17</sup> compara injertos óseos contra proteína morfogenética-7 para la regeneración ósea de un defecto de tamaño crítico en un modelo en desarrollo, Algenstaedt<sup>18</sup> retoma la función micro vascular y los cambios secuenciales de la formación vascular en la regeneración ósea, un dato que es sumamente fundamental para la osteoinducción; finalmente Kneser<sup>3</sup> en el 2006 hace un resumen de lo que representa hoy en día la ingeniería genética para diferentes campos de la cirugía hablándonos de los puntos de vista de los cirujanos, especialmente en materia de cirugía reconstructiva craneofacial

**Palabras Clave:** cranial, bone, regeneration, remodeling

## SUMMARY

A continuous interest in the development of material replacements of bony grafts for the repair of defects exists craniales in thickness total, especially for correction of congenital defects and posttraumatic, in which the main constraint of the graft autology situates in the cover of the rolling. They exist a large quantity of substitute materials referred in the literature, nevertheless, the possibility of their use in individuals in growth, to the ones that we face us in the National Institute of Pediatrics continuously, has been little referred. the bony grafts are necessary to provide backup, to fill and to favor the biological repair of the skeletal defects.

In spite of the fact that the autology bone constitutes the "standard of gold", their utilization presents considerable limitations that include morbidity of the place donor, inadequate quantity and difficulty to mold certain defects. Said limitations, they originated the interest by the development of alternative bony grafts. The aloinjertos can be of spongy, cortical bone or well, a combination of both. In spite of the fact that they constitute important replacements, also diverse associated problems with their use exist such as the illnesses broadcast risk, immunogenicity with the concomitant loss of their mechanical and biological properties, high cost, as well as availability limited by financial or religious motives.

Consequently, important efforts with suitable replacements materials to develop purpose are carried out, for which we revise the literature extensively, in search of the up-to-date thing on these materials, but above all to establish lines of investigation in material replacements of bony graft in individuals in growth. Barbos<sup>8</sup> published in 1988 and was one of the first studies in mentioning the behavior of the bony weaving that is formed of novo in an implant placed to try to fill a defect for surgery craniofacial with Eppley<sup>10,13</sup> and the role of the duramater for the osteoinduction Yu<sup>23</sup> if is a matter of the suture scams or for the ontogenesis if is a matter of the suture and finally Concannon<sup>26</sup> in that same one It speaks of the bony induction using bone demineralized. Already for the year 2000 is spoken of the use of protein morphogenetic for the bony regeneration in human Groeneveld<sup>12</sup> and Lorenz<sup>21</sup> speaks of the impact of the Engineering Tissue and Medicine Biomolecular in the 21st century and mainly in Plastic Surgery.

In the year 2001 Okii is of the first in mentioning the histological changes in the reconstruction cranial with hidroxiapatita, one of the biomaterials more important for the reconstruction craniofacial that until today has been object of multiple studies, in the 2002 they continue the publications on the theme and interestingly Carvalho<sup>2</sup> in Brazil speech of the not pharmacological processing of the stimulation of ontogenesis and Tuan<sup>6</sup> continues with the study of engineering tissue but in this case in adult cells, also Robert<sup>22</sup> studied the security and efficacy of the hidroxiapatita in the same year, but the greater information on the theme of regeneration and bony restructuring they have been published since the 2003

Taub<sup>11</sup> is one of the first in mentioning the function of the alloplastic implants prefabricated and the evolution of the same for the reconstruction craniofacial, but the genetic engineering goes beyond in this year and Gurevitch<sup>19</sup> in its publication speech of the study of the microcomputer environment hematopoietic in a combination that does of bone demineralized and cells of bone marrow for reconstruction of bone and cartilage, in this same year Hobart<sup>24</sup> initiates what up till then himself had not been studied ¿as affects all we use him for the reconstruction cranial in animals in development? and he causes he seeking it with a biomaterial extensively used, the hidroxiapatita and he continues Gosain<sup>27</sup> in the same interim explaining as he contributes the hard one, the pericranial and the surrounding weaving in the ontogenesis of a defect cranial; toward the 2004 Aslan<sup>4</sup> in Turkey goes beyond studying what calls bony regeneration guided in bony defects, in that same interim Hernandez in Mexico uses the bony regeneration guided simultaneously to the placement of dental implants, and is Soto<sup>15</sup> quien recalls us that even in the 2004 the graft autology bony are the best alternative in spite of all the advancements and engineering tissue for the reconstruction craniofacial

Vargel<sup>31</sup> have a protocol with bony graft dehydrated soluble for reconstruction craniofacial; in 2005 Sclafani<sup>9</sup> compares the behavior of the synthetic grafts and go it them grafts for the cranial reconstruction, and is in this year also when Springer<sup>17</sup> compara bony grafts against protein morfogenética-7 for the bony regeneration of a defect of critical size in a model in development, Algenstaedt<sup>18</sup> retoma the function microcomputer vascular and the sequential changes of the formation vascular in the bony regeneration, a data that is extremely fundamental for the osteoinduction finally Kneser<sup>3</sup> en the 2006 does a summary of what represents nowadays the genetic engineering for different fields of the surgery speaking us of the points of view of the surgeons, especially in matter of reconstructive surgery craniofacial.

## INTRODUCCION

### ESTUDIOS SOBRE INJERTOS ÓSEOS PARA RECONSTRUCCIÓN CRANEOFACIAL.

La utilización de injertos óseos autólogos para el restablecimiento quirúrgico de la forma y función del cráneo está bien documentada. Su objetivo primordial es proporcionar protección cerebral, restituir contornos estéticos y evitar el colapso intra ventricular. Sin embargo, se refiere que los resultados a largo plazo de reconstrucciones craneales pueden verse comprometidos por la reabsorción de cantidades significativas del injerto óseo, con pérdidas de volumen descritas por diversos autores que oscilan del 20 al 80%. Como factores responsables de dicho proceso se han señalado las características físicas del injerto, su origen embrionario, su citoarquitectura, orientación, presencia de periostio, dimensiones del injerto y características del sitio receptor<sup>15</sup>. En el cráneo el sitio receptor del injerto incluye la duramadre, el periostio y los márgenes del hueso adyacente.

A pesar de que la cicatrización ósea depende de una adecuada irrigación sanguínea, el efecto de un sitio receptor avascular para la integración de un injerto óseo aún no esta completamente dilucidado<sup>16,17</sup>. En modelos experimentales efectuados en conejos, Kusiak et al., reportaron la asociación entre una revascularización rápida de los injertos óseos con una cantidad menor de reabsorción y, por ende, mejor conservación de volumen óseo<sup>18</sup>. En contraste, en los estudios realizados por Chen et al., se señala que una revascularización rápida de la porción esponjosa del injerto se asoció con una reabsorción temprana en comparación con la porción cortical<sup>19,20</sup>.

Por otra parte, Zellin et al., demostraron que al efectuar craneoplastias repetitivas en conejos durante el periodo de crecimiento se ocasiona disminución en la persistencia e incorporación del injerto; sin embargo, no determinaron si dicho hallazgo obedecía al trauma quirúrgico aislado o bien por que se acompaña de una disminución en la vascularidad<sup>21</sup>. El prolapso de tejidos blandos adyacentes y una migración rápida de fibroblastos hacia el defecto óseo han sido descritos como obstáculos para la regeneración ósea. A partir de dicho concepto surgió el procedimiento de la "regeneración ósea dirigida".

Esta regeneración dirigida radica en la utilización de diversas membranas diseñadas para que funcionen como barrera con la finalidad de prevenir que los tejidos blandos adyacentes y los fibroblastos entren en el defecto y así facilitar la proliferación de células productoras de hueso<sup>22</sup>. En relación con lo anterior, Gosain et al., realizaron un estudio experimental en 32 conejos con objeto de definir los posibles factores que pueden afectar la regeneración de los defectos craneales.

Dichos autores utilizaron membranas de politetrafluoroetileno para favorecer una regeneración ósea dirigida. Las membranas que utilizaron tenían distancias internocales de 8  $\mu$ m. Con dicha distancia se pretendía un aislamiento tanto de tejido blando como de macromoléculas hacia el sitio receptor. Incluyeron en su estudio cuatro grupos de animales para proporcionar un grupo control; un grupo en el que utilizaron doble membrana (aislamiento de pericráneo y duramadre); un grupo de membrana pericraneal

y un grupo con membrana dural. Mediante diversos análisis histométricos y análisis de densidades óseas evidenciaron que la duramadre resultó ser más Osteogénica tanto en animales inmaduros como en animales adultos. A partir de su estudio, dichos autores concluyeron también que el contacto del pericráneo en animales maduros favoreció la osteogénesis periférica.

Así, la formación ósea dentro del defecto en animales maduros se optimizó manteniendo el contacto del injerto tanto con el pericráneo como con la duramadre. En contraste, en animales inmaduros se encontró mayor osteogénesis cuando se bloqueó el contacto con el pericráneo, reflejando el importante potencial osteogénico de la duramadre<sup>23</sup>.

Numerosos reportes indican que la duramadre es responsable de la coordinación para una cicatrización craneal ósea exitosa. Berezowsky, fue el primero en comunicar que la presencia de duramadre en conejos resulta esencial para la reosificación de los defectos craneales. Estudios *in Vitro* de células de duramadre han establecido que la biología de células derivadas de animales jóvenes es muy diferente a la de los animales maduros.

Está demostrado que las células de roedores jóvenes tienen una importante proliferación, actividad de fosfatasa alcalina y producen cantidades significativas de mRNA para osteocalcina en comparación con células de animales adultos. Dichos hallazgos junto con las observaciones clínicas de que en los animales jóvenes se forman islotes de hueso separados de los márgenes del defecto sugieren que la duramadre de animales en crecimiento puede contener células progenitoras con capacidad de diferenciación ósea<sup>24</sup>.

Por otra parte, se sabe que el periostio de huesos largos desempeña un papel importante en la cicatrización de fracturas; sin embargo, el periostio del cráneo parece que no interviene de manera significativa en la cicatrización de defectos craneales, independientemente de la edad del animal<sup>25,26</sup>. Estudios recientes continúan confirmando la importancia de la duramadre en la regulación del hueso craneal.

Roth et al., demostraron un incremento en los niveles de Factores Transformadores de Crecimiento y de Factores de Crecimiento similares a Insulina en suturas craneales que se encuentran en proceso de fusión en comparación de suturas que se encuentran inactivas. Estos mismos autores reportaron que cuando se coloca una cubierta de silicón entre la duramadre y la sutura, disminuye considerablemente la velocidad de fusión<sup>27</sup>.

En un intento por dilucidar los mecanismos responsables de la reparación ósea en animales inmaduros, Greenwald comparó la expresión genética entre la duramadre parietal de roedores inmaduros y de roedores adultos demostrando una desregulación de factores de crecimiento osteogénico (Factor Transformador del Crecimiento y Factor de Crecimiento de Fibroblastos), así como de moléculas de matriz ósea extracelular (osteocalcina y colágena tipo I) en animales inmaduros. El interés por obtener una óptima reconstrucción tanto funcional como estética del cráneo ha conducido a la utilización de diversos materiales aloplásticos que incluyen el Silicón, la Hidroxiapatita, el Titanio, y el Metilmecrilato<sup>28,29</sup>.

En cuanto a los sustitutos de injertos óseos, destacan los trabajos realizados por Hobar et al., mediante la utilización de Hidroxiapatita que ha ganado aceptación como un sustituto óseo versátil en reconstrucciones craneofaciales. Cuando la Hidroxiapatita se mezcla con sangre o Colágena fibrilar, sus gránulos se tornan fácilmente moldeables para poder corregir deformidades. Hobar et al., diseñaron un modelo experimental en animales inmaduros estudiando cuatro grupos y no encontraron evidencia de inflamación a nivel de la duramadre, ni migración de los gránulos.

Adicionalmente, mediante cefalometrías periódicas demostraron que no existe restricción o retardo en el crecimiento craneal cuando los animales inmaduros alcanzan su madurez después de 3.5 meses de haber colocado el injerto. En dicho estudio, los autores reportaron evidencia de crecimiento fibrovascular con la subsecuente osteoconducción y osteointegración. Sin embargo, es difícil extrapolar sus resultados al ser humano debido a la diferente velocidad de crecimiento en el perímetro craneal. El Polietileno Poroso (Porex) representa un material biocompatible compuesto de microesferas de polietileno de alta densidad que forman una malla de poros interconectados de 150  $\mu\text{m}$  de diámetro. Su carácter poroso permite un rápido crecimiento fibrovascular y de tejido blando con la eventual incorporación de hueso.

Se ha utilizado como material de referencia en numerosos estudios sobre pruebas de biocompatibilidad <sup>31</sup>. El Metilmetacrilato se utiliza en combinación con titanio. Su uso se asocia con diversas complicaciones que incluyen daño tisular local causado por liberación de calor durante la reacción exotérmica, liberación de un monómero tóxico asociado con reacciones locales o sistémicas y una frecuencia prohibitivamente elevada de infecciones cuando se utiliza en lugares adyacentes a los senos paranasales <sup>32</sup>. El titanio es un material inerte, no tóxico, no antigénico, no carcinogénico y fácilmente moldeable. Su biocompatibilidad se refleja por el bajo riesgo de infecciones. Sin embargo, el titanio produce artefactos de imagen en estudios de TAC y MRI <sup>33</sup>.

Una alternativa promisoriosa de los materiales utilizados para la reconstrucción de defectos craneales es la Matriz Ósea Desmineralizada Alogénica (DBM) <sup>34</sup>. Después de implantar la DBM en el defecto óseo, las células mesenquimatosas potenciales del sitio receptor comienzan a proliferar y transformarse en cartilago. Posteriormente se forma hueso nuevo cuando la matriz cartilaginosa sufre osificación y reemplazo por tejido osteoide. Dicho proceso se verifica por osificación endocondral y está demostrado que la invasión de vasos sanguíneos es un suceso fundamental para la formación endocondral.

Diferentes clases de factores desempeñan importantes funciones en la regulación espacio temporal del proceso secuencial de la diferenciación de cartilago y la formación de hueso, particularmente en relación con los eventos angiogénicos. El Factor de Crecimiento de Fibroblastos, el Factor Transformador de Crecimiento y el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular, se expresan en el cartilago y han sido identificados como importantes agentes angiogénicos. Asimismo, la Condromodulina I, una glicoproteína de 25 KDa aislada por vez primera de la epífisis de bovinos, es motivo de estudio ya que promueve la actividad de condrocitos, estimula la síntesis de proteoglicanos y la formación de colonias de condrocitos <sup>35</sup>. Gendler introdujo la DBM perforada en 1984 y reportó que cada sitio de perforación se convierte en un centro de neoformación.

La DBM ha sido distribuida para su uso comercial a partir de 1987, sin embargo, aún son relativamente pocos los estudios que evalúan la velocidad y patrón de neoformación después de ser implantada <sup>36</sup>. En el año 2002, Chen et al., evaluaron la eficacia de la DBM con pasta de hueso autólogo en la reconstrucción de defectos craneales de espesor total en 10 pacientes, encontrando que constituye un material biocompatible con un importante potencial osteoinductivo. Estos autores encontraron múltiples áreas de neoformación ósea y un completo llenado del defecto craneal a los dos años de haber implantado la DBM <sup>19,20</sup>. Lorenz et al., en el año de 2003 publicaron su experiencia con la utilización exitosa de la Dermis Humana Acelular en la reconstrucción de defectos de la base de cráneo. Este material proporciona un andamio para el crecimiento de fibroblastos y neovascularización, tal como lo reportó Eppley en el año de 2001

## **INJERTOS ÓSEOS Y SUSTITUTOS.**

Los injertos óseos son necesarios para proporcionar soporte, rellenar y favorecer la reparación biológica de los defectos esqueléticos. A pesar de que el hueso autólogo constituye el “estándar de oro”, su utilización presenta considerables limitaciones que incluyen morbilidad del sitio donador, inadecuada cantidad y dificultad para moldear ciertos defectos. Dichas limitaciones, originaron el interés por el desarrollo de injertos óseos alternativos. Los aloinjertos pueden ser de hueso cortical, esponjoso o bien, una combinación de ambos. A pesar de que constituyen sustitutos importantes, también existen diversos problemas asociados con su uso tales como el riesgo de transmisión de enfermedades, inmunogenicidad con la pérdida concomitante de sus propiedades biológicas y mecánicas, costo elevado, así como disponibilidad limitada por motivos financieros o religiosos. En consecuencia, se realizan importantes esfuerzos con objeto de desarrollar materiales sustitutos idóneos <sup>1</sup>.

Es posible clasificar a los injertos óseos y sus sustitutos de acuerdo con sus propiedades de osteoconducción, osteoinducción y osteogénesis.

## **MATERIALES OSTEOINDUCTIVOS**

La osteoinducción es un proceso tridimensional que se verifica cuando se implantan ciertos materiales porosos en el hueso o adyacente al mismo. La porosidad del material por sí sola, no es suficiente para favorecer el crecimiento del hueso. El pre-requisito esencial es que exista porosidad con interconectividad, es decir, que los poros se encuentren conectados entre sí. Lo anterior se basa en las interconexiones tridimensionales existentes entre las lagunas óseas y que proporcionan la comunicación intercelular.

En términos generales, diversas investigaciones señalan que el tamaño necesario de los poros para que se favorezca el crecimiento óseo en los implantes oscila entre 100 a 500  $\mu\text{m}$ , y las interconexiones idealmente deben ser mayores de 100  $\mu\text{m}$  <sup>1,2</sup>.

Sulfato de Calcio. Su uso externo data del siglo XVII. El primer reporte de una aplicación “interna” para el relleno de defectos óseos data de 1892 por Dressman. La utilización del Sulfato de Calcio para rellenar defectos óseos y especialmente mezclado con antibióticos cuando los defectos presentan datos de infección está bien documentada en la literatura.

Una de sus principales ventajas radica en que constituye un material bioabsorbible. Este compuesto resulta extremadamente efectivo para el tratamiento de las infecciones óseas agudas que se acompañan de alguna pérdida ósea, ya que además de evitar el espacio muerto, durante su reabsorción se crea un ambiente tisular con pH ácido lo que interfiere con la proliferación de microorganismos <sup>1,3</sup>Fosfato de Calcio .Sus formas más utilizadas son la Hidroxiapatita y el Fosfato Tricálcico.

Hidroxiapatita. Chiroff et al., fueron los primeros en señalar que los corales fabricados por el esqueleto de invertebrados marinos poseen una estructura similar tanto al hueso cortical como al hueso esponjoso con porosidades interconectadas <sup>4</sup>.Existen dos formas para manufacturar los implantes de coral.

Una consiste en utilizar directamente el coral en forma de carbonato de calcio. Este tipo de material se denomina coral natural y su nombre comercial es Biocoral. La otra forma consiste en someter el coral natural a un proceso denominado “Replamineform”, por medio del cual se convierte el carbonato de calcio en Hidroxiapatita <sup>5-7</sup>. A pesar de que se conocen cientos de géneros de coral, los únicos que satisfacen los requisitos de las dimensiones de porosidad e interconectividad son el género *Porites* y el género *Goniopora*. El exoesqueleto del género *Porites* es similar al hueso cortical y el exoesqueleto del género *Goniopora* posee una estructura similar al hueso esponjoso. En diciembre de 2001, se inició la comercialización de una Hidroxiapatita combinada con material sintético. Consiste en fosfato de calcio poroso recubierto con un material biomimético. Este material representó la primera generación de productos de ingeniería tisular <sup>5-7</sup>.

Fosfato Tricálcico. El Fosfato Tricálcico es un material bioabsorbible y biocompatible, aunque su porosidad no es adecuada y por lo tanto ha caído en desuso <sup>1</sup>.

Colágena. La Colágena tipo I representa la proteína más abundante de la matriz extracelular del hueso. Además de poseer una estructura que es conductiva, promueve el depósito de mineral y se une a proteínas no colágenas de la matriz. Por si sola, constituye un material deficiente para utilizarse como injerto óseo; sin embargo, cuando se une con Proteínas Óseas Morfogenéticas o Hidroxiapatita, promueve de manera significativa la incorporación de los injertos. Uno de los compuestos más utilizados consiste en Colágena fibrilar altamente purificada (Collagraft) que se obtiene a partir de la dermis bovina. A estos materiales también puede adicionársele aspirado de médula ósea para proporcionar una capacidad osteogénica y osteoinductiva, así como también hueso autólogo <sup>8</sup>.

Sustratos No Biológicos. Existe considerable interés para el desarrollo de matrices osteoinductivas utilizando materiales no biológicos. Las ventajas de los materiales no biológicos incluyen la posibilidad de controlar todos los aspectos de la matriz, evitar la reacción inmunológica y tienen una excelente biocompatibilidad.

Los Polímeros de Ácidos Poliláctico y Poliglicólico son ampliamente utilizados en la fabricación de material de sutura y en diversos implantes para la fijación de fracturas. El “Immix” es un injerto óseo sintético de Ácido Poliláctico y Poliglicólico diseñado para que su reabsorción se verifique en 12 a 20 semanas de manera posterior a la fecha en que fue implantado.

También se han utilizado una variedad de metales porosos como el cromo-cobalto, el titanio y el tántalo <sup>9</sup>.

### **AGENTES OSTEOINDUCTIVOS.**

Los agentes osteoinductivos son injertos óseos, generalmente proteínas que inducen la diferenciación o proliferación de células madre. Han sido identificados diversos agentes osteoinductivos, entre estos compuestos se encuentra el Factor Transformador de Crecimiento (TGF), las Proteínas Óseas Morfogenéticas (BMP's), el Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF's), los Factores de Crecimiento similares a la Insulina (IGF's) y los Factores de Crecimiento derivados de Plaquetas (PDGF's) <sup>10,11</sup>.

Matriz Ósea Desmineralizada (DBM). A partir de los estudios iniciales realizados por Urist, quedó establecida la capacidad osteoinductiva de la DBM. La DBM se produce mediante la extracción ácida de hueso cortical humano y los componentes que se obtienen de dicho tratamiento incluyen proteínas no colágenas, factores de crecimiento osteoinductivos (siendo el principal las Proteínas Óseas Morfogenéticas) y también Colágena tipo I. En relación con los injertos óseos, la DBM no proporciona fuerza estructural. Puede combinarse con aloinjertos, autoinjertos o bien, con Aspirado de Médula Ósea o Hidroxiapatita. La DBM que se obtiene a partir de hueso alogénico tiene un índice osteoinductivo variable <sup>1,11,12</sup>.

Proteínas Óseas Morfogenéticas. Las Proteínas Óseas Morfogenéticas son glicoproteínas no colágenas de bajo peso molecular. La DBM es una mezcla de Proteínas Óseas Morfogenéticas y Proteínas no inductivas inmunogénicas. La forma purificada de las Proteínas Óseas Morfogenéticas es no inmunogénica y no especie específica <sup>13</sup>.

Aspirado de Médula Ósea. Su principal ventaja es que puede realizarse de manera percutánea y casi con nula morbilidad para el paciente. Aproximadamente una de cada 100,000 células del aspirado corresponde a una célula madre <sup>14</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODO

### TIPO DE ESTUDIO:

Revisión de cuali-cuantitativa la literatura.

Se siguió la estructura y la metodología de una revisión sistemática Cochrane. Aunque no se puede denominar en estricto sentido Revisión Sistemática porque la metodología no fue aplicada por su exhaustividad y costo, es importante señalar que tampoco es una revisión narrativa, la cual carece de todo tipo de metodología. De acuerdo a algunos teóricos de la Colaboración Cochrane, se trata de un estudio híbrido que oscila entre la revisión narrativa y la sistemática.

### Selección de Evaluadores

Los profesores participantes, en su calidad de tutores y asesores, fungieron como evaluadores de los artículos científicos obtenidos. No se utilizó ninguna lista de evaluación de calidad de la metodología de los estudios, sino que por consenso se definieron las características metodológicas a través de las cuales, en un primer momento se decidiría si se incluye el artículo al estudio, y en segundo momento, se resumirían.

### Estrategias de búsqueda:

Inicialmente se realizó una búsqueda cuantitativa de la literatura indexada en los metabuscadores electrónicos: MedLine (Nacional Library Of. Medicine USA), EMBASE (Elsevier), COCHRANE LIBRARY (Colaboración Cochrane), ARTEMISA 13 (CONACIT México) y LILACS (BIREME Brasil).

### Palabras claves utilizadas según base de datos:

Base de Datos	Palabras Clave
MedLine	Término MeSh "CRANIAL BONE REGENERATION Y CRANIAL BONE REMODELATION" sin límite de edad.
EMBASE	Término MALIMET "CRANIAL BONE REGENERATION Y CRANIAL BONE REMODELATION" sin límite de edad.
COCHRANE LIBRARY	Descriptor de palabras "CRANIAL BONE REGENERATION Y CRANIAL BONE REMODELATION"
ARTEMISA 13	Descriptor de texto: "CRANIAL BONE REGENERATION Y CRANIAL BONE REMODELATION"
LILACS	Descriptor de texto: "CRANIAL BONE REGENERATION Y CRANIAL BONE REMODELATION"

Con los límites anteriores obtuvimos un total de 108 publicaciones de las cuales pudimos obtener 67 para revisarlas ya que no fue posible tener accesos a las mismas por diversas causas como revistas no existentes en nuestro país, por no contar con el acceso a la suscripción de otras, etc, luego del análisis de estos, fueron 48 publicaciones las que abordaban el tema específicamente, como regeneración y remodelación ósea craneal y al realizar el desglose minucioso de los datos que a continuación se presentan los autores del presente artículo coincidimos en que únicamente 35 bibliografías se apegaban a la inducción de regeneración y remodelación ósea craneal en individuos que en alguna fase del estudio estaban en crecimiento.

Se eliminaron aquellos artículos que no fue posible tener los extensos, y aquellos que se contó solo con el resumen estructurado, se incluyeron solo en la descripción final.

Los trabajos en extenso, fueron analizados en conjunto por los investigadores (JALP, JFGZ, CJG y ALSB) y fueron vaciados en un formato de recolección de acuerdo al nivel de evidencia según la escala del Center for Evidence-Based Medicine, Oxford.

Una vez incluidos los artículos, se analizaron los resúmenes encontrados en forma pareada y manual, por los investigadores responsables (JAL P, JFGZ y CJR) en conjunto con la responsable de tesis.

Se rechazaron cartas al editor.

Iniciamos una búsqueda de literatura sobre el tema REGENERACION Y/O REMODELACION OSEA CRANEAL los límites de este estudio fueron los últimos 20 años en publicación sobre el mismo y las siguientes características:

- 1.- Individuos en crecimiento.
- 2.- Regeneración ósea
- 3.- Remodelación ósea
- 4.- Todos los grupos de edad ya que al agregar la limitante grupo de edad en menores de 18 años no obtuvimos resultados
- 5.- Todos los países
- 6.- Bibliografía publicada en los idiomas español e inglés (Por encontrarse la mayoría de las publicaciones editadas en este último)
- 7.- Todos los tipos de estudios desde reporte de casos hasta experimentales
- 8.- Publicaciones de estudios en humanos y animales
- 9.- Cualquier revista científica

## VARIABLES DE ESTUDIO

“En este trabajo no se utilizó alguna lista de evaluación de calidad, los autores por consenso y basados en el conocimiento y la experiencia clínica se definió hacer el análisis y la síntesis de la literatura mediante las siguientes variables del estudio”

1. Autores
2. Año de publicación / Realización
3. Diseño del estudio
4. Características población
5. Tamaño muestra
6. Instrumento de medición
7. Intervención
8. Variables independientes / dependientes/ confusoras
9. Pruebas estadísticas (multivariados)
10. Resultados
11. Conclusiones
12. Nivel de gradiente científico
13. Limitaciones del Estudio
14. Direcciones futuras de investigación
15. Uso de una placa de ac.polilactico y glicolico
16. Tratamiento no farmacológico para promover la osteogénesis
17. Regeneración tisular de hueso
18. Regeneración ósea guiada por TUTOPLAST (Pericardio de bovino) Placa absorbible
19. Cambio durante la permanencia de la placa de hidroxiapatita en reconstrucción de cráneo
20. Células multipotenciales mesenquimatosas e ingeniería tisular
21. Membrana de Teflón no absorbible
22. Resorción y formación de tejido óseo alrededor de una prótesis de medpore
23. Modulación de la respuesta de heridas
24. Placa reabsorbible (Lactosorb)
25. Implantes aloplásticos prefabricados
26. Proteína morfogenética Placas de ácido Poliglicólico y ácido poliláctico
27. Biomateriales
28. Injertos Óseos
29. Regeneración Tisular
30. Proteína Morfogenética 7
31. Angiogénesis
32. Reconstrucción de cartílago y hueso
33. Regeneración ósea
34. Medicina Biomolecular e Ingeniería Tisular
35. Diferentes clases de hidroxiapatita
36. Osteinducción de la duramadre por regiones
37. Efectos de la hidroxiapatita en el crecimiento craneofacial inmaduro
38. Cultivo de osteoblastos
39. Hueso desmineralizado
40. Osteogénesis de defectos craneales
41. Cianoacrilato
42. Duramadre
43. Ingeniería Tisular

44. Aloinjerto deshidratado
45. Defecto en la calota de conejo de 8mm<sup>2</sup>
46. Defecto en la tibia derecha de conejo de 3 mm<sup>2</sup>
47. Cerámica de hidroxiapatita en cráneo humano
48. Formación hueso Nuevo en cráneo humano
49. Placa de medpore colocada en defectos óseos.
50. Concentrado plaquetario
51. Cirugía craneofacial en 1883 niños
52. Defectos de cráneo por cáncer y trauma en 3 pacientes adultos
53. Regeneración ósea
54. Deformidades en cráneo en 85 pacientes con placas absorbibles
55. Regeneración tisular guiada
56. Injerto óseo para regeneración ósea en 17 minicerdos
57. Función microvascular
58. Hueso desmineralizado y células de la medula ósea
59. Substrato mineral en hueso
60. Osteogénesis de la duramadre escamosa y condrogénesis y Osteogénesis de la duramadre sutural
61. Hidroxiapatita
62. Diferenciación de osteoblastos
63. Formación Hueso Nuevo en cráneo de conejos
64. Efectos de histotoxicidad de Cianoacrilato
65. Factor 2 de crecimiento de fibroblastos
66. Células de periostio
67. Mantenimiento de volumen óseo
68. Tejido autólogo, Caprotite, Células de la medula ósea
69. Solución salina, ampicilina sulbactam
70. Cambios histológicos después del uso de la placa y formación de hueso
71. Regeneración ósea guiada
72. Formación de hueso muy cerca de la superficie de medpore
73. Tejidos blandos en cicatrización
74. Evolución de los pacientes con malformaciones craneales con placa reabsorbible y fijada con tornillos
75. Hueso esponjoso o cortical
76. Reabsorción de la placa
77. RTG sola y RTG con sustituto óseo
78. Inducción de hueso en cantidad, calidad y disrupción del desarrollo craneal
79. Reparación ósea
80. Hematopoyesis
81. Angiogénesis
82. Inducción de hueso y cartílago
83. Periostio, hueso parietal y duramadre
84. Células de duramadre inmadura
85. Inducción ósea
86. Dura, Pericráneo y tejidos adyacentes
87. Fijación del esqueleto facial
88. Efectos autocrinos y paracrinos
89. Reparación ósea
90. Malformaciones craneofaciales

## DISCUSION DE LOS RESULTADOS

### AUTOINJERTOS Y ALOINJERTOS OSEOS

El uso clínico de injerto óseo es ampliamente conocido en cirugía craneofacial, pero la dinámica de la integración del injerto de hueso en el esqueleto craneofacial nunca ha sido bien caracterizado. Trabajos previos demostraron que el mantenimiento de volumen de los injertos óseos en la integración y posición es una consecuencia de sus características de la microarquitectura, y su origen embriológico. Nathanson examinó el uso de injerto en modelos de conejo sin embargo sus observaciones estaban limitadas debido a que no estuvieron dirigidos hacia las características de volumen o diferenciación de acuerdo al tipo de injerto, Whitaker en 1989 introdujo el concepto de características biológicas ya que el cuerpo está genéticamente predeterminado con esas características a repetirse constantemente, basándose en forma empírica de que el origen embriológico era el principal determinante de la integración ósea, en el mismo año

La Trenta pudo demostrar el mantenimiento de grandes volúmenes y el peso de injertos basándose en la fijación rígida para la supervivencia de los injertos, finalmente los injertos usados eran compuestos (cortical y esponjoso). Ozaki y Buchmann examinaron el mantenimiento del volumen del injerto óseo por separado según si era cortical o esponjoso, los resultados apoyaron la hipótesis de que el patrón de reabsorción del injerto está determinada por las características de microarquitectura, pero podría ser modificada por las diferencias del ambiente local del sitio receptor del injerto. El propósito del estudio de Rosenthal<sup>32</sup> fue investigar cuáles eran las propiedades determinantes del mantenimiento de volumen del injerto óseo colocado en el esqueleto craneofacial, pero puede colocarse en cualquier lugar, la hipótesis fue que el mantenimiento del volumen de un injerto podría ser mejor explicado en base a sus características micro arquitectónicas del injerto (cortical vs. esponjoso) más que su origen embriológico (membranoso vs. endocondral) y que el determinante primario del desarrollo del injerto óseo es la interacción entre las características micro arquitectónicas del injerto y el ambiente mecánico local en el cual el injerto óseo es colocado.

Injertos de hueso cortical y esponjoso fueron colocados de cresta iliaca (origen endocondral) en 25 conejos y hueso cortical fue colocado de la mandíbula (origen membranoso) en cada conejo, 4 orificios por trepanación de 7 mm. de diámetro se hicieron en el cráneo de cada conejo cada defecto fue llenado con hueso cortical endocondral, hueso esponjoso endocondral hueso cortical membranoso o nada como un sitio control en cada espécimen, Se les hizo eutanasia a los animales a las 3, 8 o 16 semanas, Los cráneos fueron sujetos a microtomografía y características histológicas. El análisis micrófotográfico demostró significativo incremento en el volumen del hueso actual desde el día 0 hasta el día de la muerte en todos los animales en todos los tipos de injertos

El hueso cortical demostró significativo incremento en el volumen ocupando el espacio en todos los puntos. a las 16 semanas no había diferencias estadísticamente significativas, para el volumen o el espacio ocupado de acuerdo al tipo de injerto no hubo reabsorción en ningún injerto, al contrario todos los tipos de hueso mostraron aumento de volumen, las células de la esponjosa demostraron la mayor capacidad para incrementar el volumen óseo, todos los tipos de injerto tuvieron in cierto estado de volumen óseo como si estuvieran controlados por algún tipo de regulador local. El regulador es el ambiente mecánico local en el cual el injerto fue colocado. Esto fue corroborado por los hallazgos de que el hueso injertado incorporaba las características de donde fue colocado más que mantener sus características nativas.

La cirugía craneofacial frecuentemente requiere el uso de injertos óseos, por lo tanto los autoinjertos son el procedimiento estándar para injertos óseos, algunas veces no es posible obtener el injerto por los riesgos que esto conlleva. El uso de aloinjertos provee una alternativa razonable a la necesidad de material, el aloinjerto deshidratado soluble es un proceso múltiple por el que se obtiene este, en el cual el hueso de cadáver humano es procesado por baños con cambios osmóticos y esterilización gamma, este proceso elimina los riesgos de transmisión de infecciones, disminuye la antigenicidad sin alterar las propiedades mecánicas del hueso.. Este aloinjerto deshidratado fue usado para la reconstrucción de deformidades craneofaciales en 24 pacientes entre 1988 y 2002 Vargel<sup>31</sup>. La resorción de los aloinjertos y el resultado de la intervención quirúrgica fueron evaluados con placas radiográficas y TAC tridimensional 12 meses después de la cirugía, en 21 pacientes

Las pruebas serológicas para anticuerpos de VIH, hepatitis B y Hepatitis C fueron realizadas. Las biopsias fueron tomadas de donde se tomó el injerto. El seguimiento a largo plazo en este grupo fue de 30 meses (rango de 8 a 60 meses), los resultados de pruebas serológicas fueron negativas en todos los pacientes 71% de los pacientes (15 de 21) no mostraron reabsorción con fusión total o parcial del aloinjerto, un paciente mostró pérdida total del injerto, y los restantes 5 pacientes tuvieron 10 a 25% de reabsorción.

La fijación rígida del aloinjerto, el contacto del aloinjerto con la duramadre y el periostio y la prevención de espacios muertos alrededor del aloinjerto son los factores más importantes para tener resultados satisfactorios, por lo tanto este método puede utilizarse con buenos resultados en casos seleccionados (FIGURA 1)

Concannon<sup>26</sup>En 55 conejos New Zealand 1 cm de longitud en el fémur fue resecado, aproximadamente 20% de la longitud total. El fémur fue reconstruido con una placa mandibular de titanio, cubriéndolo completamente. En 38 animales esta cobertura fue llenada con hueso desmineralizado para inducir que se forme hueso en el defecto. En el grupo 1 (n=23) la placa se dejó en su sitio durante todo el estudio (12 meses), en el grupo 2(n=15)la placa fue retirada a las 8 semanas de colocado el hueso desmineralizado y se siguió también por 12 meses, en el grupo 3 (n=10)no se colocó algo en el defecto, en el grupo 4 (n=7) el defecto fue reparado con injerto autólogo. En todos los animales que recibieron hueso desmineralizado la osteotomía se encontraba completamente reparada con hueso nuevo en 6 a 8 semanas, ninguno del grupo 3 de control formó hueso ( $p<0.001$ ) 86% del grupo control 4 (injerto autólogo) formaron hueso en el sitio de la osteotomía.

Además 90% del grupo control 3 no había hueso a las 8 semanas en comparación con el grupo en el que se colocó el hueso desmineralizado ( $p < 0.001$ ). En el grupo 1 el análisis después de 12 meses demostró que era fácilmente fracturable por lo que se considera que la placa mandibular debe permanecer para soportar el estrés. En contraste en el grupo 2( en la cual la placa fue removida a las 8 semanas) el hueso remodelado e hipertrofiado en respuesta al stress fisiológico del peso del animal al final de los 12 meses fue esencialmente idéntico al fémur normal.

Soto<sup>15</sup>, El empleo de injertos óseos como alternativa de reconstrucción de defectos óseos, ya sean congénitos u ocasionados como traumatismos, secuelas oncológicas e infecciosas, tienen como finalidad restablecer la integridad anatómica y funcional de una estructura alterada. Durante décadas, los investigadores se han dado a la tarea de encontrar en los injertos ciertas características que respondan a cada una de las necesidades de reconstrucción. Este hecho ha llevado a estudiar y comparar algunas características de las estructuras óseas potencialmente donadoras, que incrementen las probabilidades de éxito del tratamiento y disminuyan considerablemente los posibles riesgos del tratamiento durante la toma de injerto. De igual manera se han estudiado diversos materiales implantológicos, sin embargo, estos no poseen la capacidad natural de inducir el proceso de regeneración ósea, haciendo de ellos materiales inertes biocompatibles de relleno que no substituyen las características de los injertos, pero utilizados conjuntamente, si así se requiere, pueden mejorar los resultados.

## IMPLANTES

Barbos<sup>8</sup> Reportó 3 casos en donde mencionó resorción y formación de tejido óseo alrededor de una prótesis de medpore, en defectos óseos femorales de pacientes por diferentes causas. En el implante que estuvo 40 días la superficie de medpore no muestra crecimiento óseo, observando una amplia zona de interfase donde el hueso trabecular está completamente ausente, la porción media e inferior estaba rodeado por hueso cortical y evidencia macroscópica y un gran área de contacto con el hueso, pero no había signos de aposición ósea, tampoco resorción ósea del fémur. En el implante de 11 meses en la superficie del medpore de la prótesis de fémur hay aposición y crecimiento óseo y finalmente el hueso cortical se ve mas osteoporotico que la pieza de 40 días. El implante de 2.5 años se encontraba completamente cubierto en el tercio inferior de la superficie de medpore (FIGURA 2 y 3)

Sherman<sup>28</sup> Las placas y los tornillos proveen una estabilidad convencional para la fijación craneofacial, proporcionando la flexibilidad necesaria y resultados cosméticos aceptables para procedimientos de reconstrucción (FIGURA 4), se ha documentado bien que algunas de las técnicas mas modernas de fijación dan un retraso en el crecimiento del cráneo principalmente en pacientes pediátricos. Los sistemas de microplacas son complicados, requieren experiencia para su aplicación adecuada y tiempo extra en el quirófano, por lo tanto se intenta buscar un nuevo método de fijación, el butil-2 Cianoacrilato es fácilmente aplicable, biocompatible, resistente, bioreabsorbible que provee una alternativa de fijación, el objetivo de este estudio es determinar si la fijación con cianoacrilato de un colgajo óseo en una craneotomía en conejos es un método seguro para fijación en cirugía craneofacial, también investigando la respuesta inflamatoria al tejido adyacente incluyendo la piel cabelluda cráneo y cerebro.

En 33 conejos adultos se elevo un colgajo óseo, el hueso fue fijado en el grupo 1 con cianoacrilato (n=3), en el grupo 2 con microplaca y tornillos(n=14) y otro fue colocado sin fijación en el grupo 3 (n=6).

La cicatriz fue normal y no hubo cianoacrilato residual con inflamación perifolicular, linfocitos y fibrosis dérmica. En el cerebro había 2 de los 13 conejos que demostraron polímetro residual en la superficie del cerebro con una moderada presencia de astrocitosis a las 8 semanas del postoperatorio, no hubo evidencia de meningitis o necrosis cortical asociada con el polímetro, los animales en donde se fijo con placa y tornillo o sin fijar tuvieron reportes histológicamente normales, la posibilidad de efectos tóxicos directos con el cianoacrilato fue estudiado mas en un segundo estudio donde el polímetro fue colocado directamente sobre la superficie del cerebro, y este fue bien tolerado sin evidencia significativa de respuesta inflamatoria o necrosis.

Hueso: el análisis histológico fue realizado por análisis cuantitativo de hueso sano, en el grupo control el hueso se encontraba con pérdida de estroma fibroadiposo entre el periosteo y el hueso, 2 de los 6 animales no mostraron formación de puentes óseos a lo largo de la osteotomía, en los conejos fijados con placa y tornillos, todos los especímenes tuvieron conectividad ósea a lo largo de la osteotomía con actividad oseteoblastica, en los conejos que se hizo la fijación con cianoacrilato había células parecidas a osteoclastos en el defecto óseo, la degradación del polímetro fue directamente adyacente a la isla de actividad ósea similar a la que se encontró en el grupo que se fijo con la placa. El análisis microdensometrico revelo ser equivalente la densidad ósea en el grupo del cianoacrilato y la placa tendiendo a una menor densidad en el último grupo ( $p=0.11$  y  $0.09$  respectivamente)

Taub<sup>11</sup> El paciente 1 se encuentra bien y no ha mostrado complicaciones luego de 2 años de seguimiento; el paciente 2 tuvo un seguimiento de 1.5 años sin complicaciones y murió por enfermedad metastásica; el paciente 3 ha tenido un seguimiento de 3 años sin complicaciones con un adecuado contorno cefálico.

## PLACAS ABSORBIBLES

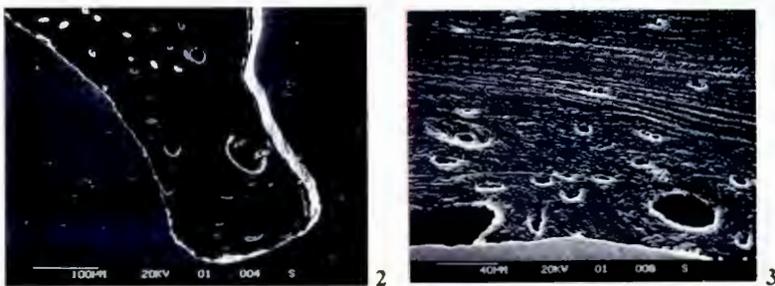
Asland<sup>4</sup> Se dividieron los conejos en forma aleatoria y se estudiaron histológicamente los casos a los 10, 20 y 30 días. En el grupo de 10 días los defectos cubiertos con la membrana esponjosa reabsorbible, la formación ósea se vio en el suelo del defecto no había medula ósea activa; se observo hueso nuevo en la base y a los lados del defecto en el grupo control el delgado hueso estaba compuesto por tejido conectivo y que contenía células con nucleolo y estructuras vasculares, también se observo en algunos casos que el defecto se encontraba lleno de tejido conectivo fibroso.

Día 20 del PO La regeneración ósea guiada se vio en 6 casos y en otros 4 casos hubo evidencia de unión fibrosa, tejido esponjoso se observo en 6 casos uno de ellos con hueso activo y uno de los 10 casos mostró actividad de medula ósea; en el grupo control había 6 casos de tejido osteocondral y en el resto de los casos la fibrosis había progresado, en un caso no había formación de hueso ni actividad celular. Al día 30 en el grupo de la membrana, unión osteocondral se observo en todos los casos 6 de ellos mostraron formación activa de hueso y 4 tenían hueso nuevo maduro



**Figura 1 AUTOINJERTOS**

- A) Injerto costal
- B) Injerto de cresta iliaca
- C) Injerto de Calota



**Figura 2** Crecimiento de hueso endosteal sobre la capa no Biológica

**Figura 3** Nueva formación de hueso entre la interfase Lamelar cortical y la prótesis



**Figura 4** Placas y Tornillos para reconstrucción

En el grupo control la formación osteocondral fue observada en 6 casos y en 4 casos se encontró tejido de unión fibroso, en 6 casos se formó tejido esponjoso y en 1 caso se observó hueso activo nuevo.

Eppley<sup>13</sup> Las infecciones postoperatorias fueron reportadas en 8 pacientes 0.4%, de esos 8 pacientes 5 tuvieron infección en la herida y fue tratada con antibióticos orales hasta la resolución de la infección. En 2 pacientes la infección fue tratada hospitalizándolos y manejo antibiótico IV sin cirugía y un paciente requirió reoperación para drenaje e irrigación seguido de antibiótico IV, Una infección importante se definió como aquella que requirió rehospitalización con antibiótico IV o cirugía que fue de 0.2% (4 pacientes) Todas estas infecciones se detectaron dentro de las 6 semanas posquirúrgicas con una media de tiempo de 16 días, ninguna infección a largo plazo se presentó (meses o años). Resorción y pérdida de hueso ocurrió en el postoperatorio inmediato en 5 pacientes (0.3%) requiriendo reoperación en el postoperatorio inmediato (las 6 semanas).

La mayoría de esos casos (4) estuvo relacionada con un trauma 3 por caída y uno por golpe directo, resultando en ruptura o fractura de una placa. La reacción a cuerpo extraño fue (> 3 meses de la operación inicial) fue en 12 pacientes (0.7%) observándose como un área de escalpe o formación de quiste (se presentaron entre los 4 y 10 meses posop). Todas esas se resolvieron sin necesidad de antibiótico solo uno tuvo que ser resuelto con drenaje percutáneo (0.06%) La reoperación resultó un problema relativo que se requirió en 4 pacientes (0.23%)

Eppley<sup>13</sup> El seguimiento a largo plazo incluyó 24 pacientes de 24 meses de posop. 29 pacientes con 18 meses, 32 pacientes con 12 meses y 23 pacientes con 6 meses de posoperados. No encontramos complicaciones incluyendo infecciones en el sitio del implante, colapso o reabsorción ósea y alteración cerebral. Pero el primer año de posoperados. No hubo evidencia de reabsorción ósea alrededor de la placa al año del postoperatorio comprobada en las Rx, No hubo diferencias en el hueso. En las radiografías seriadas se demostró que el hueso había crecido alrededor de la placa. 4 pacientes requirieron una revisión postoperatoria debido a que se habían movido los tornillos, 2 con escalpe y 1 requirió revisión de la cicatriz por desplazamiento del tornillo y retiro en 1 caso por una nueva craneoplastia por hidrocefalia Se realizó una revisión directa de la placa en 22 casos, con un tiempo adecuado al esperado para la reabsorción de las mismas, en el sitio no se observaron trazos residuales de polímetro, a la exploración visual, todos los sitios estaban completamente libres de osteolisis. (FIGURA 5 y 6)

## **BIOMATERIALES**

Gosain<sup>14</sup> HUESO AUTOLOGO: En una serie de 73 craneoplastias con hueso autólogo sin subsecuente infección los autores citan la seguridad y eficacia del mismo, estos autores notaron que la reabsorción de hueso autólogo puede ser problemático en ciertas situaciones, principalmente en reconstrucción malar, en pacientes con Tricher C. Sin embargo con materiales aloplásticos se encontraron muchas dificultades en las situaciones de reconstrucción debido a la erosión sobre el hueso receptor.

**METILMETACRILATO:** Tiene un gran uso en la reconstrucción traumática, en craneoplastía se ha dicho que hay una reabsorción variable del 25 y 45% pero esto no es verdad ya que en un meta-análisis de 45 estudios de craneoplastías de rutina con MMC mostró una tasa de infección de 5%, además Manson et al realizaron 42 craneoplastías usando metil metacrilato sin un solo caso de infección. Sin embargo los pacientes con reconstrucción de la bóveda craneana, pared orbitaria y nariz tienen un rango de infección de 23%. Todos estos pacientes han mostrado una historia de infección previa, indicando esto una historia de infección en la región como un factor significativo de riesgo para infecciones subsecuentes. El MMC fue usado por unirse fuertemente al hueso, además de ser de bajo costo. El MMC es el material de elección en adultos con tejidos blandos de buena calidad sin antecedente de infección, sin embargo el MMC es una sustancia inerte y fija que no se adapta a los cambios del esqueleto craneofacial, esto es una importante particularidad en casos de esqueletos en crecimiento, y una adicional desventaja de metil-metacrilato es que no hay incorporación al hueso en crecimiento. **HIDROXIAPATITA:** Es un material que permanece un gran tiempo sin reabsorber con mínimo hueso en el centro del material implantado, la experiencia clínica indica que la hidroxiapatita es un excelente biomaterial para la reconstrucción de bóveda craneana y no hay evidencia histológica significativa de incorporación de hueso o reabsorción de este biomaterial en humanos después de un período mayor a 3 años.

**MEDPORE:** Es usado comúnmente para el aumento facial y la restauración de los defectos craneofaciales, la porosidad de este biomaterial permite al hueso y tejido blando incorporarse bien a los defectos, en un estudio comparativo de medpore vs. Silicón para reconstrucción del piso de la órbita en conejos demostraron que los implantes de medpore eran mas fuertes en su adhesión al hueso y tejidos blandos, los implantes de silicón demostraron una cápsula de tejido fibroso sin fijación al esqueleto. El medpore mostró aumento de vascularidad en tejidos blandos en 1 semana y crecimiento óseo en 3 semanas. **HUESO DESMINERALIZADO:** En un estudio de hueso desmineralizado para defectos de cráneo hubo desarrollo de hueso nuevo a las 8 semanas postimplantación, el crecimiento de nuevo hueso fue mayor en el sitio donde el implante se encontraba cerca de la dura formando continuidad con el hueso y el implante, en 4 años de seguimiento de hueso desmineralizado para reconstrucción craneal Salyer et al, fundamentaron la persistencia de hueso desmineralizado no vital en la mayoría de los implantes. Un avance de estos biomateriales está en los poros y en su facilidad de moldeamiento a los defectos, este material no es duro pero intenta servir como una matriz para hueso en crecimiento.

## HIDROXIAPATITA

Hobart<sup>24</sup> realizó un estudio de los efectos de los gránulos de hidroxiapatita sobre el crecimiento del cráneo en mini cerdos. En 40 animales se estudiaron 20 inmaduros de menos de 4 semanas y 20 maduros de mas 6.5 meses como control, se hicieron 4 grupos cada uno tenía 5 animales inmaduros y 5 maduros se hicieron gránulos de hidroxiapatita mezclada con sangre y colágeno de fibrina, en el grupo I solo se levanto y retiro el periostio parietal, el grupo II se coloco hidroxiapatita entre el periostio elevado y el hueso parietal, el grupo III se hizo una craniectomia de 1x1 cm. posterior a la sutura coronal sin cruzar la línea media el grupo IV se hizo una craniectomia de 1x1 cm. posterior a la sutura coronal sin cruzar la línea media y se reconstruyo el defecto con gránulos de hidroxiapatita entre la dura y el periostio.

Todos los animales sobrevivieron al estudio no hubo complicaciones intraoperatorias ningún animal mostró anomalías en el grosor o contorno en el cráneo, no hubo diferencias estadísticamente significativas  $p < 0.05$  en las medidas entre los animales inmaduros y en la mayoría de los animales maduros del grupo control, no hubo diferencias estadísticamente significativas  $p < 0.05$  intra o intergrupales entre el lado derecho e izquierdo al medir la distancia entre el canal auricular externo y el foramen infraorbitario.

Microscópicamente todos los sitios se encontraban totalmente incorporados al cráneo, los animales con implante de hidroxiapatita (grupo II y IV) el examen macroscópico no mostró evidencia de migración del implante y todos los implantes aparecen incorporados. Histológicamente de la sección quirúrgica reveló que no había migración de la hidroxiapatita entre el hueso craneal y la dura alrededor del hueso en crecimiento y los gránulos de hidroxiapatita había gran cantidad de material fibroso en animales maduros e inmaduros, ninguno de los animales mostró completo hueso en la totalidad de la craneotomía. No hubo proceso inflamatorio o reacción a cuerpo extraño.

En los cambios histológicos en vivo en reconstrucción craneal con hidroxiapatita en pacientes humanos reportados por Okii<sup>5</sup> la placa de hidroxiapatita se encontraba adherida a la piel de manera irregular, ligeramente adherida a la duramadre, excepto a la duramadre artificial, la formación de hueso nuevo se observó en los gránulos de la hidroxiapatita a través de puentes entre el cráneo y la placa de hidroxiapatita. Histológicamente se encontró que había formación de hueso en forma tridimensional, la formación de hueso fue mayor en la placa del lado de la duramadre que del lado de la piel y de la misma forma sobre la duramadre normal que sobre la artificial. Se encontraron osteones en los poros de la placa de hidroxiapatita

La búsqueda de un sustituto apropiado para hueso ha existido por tanto tiempo casi como la cirugía misma desde metales con sus grandes limitantes hasta la actualidad los llamados biomateriales, desde los años 20's se ha investigado la hidroxiapatita que es el principal componente mineral de los dientes y los huesos. En las pasadas décadas se ha visto un remarcado avance en el desarrollo y uso clínico de la hidroxiapatita, hay dos formas una forma con macroporos de tipo cerámico y otra de tipo no cerámico y ambas se utilizan para la cirugía reconstructiva. La hidroxiapatita junto con hueso autólogo, aloinjerto de hueso y hueso desmineralizado se ha usado para la reconstrucción esquelética del cuerpo y para aumento. En ciertas situaciones se le confiere claro avance sobre otras opciones. Sin embargo la hidroxiapatita no es osteoconductiva y esto puede ser ciertamente restrictivo en algunas reconstrucciones. Además la durabilidad a largo plazo de esos componentes en relación a aumento o reconstrucción aun requieren más estudios. Robert<sup>22</sup> (FIGURAS 7 y 8)

## ANGIOGÉNESIS

Hay cambios secuenciales en la función vascular y función micro vascular durante la reparación ósea Algenstaedt<sup>18</sup> Se reporta la función y dinámica morfológica y proceso multifacético de la angiogénesis y los parámetros microcirculatorios durante el proceso de reparación ósea trasplantados en fémur. Simultáneamente con el desarrollo de un hematoma se incrementa la permeabilidad que primero se detecta con la alteración funcional la cual da una adaptación estructural incrementando la densidad vascular, consecuentemente la demanda en incremento del flujo sanguíneo fue inicialmente

aumentada por un incremento en la tasa del flujo mediada por la velocidad y el diámetro de adaptación. Con el incremento de la densidad vascular la tasa de perfusión tisular aumenta y actualmente estimula la tasa de flujo sanguíneo en 1 solo vaso desminuido, un grupo control con fémur inactivo fue usado para excluir la posibilidad de que la actividad mecánica alterara la microcirculación. En el grupo control no encontramos adaptaciones funcionales o estructurales, también la recalcificación de un defecto en una férula en elongación o crecimiento se observo en el grupo no inactivo, esto no ocurrió en el grupo control.

Las propiedades de la microcirculación gobiernan no solo la eficacia de la liberación de substratos sino también microcrecimiento metabólico el cual es esencial para la regulación de la expresión génica. La dinámica de alteración de la microcirculación luego de la destrucción de la integridad ósea son esenciales para la angiogénesis y osteogénesis, aquí se demostró la alteración secuencial: Incremento en la permeabilidad microvascular es el paso esencial e inicial de la angiogénesis, la expresión de la permeabilidad induce citocinas como factor de crecimiento vascular endotelial que se eleva en el hueso y en los tejidos circundantes durante la reparación ósea. Consecuentemente los parámetros microvasculares pueden ser alterados primero después de la destrucción ósea con un incremento significativo en P, porque el incremento de la densidad de los lagos vasculares representa la alteración de la vascularidad pre existente.

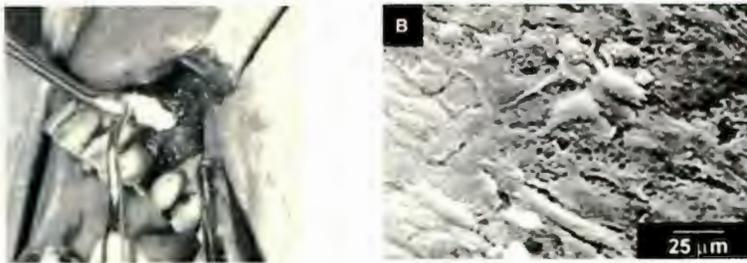
El incremento significativo de la región de vasos en el sitio de reparación ósea es lo que se observa aproximadamente al día 16 ya que al día 8 hay aumento solo de la permeabilidad, hay disminución de la concentración de citocinas angiogénicas a través de la absorción del hematoma. La posibilidad de que el estrés mecánico induzca lagunas de plasma es desconocido. El incremento en la permeabilidad (causa de las lagunas de plasma) es el incremento del tamaño de los poros los cuales sirven para la liberación también de sustancias. La nueva formación de vasos se caracteriza por vasos de pequeño diámetro con una alta velocidad de flujo y no hay alguna alteración en la reparación ósea por el diámetro de los vasos en el día 4 o el 16. Predicativamente hay una correlación entre el tamaño inicial del defecto y la extensión del defecto descalcificado remanente en el día 16, también la dimensión del defecto inicial correlaciona positivamente con la permeabilidad efectiva de la microvasculatura. Un efecto significativo de los parámetros de microcirculación en un fémur en crecimiento no se observó aunque la elongación es por sí mismo hasta ahora un fenómeno no muy bien conocido.

El análisis en vivo del proceso de calcificación durante la reparación ósea sugiere una completa calcificación a los 16 días, la histología reveló que la osificación endocondral dan una completa regeneración al día 16 la completa regeneración puede llevar un largo proceso de osificación.

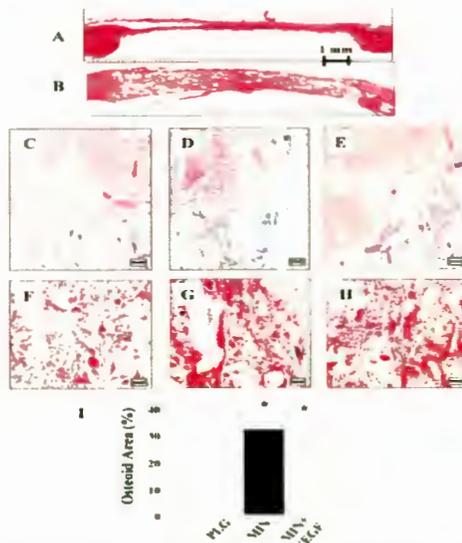
**Inducción de Angiogénesis:** Al determinar el efecto del factor de crecimiento endotelial vascular liberado en los vasos sanguíneos en crecimiento en un modelo de defecto de hueso, Murphy<sup>20</sup> implantó algunos andamios en los defectos de tamaño crítico en el cráneo de ratas. La densidad de los vasos sanguíneos presentes en los andamios de polilactocoglicólido (PLG)-1 andamios mineralizados de PLG-2 y andamos mineralizados con factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)-3 fueron medidos luego de 2 semanas postimplantación.



**Figura 5 y 6 Osteosíntesis en craneoplastias con adecuados resultados**



**Figuras 7 y 8 Hidroxiapatita porosa (0,6 - 0,8 mm).**

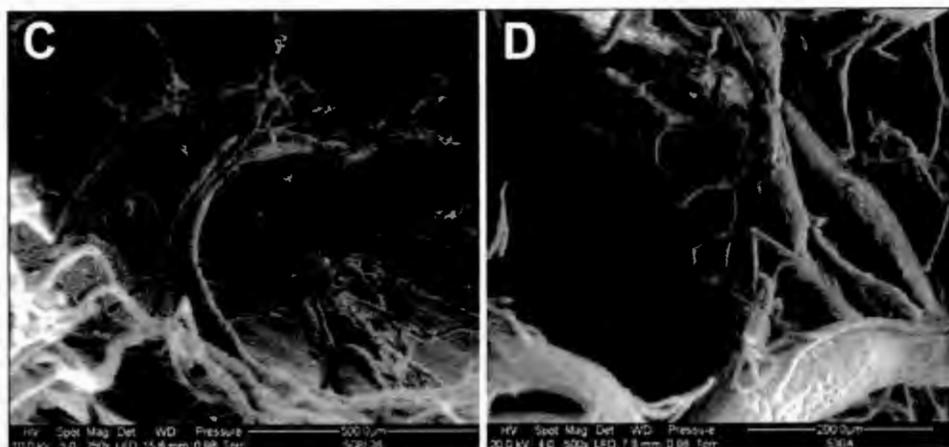


**FIGURA 9. Los andamios mineralizados sostienen el tejido en crecimiento de hueso.**

Los cortes histológicos señalaron relativamente poco flujo sanguíneo en el grupo 1 y 2, al contrario en el grupo 3 los andamios mostraron una gran densidad de vasos sanguíneos colocados entre los andamios. La cuantificación de vasos sanguíneos a través de la superficie total de los andamios confirma que los andamios mineralizados y con factor de crecimiento endotelial vascular tienen una mayor densidad de vasos sanguíneos que los mineralizados o con VEGF.

Pero además la región central del implante del grupo 3 contiene mas vasos que el grupo 1 y 2. Regeneración Ósea: El efecto de la presencia biomineral y la inducción de la angiogénesis en la regeneración de tejido óseo dentro de los defectos de tamaño crítico luego de 14 semanas fueron analizadas, en contraste en un defecto no tratado el cual mostró solo mínima regeneración aposicional con una delgada capa de tejido fibroso, los defectos tratados con andamios mineralizados y factor de crecimiento endotelial estaban completamente puenteados con tejido. Los puentes del defecto del área con tejido parecen similares a baja magnificación para los 3 grupos experimentales, sin embargo la interfase entre el hueso nativo y el implante fue inicialmente tejido fibroso en el grupo control, había tejido óseo en la misma región en los siguientes 2 grupos. Subsecuentemente ese tejido fue mas específico para la presencia de matriz osteoide y tejido mineralizado para la confirmación del tejido óseo en crecimiento dentro de los andamios. Histológicamente el análisis indicó que fueron pequeñas regiones de matriz osteoide dentro del interior de los andamios control, y una gran cantidad de tejido osteoide en cada condición experimental. Hubo un incremento estadísticamente significativo en tejido mineral funcional en el grupo 3 en comparación con el 1 y 2 indicando que la angiogénesis permite una mineralización más completa para regenerar el tejido en el área afectada (FIGURA. 9)

La inducción de vascularización en matrices de polímero y la generación de largos volúmenes de tejido vascular son conceptos de gran interés para la generación ósea, por lo tanto la prevascularización de los poros de tejidos óseos por medio de un canal arteriovenoso aumenta significativamente el número de osteoblastos injertados en estudios preliminares Kneser<sup>3</sup>(FIGURA 10)



**Figura 10 C y D Vascularización de matrices porosas implantando una Fístula arteriovenosa**

Un gel con concentrado plaquetario, es 5.8 veces mayor en su contenido que en sangre periférica, por lo tanto los implantes, injerto dérmico acelular que se habían irrigado con el concentrado en comparación con los implantes e injerto control en el estudio realizado por Sclafani<sup>9</sup> se encontró diferencia estadísticamente significativa en fibroblastos y conteo de células endoteliales a los 7 días de el tratamiento (fibroblastos 61%  $P < 0.001$  en los implantes de polietileno y 52%  $p < 0.001$  en los injertos; capilares 95%  $p < 0.05$  en polietileno y 97% en los injertos) El conteo linfocitario se incrementó 71%  $p < 0.001$  y 100%  $p < 0.05$  en los implantes e injertos respectivamente y las células endoteliales son sumamente importantes para la osteogénesis, como lo demuestra la ingeniería tisular donde el factor de crecimiento endotelial que se libera de las plaquetas acelera el crecimiento de osteoblastos

## REGENERACION TISULAR GUIADA

Gosain<sup>27</sup> La reconstrucción de defectos óseos para anomalías congénitas o luego de pérdida ósea traumática o neoplásica representa un gran problema en cirugía craneofacial. La habilidad de la calota para regenerar esos sitios se limita con el paso de los años, el método ideal para facilitar la regeneración ósea no existe, algunas investigaciones han señalado el uso de autoinjertos o aloinjertos con hueso desmineralizado como una buena opción. Algunos materiales se han usado con las desventajas asociadas de la aplicación de un cuerpo extraño.

La remodelación y resorción de hueso injertado puede ocurrir debido a una inadecuada cobertura de tejido muscular periférico, los materiales aloplásticos no son predecibles en proveer la formación completa de hueso y su uso en reparaciones craneofaciales son limitadas. El uso de matriz ósea desmineralizada y los factores de crecimiento derivados de la matriz ósea en la regeneración de la calota es promisorio, El prolaps de los tejidos blandos adyacentes y la rápida migración de fibroblastos dentro de los defectos óseos han sido descritos como un obstáculo para la regeneración ósea. La base de la regeneración ósea guiada es el uso de membranas de barrera para prevenir que los tejidos blandos adyacentes y los fibroblastos entren en el defecto y facilitar la repoblación de células productoras de hueso y se ha visto aumento de la Osteogénesis en experimentos con este método, hay múltiples factores que afectan la reparación ósea incluyendo las propiedades osteogénicas del pericráneo y de la dura, el periostio provee flujo sanguíneo al hueso cortical y células osteoprogenitoras para la regeneración ósea, la dura también ha mostrado contribución para la reosificación pero este potencial varia con la edad animal.

Un orificio en forma bilateral en la región parietal de la calota de 100mm<sup>2</sup> fueron realizados en 16 animales inmaduros y 16 maduros, los defectos parietales fueron aleatorizados en 1 de 4 grupo dependiendo del sitio donde se coloco una membrana de politetrafluoroetileno en la dura o/y el pericráneo, los animales fueron sometidos a eutanasia a las 12 semanas, el análisis histológico fue realizado para cuantificar el área del defecto original del hueso, la nueva formación ósea y la densidad del nuevo hueso, la formación ósea fue cuantificada separadamente tanto en la periferia como en el centro del defecto, la formación del hueso externo fue también cuantificado en el lado de la dura y el pericráneo, la regeneración ósea fue incompleta en todos los grupos a las 12 semanas de estudio.

La dura fue mas Osteogénica que el pericráneo en animales maduros e inmaduros, hubo mas hueso alrededor del defecto en el lado dural en el grupo donde se coloco la placa de PTF y el crecimiento fue significativamente mayor en los animales inmaduros que en los maduros, la dura parece ser una base importante para el nuevo hueso central debido a que en los grupos donde se bloqueo la dura y el grupo de la placa de PTF resulto en una disminución significativa en la densidad del hueso central del defecto tanto en animales maduros e inmaduros. Paradójicamente al aislar el pericráneo en animales maduros resulto en una significativa reducción de nuevo hueso en el área, mientras en el sitio donde si hay pericráneo hay formación de nuevo hueso, en el grupo control hubo la mayor área total de hueso nuevo.

Needleman<sup>16</sup> Los tratamientos actuales para la enfermedad periodontal destructiva (de las encías) no son capaces de restaurar el hueso y el tejido conectivo dañados que sirven de apoyo para los dientes. Por lo tanto hay limitaciones en el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada. La técnica quirúrgica (regeneración tisular guiada) quizá puede lograr regeneración y en consecuencia mejora los resultados quirúrgicos convencionales. Los resultados de esta revisión han demostrado determinada ventaja en el uso de RTG en los defectos intraóseos, pero con amplias variaciones en los beneficios que pueden lograrse en comparación con la cirugía convencional. No se pudieron identificar de una manera concluyente los factores determinantes de esta variabilidad. Por consiguiente los pacientes y los profesionales de salud deben considerar la previsibilidad de la técnica en comparación con otros métodos de tratamiento, antes de tomar decisiones finales sobre el uso.

Por lo general los efectos adversos del tratamiento fueron menores y similares entre los grupos, aunque con un tiempo de tratamiento mayor para la RTG. Se recomienda investigación adicional para abordar el tema de la variabilidad y para identificar las características de la enfermedad o el paciente que estén más claramente asociadas con un resultado beneficioso.

Bidic<sup>1</sup> Los resultados sugieren que el uso de la placa de Caprotite para defectos de cráneo de conejos no tiene diferencia significativa con los otros grupos.

Hernández<sup>7</sup> Después de 5 meses de la primera fase quirúrgica, se procedió al descubrimiento del implante 22 y retiro de las membranas encontrándose clínicamente tejido óseo neoformado, pero en el diente 11 había una menor cantidad de hueso y una ligera fenestración por una eliminación prematura de la membrana de teflón, se dejo cicatrizar 2 semanas luego de la colocación de tornillos de cicatrización e inicia la rehabilitación protésica (FIGURA 11 y 12)

## INGENIERIA TISULAR

Tuan<sup>6</sup> Esta revisión se enfocó a las células multipotenciales mesenquimatosas (MSC) (FIGURA 13) las cuales tienen un potencial de diferenciación a condrocitos, osteoblastos, adipositos, fibroblastos, estroma de medula ósea y otros tejidos de origen mesenquimatoso, interesantemente estas células son huéspedes de diversos sitios en el organismo adulto y poseen la habilidad de "regeneración" para el tipo específico de células de ese tejido incluyendo tejido adiposo, periosteo, membrana sinovial, músculo, dermis, sangre, medula ósea y más recientemente hueso trabecular. Actualmente el aspirado de medula ósea es considerado como el método más accesible para obtener

células multipotenciales, también el hueso trabecular puede ser considerado como una alternativa. El uso de biometriales sintéticos y naturales para la diferenciación de MCS ha mostrado un incremento promisorio para aplicaciones ortopédicas, especialmente formación de hueso, recientes avances en la producción de biomateriales han permitido la transición de material no poroso biológicamente inerte, a material poroso, material osteoconductor y en particular a compuestos de matriz celular, para obtenerlo se requieren de ciertas propiedades fisicoquímicas como un área de superficie, porosidad, acidificación local, material químico, dimensional, arquitectura, integridad mecánica, características de degradación y propiedades biológicas para dar soporte celular y permitir la proliferación, diferenciación, depósito de matriz, angiogénesis, prevención de diferenciación y enriquecimiento para permitir una cantidad adecuada de células.

Una gran cantidad de materiales se han usado para depósito de matriz celular con el objetivo de cerrar un defecto óseo de tamaño crítico como la hidroxiapatita, ácido Poliláctico, acidoplilactoglicólico, etc, pero no hay un "tejido de soporte ideal". Debemos considerar seriamente la aplicación de CMS para la regeneración tisular pero 2 preguntas fundamentales que debemos hacernos son: A) Que son exactamente esas células? B) Cual es su función endógena en su tejido de origen?

Groeneveld<sup>12</sup> La regeneración ósea con proteína morfogenética en animales, ha sido actualmente estudiada en humanos y ha mostrado una gran variabilidad en respuesta individual. La concentración de PMG (proteína morfogenética), algunas propiedades activas, factores de crecimiento, hormonas y la presencia de algunas células han mostrado efectos en la actividad de PMG en estudios animales y en experimentos in vitro. Esta revisión discute estos factores en relación a la aplicación en humanos. Los resultados clínicos sugieren que la concentración necesaria de PMG en humanos depende de las condiciones del sitio del injerto, de los factores de crecimiento locales y sistémicos, la presencia de algunas hormonas y células. Por ejemplo, la tibia esta rodeada por tejido muscular con un buen flujo sanguíneo y un defecto en la tibia tratada con PMG 2 (con 2.5mg/g colágeno) mostró excesiva formación de hueso en 5 de 6 pacientes. El seno maxilar es un área rodeada por hueso maxilar atrófico y mucosa oral, pero el tejido muscular esta ausente, y en estas condiciones el desarrollo anatómico es posible aunque en forma más crítica para la inducción ósea y en este sitio con PMG 2 induce poco o nada de hueso en 2 de 3 pacientes tratados. Los efectos de las PMG han mostrado ser concentración dependiente. La concentración local de PMG puede ser aumentada idénticamente de forma externa. El colágeno agregado ha sido usado en estudios clínicos, pero puede resultar en una formación excesiva de hueso en sitios con favorables condiciones y un injerto con sus propiedades puede reducir la dosis total que se requiere para la inducción ósea. (FIGURA 14)

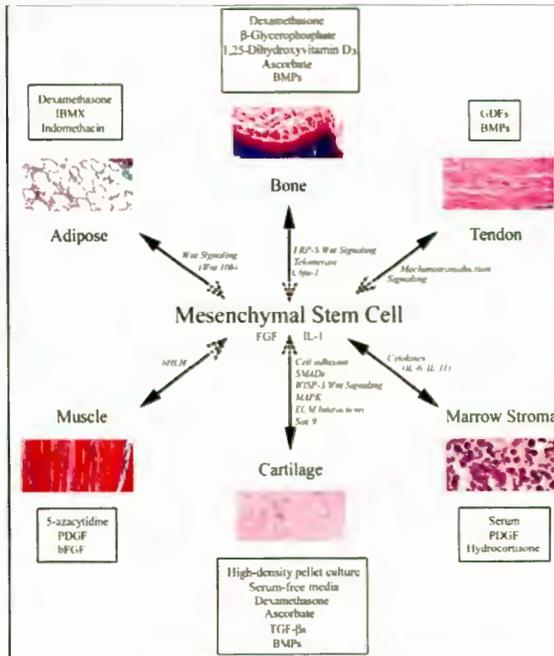
Gurevich<sup>19</sup> Demostramos que el transplante de células de medula ósea que contiene tanto células Hematopoyéticas como progenitoras junto con matriz ósea desmineralizada resulta en el desarrollo de hueso y microambiente estromal dando hematopoyesis. La distribución de las partículas de matriz ósea desmineralizada están alrededor del nuevo tejido óseo y este es eventualmente remodelado. La nueva forma del microambiente estromal esta muy poblado de células progenitoras hematopoyéticas también contienen en las células de medula ósea o del injerto compuesto resultando en un órgano osteohematopoyético consistiendo de hueso y microambiente estromal que soporta diferenciación normal de células innohematopoyéticas todas originadas del sitio donador derivados de células de médula ósea.



**Figura 11. Colocación de hueso desmineralizado Con membranas de teflón**



**Figura 12 Presencia de tejido neoformado sobre los implantes**



**FIGURA 13 A. Células madre mesenquimatosas**



**FIGURA 13 B. Células madre mesenquimatosas**

Nosotros predijimos en base a nuestros datos que células de médula ósea y matriz ósea desmineralizada compuestas pueden ser usadas para reemplazar un microambiente estromal anormal para la reparación de tejido hematopoyético en cavidades de médula ósea en un solo procedimiento.

Springer<sup>17</sup> los animales pesaban 4 a 6 Kg. y ganaron en promedio 25 Kg. en el tiempo del estudio, el diámetro del cráneo se incrementó en 16.4% y el diámetro transversal 4.3%, al final del estudio no hubo asimetría en el crecimiento del cráneo en algún animal. Cuando comparamos el lado experimental del grupo 2 y 3 no hubo diferencias estadísticamente significativas en la formación vertical del hueso en algún punto durante el experimento  $p > 0.1$  La TAC visualizó en el grupo 1 regeneración ósea espontánea resultando en una disminución del tamaño del defecto de menos del 50%, las islas de hueso formadas se originaron de la duramadre. La continuidad del hueso fue observada en el sitio donde se formó el defecto en los animales del grupo 2, sin embargo en este grupo pequeñas perforaciones de 1 o 2 mm quedaron residuales, el tamaño de la bóveda craneal quedó asimétrico en comparación con el lado control.

En todos los animales del grupo 3 la forma del defecto no fue identificable en la curva y el tamaño de la bóveda craneana apareciendo completamente simétrica, no hubo exceso de crecimiento óseo en el grupo 2 o 3. La microscopía fluorescente mostró expansión craneal centrifuga indistribuida con absorción de hueso en el lado experimental y aposición de hueso en el lado control en el grupo 1 y en ambos lados en el grupo 2 y 3. Lorenz<sup>21</sup> La medicina Biomolecular es definida como el estudio de la regulación genética de los mecanismos biológicos, favorecido en parte por los proyectos en genoma humano que prometen genoma humano entero en poco tiempo, el impacto de los avances biomoleculares en cirugía plástica en el siglo 21 la era postgenómica será enorme En la cicatrización de heridas numerosos factores de crecimiento tienen un papel predominante

## **EL PAPEL DE LA DURAMADRE EN LA OSTEOGENESIS**

Spector<sup>25</sup> Por décadas los cirujanos han explorado la habilidad de los infantes de reosificar grandes defectos en cráneo, se ha demostrado el rol de la duramadre en comunicación con los osteoblastos durante el proceso de reosificación craneal, los autores usan un novedoso sistema in vitro que recapitula in vivo la relación anatómica de esa población celular, el cultivo primario de osteoblastos de ratas de 2 días de edad se realiza en 6 placas cultivando células de la duramadre inmadura no asociada a la sutura, este sistema de co-cultivo permite que 2 poblaciones celulares en crecimiento permanezcan en contacto. (FIGURA 15) Los autores determinan por primera vez los signos paracrinos de la duramadre inmadura y como influyen en la actividad biológica de los osteoblastos, estos últimos proliferaron significativamente rápido en 2 días en co-cultivo ( $p < 0.05$ ) y en 4 días en cultivo de osteoblastos solo ( $p < 0.01$ ), luego de 20 días el co-cultivo expresó grandes cantidades de mRNA con varios marcadores de diferenciación osteoblástica incluyendo colágeno alfa-1,(4 veces) fosfatasa alcalina (2.5) veces, osteopontín(3 veces) y osteocalcina(4 veces) que el cultivo de osteoblastos solo. Luego de 30 días, el co-cultivo de osteoblastos produjo nódulos óseos que fueron significativamente mayores en número ( $p < 0.04$ ) y un área total mayor ( $p < 0.003$ ) que los osteoblastos solos.

Para entender el principio del efecto de las células durales en la expresión genética de los osteoblastos los autores compararon la expresión de los genes candidatos, transformando factor de crecimiento B-1 y factor de crecimiento de fibroblastos 2 en células durales y osteoblastos antes de 5 días de cultivo, interesantemente la duramadre produjo marcadores de esas citocinas osteogénicas comparadas con osteoblastos.

Spector<sup>29</sup> La duramadre es la cobertura de las meninges y es esencial para la morfogénesis de la calota, en la fusión postnatal de las suturas y la reparación ósea de los defectos de cráneo.

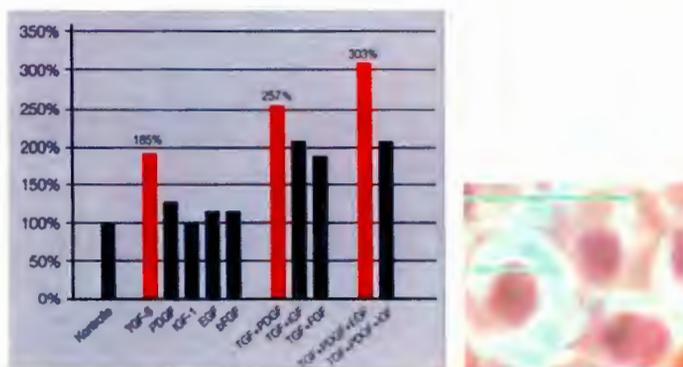
(FIGURA 16) Numerosos estudios han mencionado el papel fundamental de la duramadre, hay poca información acerca de los mecanismos de regulación de la biología celular de la duramadre durante la osificación de la calota, trabajos hechos previamente por los autores los llevaron a demostrar en el laboratorio que las células de la duramadre no asociada a suturas en ratas de 6 días de edad expresaban altos niveles de factor de crecimiento 2 de fibroblastos cuando se comparaban estos mismos parámetros en ratas de 60 días de edad en donde el nivel de este factor es menor. Debido a que los mamíferos tienen la capacidad de regenerar ciertos defectos en calota, ahora en este estudio se estudia los factores autocrinos y paracrinos del factor 2 de crecimiento de fibroblastos en la proliferación, expresión genética y la producción de fosfatasa de células durales. El cultivo de células durales no asociadas a la sutura fueron establecidas para ratas de 6 días de edad y fueron estimuladas con FGF-2. Las células durales fueron estimuladas con FGF-2 proliferaron significativamente más rápido que células no tratadas a las 24 hrs vs. 48 hrs respectivamente. Sin embargo, las células durales estimuladas con FGF-2 con el marcaje de expresión 7 el antígeno nuclear proliferó más que el cultivo control.

Yu<sup>23</sup> La esqueletogénesis embrionica requieren íntima interacción entre la superficie epitelial y mesodermo. Observaciones clínicas durante la cirugía de craneosinostosis sugieren que la dura tiene una influencia directa sobre la formación de hueso craneal. Operman demostró que la dura podía inhibir la formación de hueso en la sutura coronal al producir una sustancia soluble similar a la heparina. Sin dura la dura juega un papel central en la morfogénesis del cráneo pero es difícil aislarla ya que en vivo también tiene otros efectos sobre los componentes del sistema nervioso central como líquido cerebrospinal, cerebro y leptomeninges, la dificultad in vitro es que la duplicación auténtica requiere un microambiente extremadamente complejo. Nosotros buscamos respuesta a 3 preguntas:

- 1) Puede la dura inducir osteogénesis sin la influencia del cerebro
- 2) Si es así la duramadre heterotópica puede inducir Osteogénesis requiriendo interacción mesenquimal durante la ontogenia
- 3) Tiene la duramadre alguna diferencia regional, la tercera pregunta es importante ya que da una luz en el reciente descubrimiento de la subpoblación condrogenica dentro de las membranas embrionicas en aves.



Figura 14. Inducción de hueso rápidamente entre las Trabéculas



#### CULTIVO DE OSTEÓBLASTOS

Figura 15. Proliferación de osteoblastos bajo la influencia de uno o varios factores de crecimiento.

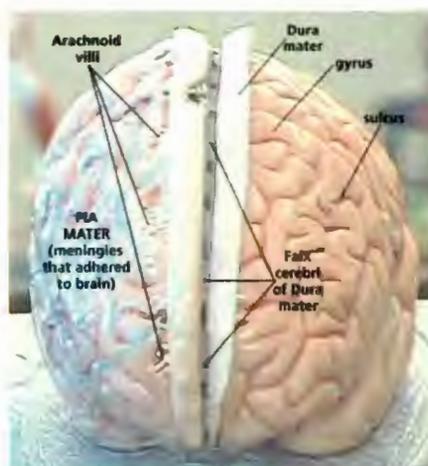


Figura 16. El papel de la duramadre es la cobertura de meninges y esencial para la morfología de la calota

30 ratas adultas fueron divididas en 2 grupos en el grupo 1 la dura neonatal fue transplantada en un orificio epitelio mesenquimatoso al resecar todo el panículo subcutáneo y dejar expuesto solo los folículos pilosos (n=20), en el grupo 2 la dura neonatal fue transplantada en 2 orificios mesenquimatosos (en el espacio entre el tejido adiposo y el músculo latísimo dorsal del colgajo (n=10), 2 tipos de injerto de dura fueron usados dura sutural y de hueso parietal de ratas de 24 hrs de nacidas los orificios se hicieron en la porción caudal de la escápula un orificio en cada lado derecho e izquierdo. La dura sutural se colocó del lado izquierdo y la parietal del lado derecho. Se observó formación ósea en 15 de 18 ratas en el grupo 1 (2 animales murieron por la anestesia)

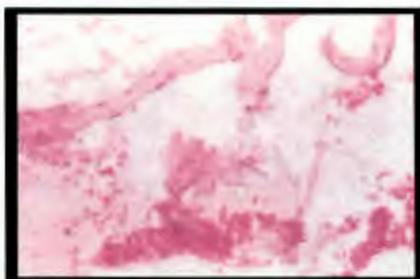
- 4) Tiene la duramadre alguna diferencia regional, la tercera pregunta es importante ya que da una luz en el reciente descubrimiento de la subpoblación condrogenica dentro de las membranas embrionicas en aves. 30 ratas adultas fueron divididas en 2 grupos en el grupo 1 la dura neonatal fue transplantada en un orificio epitelio mesenquimatoso al resecar todo el panículo subcutáneo y dejar expuesto solo los folículos pilosos (n=20), en el grupo 2 la dura neonatal fue transplantada en 2 orificios mesenquimatosos (en el espacio entre el tejido adiposo y el músculo latísimo dorsal del colgajo (n=10), 2 tipos de injerto de dura fueron usados dura sutural y de hueso parietal de ratas de 24 hrs de nacidas los orificios se hicieron en la porción caudal de la escápula un orificio en cada lado derecho e izquierdo. La dura sutural se colocó del lado izquierdo y la parietal del lado derecho. Se observó formación ósea en 15 de 18 ratas en el grupo 1 (2 animales murieron por la anestesia)

Ninguno de los 10 animales en el grupo 2 tuvieron formación ósea encontrando una gran cantidad de fibrosis en el área estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) 4 de los 18 injertos de la dura sutural en el orificio epitelio mesenquimatoso mostraron formación de cartilago la dura parietal no indujo condrogénesis aunque no es estadísticamente significativa.

## EL PAPEL DEL PERIOSTIO

Breitbart<sup>30</sup> Se ha demostrado que el periostio tiene una población celular, incluyendo condrogenitoras y osteoprogenitoras, que pueden formar cartilago y hueso en condiciones apropiadas, en el presente estudio el periostio fue retirado y se cultivaron sus células usándose para cultivar defectos de tamaño crítico en calota en un modelo en conejos, el periosteo fue aislado de conejos blancos New Zealand y se permitió el desarrollo de cultivos celulares con los análogos de timidina (bromodeoxiuridina) para su localización posterior y se colocaron después en una matriz de ácido poliglicólico absorbible. 30 conejos adultos fueron divididos en 3 grupos, un solo defecto de 15 mm de diámetro de espesor total en cráneo de cada conejo. En el grupo 1 los defectos fueron reparados usando una placa reabsorbible de ac. Poliglicólico implantado con células de periostio.

En el grupo II el defecto fue reparado con un implante de ácido poliglicólico no tratado, en el grupo III el defecto no fue tratado. Se les realizó eutanasia a todos los conejos a los 4 y 12 semanas de postoperatorio. El sitio del defecto fue estudiado histológicamente, biológicamente, y radiológicamente. En el análisis *in vitro* del cultivo de las células de periostio indicando un fenotipo osteoblástico, con producción de osteocalcina por encima de 1,25, vitamina D, inducción. *In vivo* los resultados a las 4 semanas mostró islas de hueso en la reparación de defectos con el implante de ácido poliglicólico tratados con células de periostio (grupo 1) (FIGURA 17 y 18), los defectos reparados con implantes de ácido poliglicólico no tratados (grupo 2) se encontró tejido fibroso. El contenido de colágeno fue significativamente mayor en el grupo 1 comparado con el grupo 2  $p < 0.006$  fue de mayor peso, después de 12 semanas había largos trechos de hueso en el grupo 1 sin embargo había algunas islas de hueso en el grupo 2 y 3 incluso.



**Figura 17. Tres Trabéculas en diferente Proceso de maduración, con congestión vascular y neof ormación**



**Figura 18. Trabécula ósea en proceso de maduración para cubrir el defecto óseo.**

La radiodensitometría demostró un incremento significativo de la radiodensidad de los sitios de defectos en el grupo I comparados con el grupo II y III. El nivel de bromodeoxyuridine se detectó por inmunofluorescencia, fue identificado en una nueva formación de hueso en el grupo I tanto en la semana 4 y 12, confirmando la contribución de las células cultivadas de periosteo en esta formación de hueso

## OTROS FACTORES

Carvalho<sup>2</sup> En cuanto a ejercicio físico se encontró que los atletas que tienen valores altos de tensión y fuerza tienen un aumento en la formación ósea. Una dieta rica en calcio es importante para mantener una adecuada masa ósea que contiene el 99% de nuestra reserva en calcio. La estimulación eléctrica promueve la permeabilidad vascular local de la médula ósea aumentando el flujo sanguíneo y provoca la osificación. El ultrasonido pulsado de baja intensidad 30mW/cm<sup>2</sup> por 20 minutos diarios provoca el aumento en la regeneración ósea. Algunos estudios de láser helio-neón mostraron efectos benéficos para la Osteogénesis con aumento de la vascularización y acelerando la formación ósea

## CONCLUSIONES

### AUTOINJERTOS Y ALOINJERTOS OSEOS

Vargel<sup>31</sup> El factor más importante en el uso aloinjerto de hueso deshidratado soluble es el contacto del aloinjerto con la duramadre, el periosteo y los bordes del hueso nativo, esto permite una cobertura con flujo sanguíneo y actividad Osteogénica, luego de la revascularización, la reabsorción y reemplazo del aloinjerto por osteoblastos son las características típicas de osteoconductividad. En nuestro paciente con reabsorción extensa del aloinjerto, el avance esquelético fue mucho mayor que la expansión del cerebro y el contacto del aloinjerto con la dura no se estableció, esta falla resultó en la pérdida del injerto, 2 pacientes con pérdida de 25% del aloinjerto tenían defectos congénitos craneofaciales severos asociados con extensos defectos de calota. Al disminuir el área de contacto del aloinjerto con el hueso nativo y la dura puede tener un efecto negativo en la migración osteoblastica.

Rosenthal<sup>32</sup> Estos hallazgos indican la importancia de los efectos del ambiente local en los injertos Concannon<sup>16</sup> En ciertas circunstancias la reconstrucción de los defectos óseos usando técnicas de inducción puede ser tan buena como el injerto autologo con la ventaja de evitar el limitante de la morbilidad del sitio donador.

Soto<sup>15</sup> Indudablemente los injertos óseos y de estos principalmente los auto injertos ofrecen grandes y mayores beneficios comparados con materiales implantológicos (aloplásticos biocerámicos, polímeros) empleados para la reconstrucción de defectos óseos del complejo craneofacial. Las regiones potencialmente donadoras (costilla, cresta iliaca, calota craneal, radio, diáfisis tibial, mandíbula, maxilar, entre otros) proporcionan al cirujano un tipo de injerto idóneo para cada necesidad de reconstrucción por lo que se deja criterio de este su elección y utilización

### IMPLANTES

Barbos<sup>8</sup> Los hallazgos sugieren que existe adaptación y remodelación ósea en las placas de medpore, que la relación de reabsorción y formación ósea está relacionada con el tiempo después de colocado el implante y la formación de nuevo hueso pudo encontrarse cerca de la superficie del medpore.

Sherman<sup>28</sup> El estudio se enfoco a la neurotoxicidad de 20 conejos adultos a las 3 semanas y a las 11 semanas de postoperatorio, encontrando similarmente una ausencia de respuesta inflamatoria al primero, en conclusión el hueso sano y el tejido inflamatorio fue comparado entre el grupo fijado con la laca y el cianoacrilato, encontrando que el cianoacrilato es una forma de fijación que provee una razonable alternativa para una adecuada fijación, sin embargo es necesario continuar con la investigación para identificar su utilización ideal.

Taub<sup>11</sup> Nuestra experiencia con placas para cubierta prefabricadas de polimetil metacrilato para reconstrucción craneal ha sido promisoría, la técnica reduce el tiempo quirúrgico con adecuados resultados estéticos, la fijación del implante permite una disminución en el espacio muerto, impidiendo el cambio de migración y mal posición con reducción del riesgo de infección.

Gosain<sup>27</sup> El presente reporte posee varias líneas de estudio futuras para optimizar la regeneración ósea en cráneo, 1) El estudio de los animales en base a su edad ya que en los animales infantes es más acelerado el crecimiento en relación a los adultos 2) El problema de la regeneración ósea guiada para los defectos de cráneo está lejos de resolverse 3) El hueso de la periferia y el central deben de ser estudiados separadamente porque el mecanismo de formación de hueso parece ser diferente. Para la reparación de un defecto craneal en un animal adulto puede ser acelerado por la colocación de una membrana tanto de dura como de pericráneo para bloquear el prolapso de los tejidos adyacentes además del beneficio de las propiedades biológicas que la dura y el pericráneo han demostrado

Bidic<sup>1</sup> Los resultados revelan que los defectos reparados con Caprotite no muestran significativa diferencia en la regeneración ósea comparada con los otros grupos sin embargo los defectos reparados con la placa muestran pequeñas islas de hueso y no uniones fibrosas que si se encuentran en los defectos no reparados y en aquellos en donde hubo factores de crecimiento, esto sugiere que la placa promueve la osteogénesis en los defectos pero de una manera muy lenta.

Hernández<sup>7</sup> En este caso la técnica de ROG mostró resultados favorables en la formación ósea sobre la dehiscencia y fenestración encontrada sobre los implantes - La cobertura completa de la membrana durante el periodo de cicatrización es crítica para el éxito de la regeneración ósea guiada -Debido a la exposición de la membrana fue necesaria su eliminación prematura, lo cual disminuyó la cantidad y calidad de la formación ósea -Es necesario tener un grosor adecuado de tejido blando para poder llevar a cabo la cobertura completa de la membrana durante el periodo de cicatrización

## PLACAS ABSORBIBLES

Asland<sup>4</sup> En un sitio de osteotomía y en defectos óseos, la invasión de tejido fibroso maduro puede resultar en una situación indeseable, incluso mal unión o encapsulamiento por lo tanto el concepto de regeneración ósea guiada puede prevenir estos problemas

Eppley<sup>10</sup> La experiencia a largo plazo en múltiples pacientes demostró que las placas de ac. Poliglicólico Poliláctico y los tornillos reabsorbibles de fijación son seguros y efectivos como el metal sin los riesgos adicionales de infección o inestabilidad. Esto elimina la necesidad de un procedimiento secundario y permite un mayor avance, teniendo una baja incidencia de reacción a cuerpo extraño ya que el material es metabolizado y reabsorbido por el cuerpo sin requerir más tratamiento.

Eppley<sup>13</sup> Los resultados clínicos, con estas placas de polímero, demostraron seguridad y eficacia para el uso de aplicaciones craneofaciales pediátricas, no se observaron algún efecto adverso a largo plazo en cuanto a reacciones de tejidos blandos o reabsorciones completas del polímero, en los sitios de implantación humana, estudios en animales y otras diversas experiencias en tejidos. Las placas de copolímero parecen ofrecer estabilidad biomecánica similar a los sistemas de micro fijación metálica, determinado por estabilidad operatoria y el mantenimiento del contorno esquelético. Hay evidencia radiográfica de separación de los segmentos de hueso fijados los cuales indican crecimiento regional de hueso imperceptible.

El desarrollo de micro tornillos reabsorbibles que reemplazan a los de metal proveen un completo sistema de fijación craneofacial que puede ser el estándar para la fijación rígida de hueso en hueso craneofacial inmaduro

## **BIOMATERIALES**

Gosain<sup>14</sup> Esta revisión estudia el desarrollo de los biomateriales mas recientemente usados para la reconstrucción del esqueleto craneofacial, algunos no son biomateriales ideales, hay numerosas alternativas para los injertos autólogos, estos biomateriales particularmente bien situados en el aumento esquelético pueden ser igualmente impredecibles en la reabsorción que el injerto autólogo, todos estos biomateriales la porosidad puede ser un factor significativo para el crecimiento óseo dentro del implante, el MMC no es poroso y no tiene capacidad para formar hueso en crecimiento, Hidroxiapatita tiende a contener microporos, tanto experimental como clínicamente se indica que hay a largo plazo hueso en crecimiento dentro de estos materiales igual en aquellos con macroporos.

Los biomateriales de la presente revisión tienen limitaciones incluyendo MMC, HAPT, Medpore. En teoría formas granulares de hidroxiapatita, el nova bond y hueso desmineralizado en pasta pueden remodelarse en el esqueleto craneofacial PERO NO HAY DATOS A LARGO PLAZO EN LA EVALUACION DE ESTUDIOS CLINICOS QUE ESTOS BIOMATERIALES SE ADAPTEN AL ESQUELETO EN CRECIMIENTO

## **HIDROXIAPATITA**

Hobart<sup>24</sup> Los resultados de este estudio indican que la forma porosa granular de hidroxiapatita puede ser usada para craneoplastías en animales inmaduros y maduros sin evidencia de proceso inflamatorio, migración de los gránulos o restricción o retardo en el crecimiento.

Okii<sup>5</sup> El estudio histológico de una placa y gránulos de hidroxiapatita removida después de su uso in vivo por 2 años y 9 meses, mostraron fusión de hidroxiapatita al cráneo y formación de hueso nuevo, la hidroxiapatita tiene capacidad osteoconductiva, es biocompatible y es el material ideal no absorbible para reconstrucción de cráneo en adultos

Robert<sup>22</sup> Ciertamente la combinación de hueso con factores de crecimiento e hidroxiapatita sintética provee la posibilidad de un implante totalmente sintético ideal para reconstrucción ósea. La investigación en esta campo requiere intenso trabajo sobre la compatibilidad, degradación y dosis respuesta. El objetivo de la investigación debe ser hacia el impacto de la hidroxiapatita en el crecimiento y la manera en como podemos usarlo en la población pediátrica.

## **ANGIOGÉNESIS**

Algestaend<sup>18</sup> Las alteraciones secuenciales primero en la vasculatura pre-existente y luego en la nueva formación de los vasos identifican propiedades de la micro circulación que inician un proceso dinámico, la eficiencia es llevada por terapias de modulación adyuvante al mecanismo de reparación ósea que dependerá no solo de la

eficiencia intrínseca pero también del momento en que la terapia sea iniciada, la terapia depende de la liberación de macromoléculas los cuales son más eficientes al momento en que aumenta el tamaño de los poros de los vasos que aumenta la perfusión tisular con aumento de la reparación ósea.

Murphy<sup>20</sup> El estudio apoya el concepto de que la angiogénesis puede aumentar la regeneración ósea. Lo anterior sugiere que la angiogénesis permite la diferenciación y/o la maduración de los osteoblastos que han infiltrado y las células precursoras de osteoblastos durante el desarrollo de hueso nuevo probablemente haya liberación de señales solubles osteoconductoras. Los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial observado en este estudio corroboró este estudio que este factor tiene un papel muy importante e induce la angiogénesis en la osificación endocondral. Estudios recientes también indican que el VEGF aumenta la migración y diferenciación de osteoblastos y es esencial para la regeneración de tejido óseo.

Kneser<sup>3</sup> La regeneración de tejidos esta basada en el entendimiento de la formación de tejidos y regeneración con un rango de crecimiento hasta la formación de tejido funcional. La reconstrucción de defectos de pequeño y moderado tamaño usando ingeniería tisular es técnicamente factible y pueden ser una alternativa para el injerto de hueso autólogo para ciertas condiciones clínicas como la reconstrucción de grandes defectos óseos. La formación ósea seguida de la inyección de osteoblastos es ahora evaluada para nuevos modelos, en el entendido de que la vascularidad es un elemento importante para la regeneración ósea

Sclafani<sup>9</sup> El tratamiento con concentrado plaquetario preparado que es 5 veces mas base de plaquetas aumenta significativamente la maduración de las heridas pero únicamente los primeros 14 días. La rápida cicatrización de las heridas fue lo que se esperaba en los modelos quirúrgicos, en los cuales se observan los efectos biológicos de una cicatriz madura. El concentrado puede usarse en escenarios en los cuales requerimos de una cicatrización acelerada.

## **REGENERACION TISULAR GUIADA**

Needleman<sup>16</sup> La RTG tiene un efecto mayor sobre las medidas de sondeo del tratamiento periodontal que la cirugía abierta a colgajo incluida una ganancia de inserción mejorada, menos crecimiento de la recesión gingival y mayor ganancia en el sondeo de tejido duro en la cirugía de reentrada. Sin embargo hay una marcada variabilidad entre los estudios y se desconoce la relevancia clínica e estos cambios. En consecuencia, s difícil establecer conclusiones generales acerca del beneficio clínico de la RTG.

Aunque hay pruebas de que la RTG puede demostrar una mejora significativa sobre la cirugía abierta a colgajo convencional, los factores que afectan los resultados están poco claros a partir de la bibliografía y quizá incluyan problemas de la realización de estudios como el sesgo. Dado que los informes de los ensayos a menudo estaban incompletos, se recomienda que los ensayos futuros se ajusten a la declaración CONSORT en su ejecución y notificación

## INGENIERIA TISULAR

Tuan<sup>6</sup> Las CMS derivadas de un tejido adulto presentan unas células progenitoras importantes para la aplicación de ingeniería tisular y medicina regenerativa, las modalidades pueden incluir implantación directa y/o ingeniería tisular ex vivo en combinación con biomateriales biomiméticos y /o derivados biológicos o recombinantes. Estudios futuros podrán dirigirse ciertas características celulares o moleculares para una óptima de identificación, aislamiento, expansión y entendimiento del rol endógeno natural de las CMS en tejido anormal y normal funcional.

Groeneveld<sup>12</sup> La capacidad de la proteína morfogenética para inducir formación ósea es bien conocida en animales de experimentación y ha sido recientemente demostrada en humanos. Aun hoy hay cambios y variaciones en las aplicaciones en humanos. Nosotros sugerimos que en estudios futuros necesitaremos ubicarnos en el desarrollo del material aplicado con sus propiedades mecánicas y una practica quirúrgica apropiada para el desarrollo controlado de la PMG

Gurevich<sup>16</sup> El punto más interesante para consideraciones futuras es la calidad del sistema inmune formada de novo por las células de la médula ósea reconstruyendo una nueva forma de microambiente, hasta este aspecto puede determinar el futuro rol potencial en la médula intraósea transplantada en procedimientos clínicos, estudios preclínicos y preliminares confirman la eficacia de las células de medula ósea y matriz ósea desmineralizada combinados para las indicaciones propuestas como regeneración de cartilago y hueso.

Spring<sup>17</sup> Nuestra primera hipótesis fue rechazada, contrariamente a lo que asumimos la inducción ósea por la proteína morfogénica 7 fue superior al transplante de partículas óseas, en este modelo de crecimiento encontramos volumen, grosor y tamaño normal de la bóveda, sin embargo solo la cantidad pero no la calidad de hueso fue diferente. Nuestra segunda hipótesis fue confirmada la no hubo disrupción en desarrollo craneal en hueso transplantado o en el uso de proteína morfogénica 7.

Lorenz<sup>21</sup> La nueva tecnología crece rápidamente que permite el nivel de expresión de cientos de genes, con este tipo de bioinformación molecular permite la regulación de los sistema biológicos para iniciar un tratamiento en pacientes. Como cirujanos plásticos este conocimiento podría afectar nuestro tratamiento en defectos de los 3 tipos de tejidos mesodermo, ectodermo y endodermo, específicamente en cicatrización de heridas, cirugía craneofacial, cirugía de mano e ingeniería tisular

## EL PAPEL DE LA DURAMADRE EN LA OSTEOGENESIS

Spector<sup>25</sup> La descripción del sistema de co-cultivo demostró que los osteoblastos proliferan mas rápidamente con duramadre inmadura así también maduran más rápido que los osteoblastos cultivados solos, se confirmo que a través de factor de crecimiento B-1 y factor de crecimiento 2 de la duramadre inmadura no asociada a suturas pueden influir en la actividad biológica de los osteoblastos Además las citocinas derivadas de la duramadre pueden ser la explicación de porque los animales inmaduros y los infantes (en los primeros 24 meses de nacidos) con duramadre intacta pueden reosificar grandes defectos de calota.

Spector<sup>29</sup> El tratamiento con FGF-2 incrementa la expresión celular dural de genes importantes para reparación esquelética FGF-2 (marcador 7), transformando el factor de crecimiento B1 (marcaje 3), transformando el factor de crecimiento B3 (marcaje 4) y colágeno tipo I (marcaje 4), además el FGF-2 incrementa la expresión de osteoponina (marcaje 2) un marcador tardío de la diferenciación osteoblastica. Interesantemente, la actividad de la fosfatasa alcalina un marcador temprano de diferenciación osteoblastica fue significativamente disminuido con el tratamiento de FGF-2 comparado con cultivos a las 24 y 48 hrs. Juntos esos datos proveen datos que señalan los efectos autocrinos y paracrinos de FGF-2 en la biología de la duramadre

Yu<sup>23</sup> Spemann describió los efectos de la inducción tisular al inicio de este siglo, el mesodermo determina reactividad ectodérmica, hasta ahora este concepto clásico se ha llevado para explorar la existencia de tejido central y multicelular, interacción de célula a célula y célula a matriz, los cambios progresivos e irreversibles de una sola célula (cigoto) a mas de 100 tipos de células diferentes (vertebrado adulto) es la definición de diferenciación. Durante este proceso un largo conteo de información coordinada y material de transferencia puede ocurrir, la morfogénesis de la calota incidida es un proceso muy complejo. Este experimento prevé el potencial osteoinductivo de la dura neonatal y requiere de una interacción cerrada entre diferentes niveles embrionicos un proceso conocido como "interacción de tejido proximal".

No solo el mesodermo determina la reactividad ectodérmica sino que el ectodermo influye en la diferenciación mesodérmica. Tal vez el hallazgo más significativo es el estudio de la heterogeneidad estructural de la dura neonatal, aunque el cultivo de células periosticas puedan dar una tasa de células osteoprogenitoras como condroblastos en condiciones apropiadas, la dura neonatal puede segregar esa población de células, la mayor limitante de este estudio es precisar la actividad separada de la dura sutural de las suturas metódica, lambiodea, sagital, etc.

## **EL PAPEL DEL PERIOSTIO**

Breitbart<sup>30</sup> La aplicación potencial de cultivo de células de periostio incluyen la reconstrucción craneofacial, ortopedia, y defectos dentoalveolares, por lo tanto es posible que pequeños restos de periostio autógeno puedan ser tomados con mínima morbilidad, expandirse en cultivo celular y este ser usado para reparación de defectos óseos. Sin embargo los estudios actualmente incluyen los cultivos de diferentes tejidos (por ejemplo suplementados con factores de crecimiento óseo y otros moduladores de la osteogénesis) que usan los diferentes sitios anatómicos (hueso membranoso o endocondral) de las células de periostio y de los sitios receptores de defecto óseo así como también investigaciones a largo plazo de fuerza biomecánica e ingeniería tisular con cultivo de células de periostio.

## **OTROS FACTORES**

Carvalho<sup>2</sup> Varios estudios mostraron que existen formas alternativas a los métodos farmacológicos para estimular la osteogénesis, pero mientras tanto estudios adicionales deben ser realizados para un mayor entendimiento de los factores involucrados en los diferentes tratamientos.

## **IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLINICA**

Existe un continuo interés en el desarrollo de materiales sustitutos de injertos óseos para la reparación de defectos craneales de espesor total, especialmente para corrección de defectos congénitos y postrauma, en los cuales la principal limitante del injerto autólogo radica en la cobertura del laminado. De ahí que se justifique el desarrollo de una Unidad Osteogénica en donde se verifiquen de manera simultánea la osteoconducción, la osteoinducción y la osteogénesis para la reparación biológica de dichos defectos. Luego de realizar una revisión extensa de la literatura, podemos concluir que aun no existe un material en el que se conjunten las propiedades de osteoinducción, osteoconducción y osteogénesis que puedan influir en la actividad biológica de los osteoblastos para formar hueso prácticamente normal que tenga la capacidad de crecer junto con el individuo, que es lo que haría la diferencia entre los materiales que se están utilizando actualmente para la cobertura de defectos óseos en cráneo, pero que su principal limitante es precisamente la incapacidad de crecer o incluso su retraso en el crecimiento de tejido adyacente con una secundaria deformidad.

## **IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACION**

Ya se ha mencionado que las citocinas derivadas de la duramadre pueden ser la explicación de porque los animales inmaduros y los infantes (en los primeros 24 meses de nacidos) con duramadre intacta pueden reosificar grandes defectos de calota, pero para tener éxito en la cobertura de un defecto óseo craneal con capacidad de crecimiento hace falta un estudio que conjunte las 3 características inigualables hasta ahora del hueso: osteoinducción, osteoconducción y Osteogénesis así como también investigaciones a largo plazo de fuerza biomecánica e ingeniería tisular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS <sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Bidic ,Calvert, Marra, Kumta, Campbell, Mitchell. Rabbit Calvarian Wound Healing by Means of Seeded Capotite Scaffolds. *Journal Dental Research* 2003;82(2): 131-135.
- <sup>2</sup> Carvalho, Rosim, Gama, Tavares, Tribioli, Santos, Cliquet Jr. Tratamiento No Farmacológico de la Estimulación de la Osteogenesis. *Rev. Saúde Publica* 2002 vol 36 no 5 Sao Paulo.
- <sup>3</sup> Kneser,Schaefer, Polykandritis,Horch Tissue engineering of Bone: The Reconstructive Surgeon's Point of View. *J.Cell Mol Med* 2006 vol 10 no 1,pp 310-12
- <sup>4</sup> Asland(4), S.ims, Dayi Guide Bone Regeneration (GBR) on Healing Bone Defects: A Histological Study in Rabbits. *J-Contemporary Dental Practice* 2004 vol 5 no 2 pp 423-28
- <sup>5</sup> Okii(5),Nishimura, Kurisu, Takeshima, Ouzumi In vivo histological changes occurring in Hydroxyapatite Cranial Reconstruction *Neurol Med Chir* 2001 vol 41 ,100-104.
- <sup>6</sup> Tuan(6), Boland, Tuli Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. *Arthritis Research and Therapy* 2004 vol 5 no 1 pp167-72
- <sup>7</sup> Hernández(7), López Regeneración ósea guiada simultánea a la colocación de implantes: Presentación de un caso clínico *Revista Oncológica Mexicana* 2004 abril vol 2 no 7 pp256-60
- <sup>8</sup> Barbos(8) Bone Ingrow Into Madreporic Prostheses *J.Bone Joint Surg (Br)* 1988, 7'-B:85-8.
- <sup>9</sup> Sclafani(9), Romo, Ukrainsky, Mc Cormick, Litner, Kevy, Jacobson Modulation of Wound response and soft tissue Ingrow in synthetic and allogenic implants with platelet concentrate. *Arch Facial Plast Surg* 2005 may-jun 7(3) : 163-9
- <sup>10</sup> Eppley(10), Morales, Wood, Pensler, Goldstein, Havlik, Habal, Losken, Williams, Burstein, Rozzelle, Sadove Resorbable PLLA-PGA Plate and Screw Fixation in Pediatric Craniofacial Surgery: Clinical experience in 1883. *Patients Plastic and reconstructive surgery* 2004 vol 114 No 4 pp 378-84.
- <sup>11</sup> Taub(11), , Rudkin, Clearihue, Millar Prefabricated Alloplastic Implants for Cranial Defects. *Plastic and reconstructive surgery* 2003 vol 111 No 3 pp 567-73
- <sup>12</sup> Groeneveld(12), Berger Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration *European Journal of Endocrinology* 2005 vol 142 pp 9-21
- <sup>13</sup> Eppley(13), Sadove, Havlik Resorbable Plate Fixation in Pediatric Craniofacial Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1997 vol 100 no 1 pp 567-75

---

<sup>1</sup> La forma de citar sigue las reglas de las Normas de Vancouver.

- <sup>14</sup> Gosain(14) Biomaterials for Reconstruction of the Cranial Vault Plastic and Reconstructive Surgery 2005 vol 116 no 32 pp 470-75
- <sup>15</sup> Soto(15), Taxis Injertos óseos. Una alternativa efectiva y actual para la reconstrucción del complejo cráneo-facial Revista de la FES Zaragoza México 20004 vol 30 pp 32-40
- <sup>16</sup> Needleman(16), Worthington, Giedrys, Tucker Regeneración tisular guiada para los defectos periodontales infraóseos Biblioteca Cochrane Plus 2006 no 3 Oxford
- <sup>17</sup> Springer(17), Acil, Kuchenbecker, Bolte, Warnke, Abbound \*\*\*Bone graft vs. BMP-7 in a critical size defect -Cranioplasty in a growing infant model J.Bone 2005 vol, 37 no 5 pp 124-34
- <sup>18</sup> Algenstaedt (18), Joscheck, Wolfram, Schaefer Muller \*\*\*Sequential Changes in vessel formation and microvascular function during bone repair J Dent Res 2005 vol 83 num (3) pp 654-60
- <sup>19</sup> Gurevitch(19), Gowda, Kurkalli, Prigozina, Kasir \*\*\*Reconstruction of Cartilage Bone and hematopoietic microenvironment with Demineralized bone matrix and bone marrow cells Stem Cells 2003, vol 21 pp 987-94
- <sup>20</sup> Murphy(20), Simmons, Kaigler, Money \*\*\*Bone regeneration via a Mineral Substrate and Induced angiogenesis. Am J physiol cell physiol 2005 vol 1 pp 437-42
- <sup>21</sup> Lorenz(21), Marc, Hedrick, Chang, Babak, Mehrara, Longaker The impact of Biomolecular Medicine and Tissue Engineering on Plastic Srgery en el siglo XXI Plastic and Reconstructive surgery june 2000 vol 5 no 7 pp 321-28.
- <sup>22</sup> Robert(22), Havlik \*\*\*Safety and Efficacy Report Hydroxyapatite Plastic and Reconstructive Surgery 2002 vol 110 no.4 pp 564-71
- <sup>23</sup> Yu(23), McClintock, Gannon, Gao, Mobasser, Sharawy \*\*\*Regional Differences of Dura Osteinduction: squamous dura Induces Osteogenesis, Sutural Dura Induces Condrogénesis and Osteogenesis Plastic and Reconstructive Surgery 1997 vol 100 no 1 pp 158-63
- <sup>24</sup> Hobart(24), Hunt, Antrobus \*\*\*Assessment of the Effects on Growth of porous Hydroxyapatite Granule Cranioplasty in the Immature Guinea Pig Craniofacial Skeleton Plastic and Reconstructive surgery 2003 vol 111 No 5 pp 258-68.
- <sup>25</sup> Spector(25),Greenwald, Warren, Bouletreau, Crisera \*\*\*Co-culture of Osteoblast with Immature Dural Cells causes an Increased Rate and Degree of Osteoblast Differentiation.Plastic and Reconstructive Surgery 2002 vol 109 no 2 pp 124-32
- <sup>26</sup> Concannon(26), Boschert, Puckett \*\*Bone Induction Using Demineralized Bone in the Rabbit Femur: A long Term Study Plastic and Reconstructive Surgery 1997 vol 99 no 7 pp 256-64.

- <sup>27</sup> Gosain(27), Santoro, Song, Capel, \*\*\*Osteogenesis in Calvarian Defects: Contribution of the Dura, the pericranium and the Surrounding Bone in Adult vs. Infant Animals Plastic and Reconstructive Surgery 2003 vol 12 no 2 pp 358-62.
- <sup>28</sup> Sherman(28), Wong, Inoue, Crain, Chao, Manson \*\*\*Fixation of the Craniofacial skeleton with Butil-2cyanoacrylate and its Effects on histotoxicity and healing Plastic and Reconstructive Surgery 1998 vol 102 no 2 pp 138-45.
- <sup>29</sup> Spector(29), Greeneald, Warren, Bouletreau Duramater Biology: Autocrine and Paracrine Effects of Fibroblast Grow Factor 2 Plastic and Reconstructive Surgery 2002 vol 109 no 2 pp 986-94.
- <sup>30</sup> Breitbart(30), Grande, Kessler, Ryaby, Fitzsimmons, Grant Tissue Engineered Bone Repair of Calvarial Defects Using Cultured Periosteal Cells Plastic and Reconstructive Surgery 1998 vol 101 no 3 pp 1143-50.
- <sup>31</sup> Vargel(31), Tuncbilek, Mavili, Cila, Ruacan, Benli, Erk Solvent-Dehydrated Calvarial Allografts in Craniofacial Surgery Plastic and Reconstructive Surgery 2004 vol114 no 2 pp 674-81.
- <sup>32</sup> Rosenthal(32), Buchmann Volumen Maintenance Of Inlay Bone Grafts in the Craniofacial Skeleton Plastic and Reconstructive surgery 2003 vol 112 no3 pp 1567-73

## ANEXO

### DATOS VERTIDOS EN EL FORMATO DE RECOLECCION

#### CUADRO 1 TITULO DEL ARTÍCULO

No	Título
1	Rabbit Calvarian Wound Healing by Means of Seeded Capotite Scaffolds
2	Tratamiento No Farmacológico de la estimulación de la osteogenesis
3	Tissue engineering of bone: the reconstructive surgeon's point of view
4	Guide Bone Regeneration (GBR) on Healing Bone Defects: A Histological Study in Rabbits
5	In vivo histological changes ocurring in Hydroxyapatite Cranial Reconstruction
6	Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering
7	Regeneración ósea guiada simultánea a la colocación de implantes: Presentación de un caso clínico
8	Bone Ingrow Into Madreporic Prostheses
9	Modulation of Wound response and soft tissue ingrow in synthetic and allogenic implants with platelet concentrate
10	Resorbable PLLA-PGA Plate and Screw Fixation in Pediatric Craniofacial Surgery: Clinical experience in 1883 Patients
11	Prefabricated Alloplastic Implants for Cranial Defects
12	Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration
13	Resorbable Plate Fixation in Pediatric craniofacial Surgery
14	Biomaterials for Reconstruction of the Cranial Vault
15	Injertos óseos. Una alternativa efectiva y actual para la reconstrucción del complejo cráneo-facial
16	Regeneración tisular guiada para los defectos periodontales infraóseos
17	***Bone graft vs BMP-7 in a critical size defect -Cranioplasty in a growing infant model-
18	***Secuential Changes in vessel formation and microvascular function during bone repair
19	***Reconstruction of Cartilage Bone and hematopoietic microenvironment with Demineralized bone matrix and bone marrow cells
20	***Bone regeneration via a Mineral Substrate and Induced angiogenesis
21	The impact of Biomolecular Medicine and Tissue Engineering on Plastic Srgery en el siglo XXI
22	***Safety and Efficacy Report Hydroxyapatite
23	***Regional Differences of Dura Osteinduction: squamous dura Induces Osteogenesis, Sutural Dura Induces Chondrogenesis and C
24	***Assesment of the Effects on Growth of porous Hydroxyapatite Granule Cranioplasty in the Immature Guinea Pig Craniofacial Sk
25	***Co-culture of Osteoblast with Immature Dural Cells causes an Increased Rate and Degree of Osteoblast Differentiation
26	***Bone Induction Using Demineralized Bone in the Rabbit Femur: A long Term Study
27	***Osteogenesis in Calvarian Defects: Contribution of the Dura, the pericranium and the Surrounding Bone in Adult vs Infant Anima
28	***Fixation of the craniofacial skeleton with Butil-2cyanoacrylate and its effects on histotoxicity and healing
29	Duramater Biology: Autocrine and Paracrine Effects of Fibroblast Grow Factor 2
30	Tissue Engineered Bone Repair of Calvarian Defects Using Cultured Penosteal Cells
31	Solvent-Dehydrated Calvarial Allografts in Craniofacial Surgery
32	Volumen Maintenance Of Inlay Bone Grafts in the Craniofacial Skeleton

**CUADRO 2. REVISTA, PAIS DE ORIGEN, AÑO DE REALIZACION Y PUBLICACION**

No	Revista	No	Pais	Año de realización/Publicación
1	Journal Dental Research 82(2) 131-135, 2003	1	USA	1999-2000/2003
2	Rev. Saude Publica vol 36 no 5 Sao Paulo Oct 2002	2	BRASIL	2001/2002
3	J.Cell Mol Med vol 10 no 1, 2006	3	SUIZA	2005/2006
4	J-Contemporary Dental Practice vol 5 no 2 2004	4	TURQUIA	2003/2004
5	Neurol Med Chir 41 ,100-104,2001	5	TOKIO	1990/2001
6	Arthritis Reseach and Therapy vol 5 no 1	6	USA	2001/2002
7	Revista Oncológica Mexicana 2004 abril vol 2 no 7	7	MEXICO	1998/2004
8	J.Bone Joint Surg (Br) 1988, 7-B:85-8	8	ITALIA	1987/1988
9	Arch Facial Plast Surg 2005 may-jun 7(3) : 163-9	9	USA	2004/2005
10	Plastic and reconstructive surgery 2004 vol 114 No 4	10	USA	2003/2004
11	Plastic and reconstructive surgery 2003 vol 111 No 3	11	USA	2001/2003
12	European Journal of Endocrinology 142 9-21	12	ALEMANIA	1999/2000
13	Plastic and Reconstructiv Surgery 1997 vol 100 no 1	13	USA	1995/1997
14	Plastic and Reconstructive Surgery 2005 vol 116 no 32	14	USA	2004/2005
15	Revista de la FES Zaragoza México 20004	15	MEXICO	2003/2004
16	Biblioteca Cochrane Plus 2006 no 3 Oxford	16	INGLATERRA	2001/2006
17	J.Bone 2005 vo, 37 no 5	17	ALEMANIA	2004/2005
18	J Dent Res 83(3) 2005	18	ALEMANIA-SUIZA	2004/2005
19	Stem Cells 2003, 21	19	ISRAEL	2002/2003
20	Am J physiol cell physiol aug 1 2005	20	USA *	2002/2005
21	Plastic and Reconstructive surgery june 2000 vol 5 no 7	21	USA	1999/2000
22	Plastic and Reconstructive Surgery vol 110 no.4 2002	22	USA	2002/2002
23	Plastic and Reconstructive Surgery 1997 vol 100 no 1	23	USA	1995/1997
24	Plastic and Reconstructive surgery 2003 vol 111 No 5	24	USA	2001/2003
25	Plastic and Reconstructive Surgery 2002 vol 109 no 2	25	USA	2000/2002
26	Plastic and Reconstructive Surgery 1997 vol 99 no 7	26	USA	1993/1997
27	Plastic and Reconstructive Surgery 2003 vol 12 no 2	27	USA	2002/2003
28	Plastic and Reconstructive Surgery 1998 vol 102 no 2	28	USA	1996/1998
29	Plastic and Reconstructive Surgery 2002 vol 109 no 2	29	USA	2000/2002
30	Plastic and Reconstructive Surgery 1998 vol 101 no 3	30	USA	1996/1998
31	Plastic and Reconstructive Surgery 2004 vol114 no 2	31	TURQUIA	2002/2004
32	Plastic and Reconstructive surgery 2003 vol 112 no3	32	USA	2001/2003

#### CUADRO 4. AUTORES

No	Autores
1	<b>Bidic(1)</b> , calvert, Marra, Kumta, Campbell, Mitchell
2	<b>Carvalho(2)</b> , Rosim, Gama, Tavares, Tribioli, Santos, Cliquet Jr
3	<b>Kneser(3)</b> , Schaefer, Polykandrintis, Horch
4	<b>Asland(4)</b> , S.ims, Dayi
5	<b>Okii(5)</b> , Nishimura, Kurisu, Takeshima, Ouzumi
6	<b>Tuan(6)</b> , Boland, Tuli
7	<b>Hernández(7)</b> , López
8	<b>Barbos(8)</b>
9	<b>Sclafani(9)</b> , Romo, Ukrainsky, Mc Cormick, Litner, Keyv, Jacobson
10	<b>Eppley(10)</b> , Morales, Wood, Pensler, Goldstein, Havlik, Habat, Losken, Williams, Burstein, Rozzelle, Sadove
11	<b>Taub(11)</b> , , Rudkin, Clearihue, Miller
12	<b>Groeneveld(12)</b> , Berger
13	<b>Eppley(13)</b> , Sadove, Havlik
14	<b>Gosain(14)</b>
15	<b>Soto(15)</b> , Taxis
16	<b>Needleman(16)</b> , Worthington, Giedrys, Tucker
17	<b>Springer(17)</b> , Acil, Kuchenbecker, Bolte, Warnke, Abbound
18	<b>Algenstaedt(18)</b> , Joscheck, Wolfram, Schaefer Muller
19	<b>Gurevitch(19)</b> , Gowda, Kurkalli, Prigozina, Kasir
20	<b>Murphy(20)</b> , Simmons, Kaigler, Mooney
21	<b>Lorenz(21)</b> , Marc, Hedrick, Chang, Babak, Mehrara, Longaker
22	<b>Robert(22)</b> , Havlik
23	<b>Yu(23)</b> , McClintock, Gannon, Gao, Mobasser, Sharawy
24	<b>Hobart(24)</b> , Hunt, Antrobus
25	<b>Spector(25)</b> , Greenwald, Warren, Bouletreau, Crisera
26	<b>Concannon(26)</b> , Boschert, Puckett
27	<b>Gosain(27)</b> , Santoro, Song, Capel,
28	<b>Sherman(28)</b> , Wong, Inoue, Crain, Chao, Manson
29	<b>Spector(29)</b> , Greeneald, Warren, Bouletreau
30	<b>Breitbart(30)</b> , Grande, Kessler, Ryaby, Fitzsimmons, Grant
31	<b>Vargel(31)</b> , Tuncbilek, Mavili, Cila, Ruacan, Benli, Erk
32	<b>Rosenthal(32)</b> , Buchmann

**CUADRO 5. DISEÑO DEL ESTUDIO, TAMAÑO DE LA MUESTRA Y NIVEL DE GRADIENTE CIENTIFICO**

No	Diseño del estudio	No	Tamaño de la muestra	No	Nivel de gradiente científic
1	Ensayo clínico aleatorizado	1	40 conejos New Zealand 12 a20 semanas	1	ALTO
2	Revisión Narrativa	2	*****	2	ALTO
3	Revision sistemática	3	*****	3	ALTO
4	Ensayo clínico aleatorizado	4	30 conejos albinos adultos de 2 kg	4	ALTO
5	Reporte de Casos	5	1 paciente	5	MEDIO
6	Revisión sistemática	6	*****	6	ALTO
7	Reporte de casos	7	1paciente	7	BAJO
8	Reporte de Casos	8	3 placas	8	BAJO
9	Ensayo clínico aleatorizado	9	20 conejos New Zealand Adult	9	ALTO
10	Revisión Narrativa	10	1883 pacientes	10	ALTO
11	Reporte de Casos	11	3 pacientes	11	BAJO
12	Revisión Narrativa	12	*****	12	ALTO
13		13	85 pacientes	13	MEDIO
14	Revisión Narrativa	14	*****	14	ALTO
15	Estudio de Información	15	*****	15	ALTO
16	Meta- analisis	16	17 articulos	16	ALTO
17	Ensayo clínico aleatorizado	17	17 minipigs	17	ALTO
18	Ensayo clínico aleatorizado	18	37 hamsters	18	ALTO
19	Ensayo clínico aleatorizado	19	24 ratas Lewis	19	ALTO
20	Ensayo clínico aleatorizado	20	22 ratas Lewis	20	ALTO
21	Revisión narrativa	21	*****	21	MEDIO
22	Revisión Narrativa	22	*****	22	ALTO
23	Ensayo clínico aleatorizado	23	30 ratas adultas	23	ALTO
24	Ensayo clínico aleatorizado	24	40 guinea pigs	24	ALTO
25	Ensayo clínico aleatorizado	25	40 ratas de 2 dias de nacidas	25	ALTO
26	Ensayo clínico aleatorizado	26	55 conejos New Zealand	26	ALTO
27	Ensayo clínico aleatorizado	27	32 conejos New Zealan	27	ALTO
28	Ensayo clínico aleatorizado	28	33 conejos New Zealand	28	ALTO
29	Ensayo clínico aleatorizado	29	12 ratas pups	29	ALTO
30	Ensayo clínico aleatorizado	30	30 conejos adultos New Zealand	30	ALTO
31	Estudio de Cohorte	31	24 pacientes	31	ALTO
32	Ensayo clínico aleatorizado	32	25 conejos New Zealand	32	ALTO

## CUADRO 6. PALABRAS CLAVE

- No Palabras clave
- 1 Capotite, Calvaria, Rabbits, Scaffolds, Bone cells
  - 2 Osteogenesis, Ejercicio, Calcio en la dieta, Nutrición, Estimulación eléctrica, Terapia por ultrasonido, Lase
  - 3 Tissue engineering, bone replacement, vascularization, flap prefabrication, microsurgery, AV loop
  - 4 Biomaterial, Guided bone Regeneration(GBR), bone healing
  - 5 Cerámica de Hidroxiapatita, In vivo, Hystology, Skullrepair, osteoconduction, pore
  - 6 Diferenciación celular,
  - 7 Regeneración ósea guiada, Implantes dentales, membrana, injerto óseo
  - 8 Madreporic, bone tissue, prostheses, histology
  - 9 Allogeneic implants, platelet, wound, soft tissue ingrow
  - 10 Resorbable plate, Pediatric, Craniofacial surgery.
  - 11 Alloplastic implants, estereolitografía, TAC, RMI, Cranial defects
  - 12 Bone regeneration, Bone matrix, Morphogenetic, Proteins
  - 13 Resorbable Plate, Pediatric
  - 14 Autogenous bone, PLLA, Hydroxyapatite, Medpore, Demineralized
  - 15 Injertos, Injertos óseos, complejo craneofacial, huesos, cresta iliaca, costilla
  - 16 Regeneración tisular guiada, injerto, periodontal, infraóseo
  - 17 Bone regeneration, BMP, Bone graft, Infant, Cranioplasty
  - 18 Formación vascular, bone repair
  - 19 Hueso, cartilago, microambiente estromal, medula ósea, matriz ósea desmineralizada, reconstrucción
  - 20 Tejido en crecimiento, hidroxiapatita, factor de crecimiento vascular endotelial ac polilactico,
  - 21 Biomolecular medicine, Ingeniería tisular
  - 22 Hidroxiapatita
  - 23 Osteogenesis, Osteoinducción, Chondrogenesis, duramadre, suturas
  - 24 Hydroxyapatite granule, cranioplasty, craniofacial skeleton, immature guinea pig
  - 25 Osteoblastos, Duramadre inmadura, Diferenciación
  - 26 Inducción ósea, Hueso desmineralizado Rabbit, Femur
  - 27 Osteogenesis, duramadre, pericraneo, defectos en calota
  - 28 Craniofacial, Butil-2-cianoacrilato, Histotoxicidad
  - 29 Biology, Duramater, Autocrine, Paracrine, Fibroblastic Grow Factor
  - 30 Tissue engineering, bone repair, calota, periosteal cells
  - 31 Solvent-Dehydrated Allografts, Craniofacial
  - 32 Volume, Bone Graft, Craniofacial

### CUADRO 7. INSTRUMENTOS DE MEDICION Y PRUEBAS ESTADISTICAS.

No	Instrumento de medición	No	Pruebas estadísticas
1	TAC 3D E HISTOLOGIA	1	ANOVA Y SPSSPC v10
2	Literatura publicada entre 1982 y 2001	2	*****
3	Literatura publicada sobre el tema	3	*****
4	Estudio histológicos	4	Prueba de Mann-Whitney
5	Histología	5	*****
6	Literatura publicada sobre el tema	6	*****
7	Ortopantomografía	7	*****
8	Estudio histológicos	8	*****
9	Control macrofagos, fibroblastos, celulas endoteliales, nutrofilos	9	Prueba de Mann-Whitney
10	Datos clínicos	10	*****
11	Datos clínicos	11	*****
12	Literatura publicada sobre el tema	12	*****
13	Datos Clínicos	13	*****
14	Literatura publicada sobre el tema	14	*****
15	Literatura publicada	15	*****
16	Ensayos controlados aleatorizados	16	ji cuadrado para heterogeneidad
17	TAC 3D E HISTOLOGIA	17	Prueba de Mann-Whitney
18	Técnicas histológicas epifluorescentes	18	Prueba de Mann-Whitney
19	Histología	19	*****
20	Histología	20	Prueba de Fisher
21	Literatura publicada sobre el tema	21	*****
22	Literatura publicada sobre el tema	22	*****
23	Inmunohistoquímica indirecta	23	Prueba de Fisher
24	Histología y Cefalometria	24	Prueba de Student-Newman-Keuls
25	Histología, Western Blot, Northern Blot	25	T de Students
26	Histopatología	26	T de Students
27	Cefalometria e Histología	27	T de Students
28	Histopatología	28	T de Students
29	Western Blot, North Blot, Actividad de fosfatasa alcalina	29	T de Students
30	Histología, bioquímica y radiología	30	T de Students
31	TAC 3D E HISTOLOGIA	31	*****
32	TAC Microcomputada e Histología	32	SPSS Chicago III, Prueba de T pareada $\alpha$

**CUADRO 8. INTERVENCION O VARIABLE DEL ESTUDIO**

- No INTERVENCION (variable del estudio)
- 1 Uso de una placa de ac.polilactico y glicolico
  - 2 Tratamiento no farmacologico para promover la osteogenesis
  - 3 Regeneración tisular de hueso
  - 4 Regeneracion osea guiada por TUTOPLAST (Pericardio de bovino) Placa absorbible
  - 5 Cambios ocurridos durante la permanencia de la placa de hidroxiapatita para reconstrucci
  - 6 Celulas multipotenciales mesenquimatosas e ingenieria tisular
  - 7 Membrana de Teflón no absorbible
  - 8 Resorción y formación de tejido óseo alrededor de una protesis de medpore
  - 9 Modulación de la respuesta de heridas
  - 10 Placa reabsorbible (Lactosorb)
  - 11 Implantes aloplasticos prefabricados
  - 12 Proteina Morfogenética
  - 13 Placas de acido poliglicolico y acido polilactico
  - 14 Biomateriales
  - 15 Injertos oseos
  - 16 Regeneración tisular
  - 17 Proteina Morfogenética 7
  - 18 Angiogenesis
  - 19 Reconstrucción de cartilago y hueso
  - 20 Regeneración ósea
  - 21 Medicina biomolecular e Ingenieria tisular
  - 22 Diferentes clases de hidroxiapatita
  - 23 Osteoinducción de la duramadre por regiones
  - 24 Efectos de la hidroxiapatita en el crecimiento craneofacial inmaduro
  - 25 Cultivo de osteoblastos
  - 26 Hueso desmineralizado
  - 27 Osteogenesis de defectos craneales
  - 28 Cianoacrilato
  - 29 Duramadre
  - 30 Ingenieria tisular
  - 31 Aloinjerto deshidratado
  - 32 Injertos oseos

## CUADRO 9. VARIABLE INDEPENDIENTE

No	Variable independiente
1	Defecto en la calota de conejo de 8mm <sup>2</sup>
2	*****
3	*****
4	Defecto en la tibia derecha de 3 mm (2)
5	Ceramica de hidroxiapatita en craneo
6	*****
7	Formación hueso Nuevo
8	Placa de medpore colocada en defctos óseos.
9	Concentrado plaquetario
10	Cirugía craneofacial
11	Defectos de craneo
12	Regeneración osea
13	Deformidades en craneo
14	*****
15	*****
16	Regeneración tisular guiada
17	Injerto oseo
18	Funcion microvascular
19	Hueso desmineralizado y celulas de la medula ósea
20	Substrato mineral
21	*****
22	*****
23	Osteogenesis de la duramadre escamosa y condrogenesis y osteogenesis de la duramad
24	Hidroxiapatita
25	Diferenciación de osteoblastos
26	Femur de conejo
27	Formación hueso Nuevo
28	Efectos de histotoxicidad
29	Factor 2 de crecimiento de fibroblastos
30	Celulas de periostio
31	Cirugía craneofacial
32	Mantenimiento de volumen

### CUADRO 10. VARIABLES DEPENDIENTES

No	Variables dependientes
1	Tejido autologo, Caprotite, Celulas de la medula osea
2	*****
3	*****
4	solucion salina, ampicilina sulbactam
5	Cambios histologicos despues del uso de la placa y formacion de hueso.
6	*****
7	Regereración ósea guiada
8	Formación de hueso muy cerca de la superficie de medpore
9	Tejidos blandos en cicatrización
10	Evolucion de los pacientes con malformaciones craneales con placa reabsorbible y fijada con tornillos
11	Resultado de los pacientes
12	*****
13	Reabsorción de la placa
14	*****
15	*****
16	RTG sola y RTG con sustituto óseo
17	Inducción de hueso en cantidad y calidad y disrupción del desarrollo craneal
18	Reparación ósea
19	Hematopoyesis
20	Angiogénesis
21	*****
22	*****
23	Inducción de hueso y cartilago
24	Penosio, hueso parietal y duramadre
25	Celulas de duramadre inmadura
26	Inducción ósea
27	Dura, Pericraneio y tejidos adyacentes
28	Fijacion del esuqueleto facial
29	Efectos autocrinos y paracrinos
30	Reparación ósea
31	Malformaciones craneofaciales
32	Hueso esponjoso o cortical

## CUADRO 11. VARIABLES MODIFICADORAS DE EFECTO

No	Variables modificadoras de efecto
1	NaCl en la placa, Tiempo de degradación de la placa, reacción inflamatoria, concentración de células de la médula ósea
2	*****
3	*****
4	sutura, penicilina ropocáinica
5	Hueso circundante, duramadre, sitios extracraneales
6	*****
7	Resorción radicular severa, peri-implantitis, mucositis
8	Tiempo colocado en el fémur del paciente
9	Tiempo y dosis de tratamiento
10	Incidencia de infecciones postoperatorias, falla en la fijación, reacción a cuerpo extraño,
11	*****
12	*****
13	Infección, exposición de la placa, reacción a cuerpo extraño, inestabilidad y osteólisis
14	*****
15	*****
16	Cirugía abierta o colgajo
17	Formación de hueso espontáneo, duramadre
18	Inmunodepresores
19	*****
20	*****
21	*****
22	*****
23	Colgajos con el pániculo muscular intacto y colgajos con el pániculo muscular resecaado para cubrir la duramadre
24	Pérdida de la dura, exposición del implante, infección postoperatoria
25	Factores de crecimiento
26	placa mandibular circunferencial
27	Animales infantiles y adultos
28	Infección, exposición de la placa, reacción a cuerpo extraño, inestabilidad y osteólisis
29	Edad de las ratas recién nacidas o dultas
30	Placas de ácido poliglicólico
31	Transmisión de infecciones, antigenicidad, propiedades mecánicas del hueso.
32	Origen membranoso o endocondral

## ANALISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS ARTICULOS

- 2 Los resultados sugieren que el uso de la placa de Caprotite para defectos de cráneo de conejos no tiene diferencia significativa con los otros grupos
- 3 En cuanto a ejercicio físico se encontró que los atletas que tienen valores altos de tensión y fuerza tienen un aumento en la formación ósea. Una dieta rica en calcio es importante para mantener una adecuada masa ósea que contiene el 99% de nuestra reserva en calcio. La estimulación eléctrica promueve la permeabilidad vascular local de la médula ósea aumentando el flujo sanguíneo y provoca la osificación. El ultrasonido pulsado de baja intensidad 30mW/cm<sup>2</sup> por 20 minutos diarios provoca el aumento en la regeneración ósea. Algunos estudios de láser helio-neón mostraron efectos beneficios para la Osteogenesis con aumento de la vascularización y acelerando la formación ósea
- 4 La inducción de vascularización en matrices de polímero y la generación de largos volúmenes de tejido vascular son conceptos de gran interés para la generación ósea, por lo tanto la prevascularización de los poros de tejidos óseos por medio de un canal arteriovenoso aumenta significativamente el número de osteoblastos injertados en estudios preliminares
- 5 Se dividieron los conejos en forma aleatoria y se estudiaron histológicamente los casos a los 10, 20 y 30 días. En el grupo de 10 días los defectos cubiertos con la membrana esponjosa reabsorbible, la formación ósea se vio en el suelo del defecto no había médula ósea activa; se observó hueso nuevo en la base y a los lados del defecto en el grupo control el delgado hueso estaba compuesto por tejido conectivo y que congencia células con nucleolo y estructuras vasculares, también se observó en algunos casos que el defecto se encontraba lleno de tejido conectivo fibroso. Día 20 del PO La regeneración ósea guiada se vio en 6 casos y en otros 4 casos hubo evidencia de unión fibrosa, tejido esponjoso se observó en 6 casos uno de ellos con hueso activo y uno de los 10 casos mostró actividad de médula ósea; en el grupo control había 6 casos de tejido osteocondral y en el resto de los casos la fibrosis había progresado, en un caso no había formación de hueso ni actividad celular. Al día 30 en el grupo de la membrana, unión osteocondral se observó en todos los casos 6 de ellos mostraron formación activa de hueso y 4 tenían hueso nuevo maduro. En el grupo control la formación osteocondral fue observada en 6 casos y en 4 casos se encontró tejido de unión fibroso, en 6 casos se formó tejido esponjoso y en 1 caso se observó hueso activo nuevo
- 6 La placa de hidroxiapatita se encontraba adherida a la piel de manera irregular, ligeramente adherida a la duramadre, excepto a la duramadre artificial, la formación de hueso nuevo se observó en los gránulos de la hidroxiapatita a través de puentes entre el cráneo y la placa de hidroxiapatita. Histológicamente se encontró que había formación de hueso en forma

tridimensional, la formación de hueso fue mayor en la placa del lado de la duramadre que del lado de la piel y de la misma forma sobre la duramadre normal que sobre la artificial. Se encontraron osteones en los poros de la placa de hidroxiapatita

- 7 Esta revisión se enfocó a las células multipotenciales mesenquimatosas (MSC) las cuales tienen un potencial de diferenciación a condrocitos, osteoblastos, adipocitos, fibroblastos, estroma de medula ósea y otros tejidos de origen mesenquimatoso, interesantemente estas células son huéspedes de diversos sitios en el organismo adulto y poseen la habilidad de "regeneración" para el tipo específico de células de ese tejido incluyendo tejido adiposo, periosteo, membrana sinovial, músculo, dermis, sangre, medula ósea y más recientemente hueso trabecular. Actualmente el aspirado de medula ósea es considerado como el método más accesible para obtener células multipotenciales, también el hueso trabecular puede ser considerado como una alternativa. El uso de biomateriales sintéticos y naturales para la diferenciación de MCS ha mostrado un incremento promisorio para aplicaciones ortopédicas, especialmente formación de hueso, recientes avances en la producción de biomateriales han permitido la transición de material no poroso biológicamente inerte, a material poroso, material osteoconductor y en particular a compuestos de matriz celular, para obtenerlo se requieren de ciertas propiedades fisicoquímicas como un área de superficie, porosidad, acidificación local, material químico, dimensional, arquitectura, integridad mecánica, características de degradación y propiedades biológicas para dar soporte celular y permitir la proliferación, diferenciación, depósito de matriz, angiogénesis, prevención de diferenciación y enriquecimiento para permitir una cantidad adecuada de células. Una gran cantidad de materiales se han usado para depósito de matriz celular con el objetivo de cerrar un defecto óseo de tamaño crítico como la hidroxiapatita, ácido Poliláctico, acidopolilactoglicólico, etc, pero no hay un "tejido de soporte ideal". Debemos considerar seriamente la aplicación de CMS para la regeneración tisular pero 2 preguntas fundamentales que debemos hacernos son: A) Que son exactamente esas células? B) Cual es su función endógena en su tejido de origen?
- 8 Después de 5 meses de la primera fase quirúrgica, se procedió al descubrimiento del implante 22 y retiro de las membranas encontrándose clínicamente tejido óseo neoformado, pero en el día 11 había una menor cantidad de hueso y una ligera fenestración por una eliminación prematura de la membrana de teflón, se dejó cicatrizar 2 semanas luego de la colocación de tornillos de cicatrización e inicia la rehabilitación protésica
- 9 En el implante que estuvo 40 días la superficie de medpore no muestra crecimiento óseo, observando una amplia zona de interfase donde el hueso trabecular está completamente ausente, la porción media e inferior estaba rodeado por hueso cortical y evidencia macroscópica y un gran área de contacto con el hueso, pero no había signos de aposición ósea, tampoco resorción ósea del fémur. En el implante de 11 meses en la superficie del medpore de la prótesis de fémur hay aposición y crecimiento óseo y finalmente el hueso cortical se ve más osteoporótico que la pieza de 40 días.

El implante de 2.5 años se encontraba completamente cubierto en el tercio inferior de la superficie de medpore

- 10 Un gel con concentrado plaquetario, es 5.8 veces mayor en su contenido que en sangre periférica, por lo tanto los implantes, injerto dérmico acelular que se habían irrigado con el concentrado en comparación con los implantes e injerto control se encontró diferencia estadísticamente significativa en fibroblastos y conteo de células endoteliales a los 7 días de el tratamiento (fibroblastos 61%  $P < 0.001$  en los implantes de polietileno y 52%  $p < 0.001$  en los injertos; capilares 95%  $p < 0.05$  en polietileno y 97% en los injertos) El conteo linfocitario se incrementó 71%  $p < 0.001$  y 100%  $p < 0.05$  en los implantes e injertos respectivamente.
  
- 11 Las infecciones postoperatorias fueron reportadas en 8 pacientes 0.4%, de esos 8 pacientes 5 tuvieron infección en la herida y fue tratada con antibióticos orales hasta la resolución de la infección. En 2 pacientes la infección fue tratada hospitalizándolos y manejo antibiótico IV sin cirugía y un paciente requirió reoperación para drenaje e irrigación seguido de antibiótico IV, Una infección importante se definió como aquella que requirió rehospitalización con antibiótico IV o cirugía que fue de 0.2% (4 pacientes) Todas estas infecciones se detectaron dentro de las 6 semanas posquirúrgicas con una media de tiempo de 16 días, ninguna infección a largo plazo se presentó ( meses o años). Resorción y pérdida de hueso ocurrió en el postoperatorio inmediato en 5 pacientes (0.3%) requiriendo reoperación en el postoperatorio inmediato (las 6 semanas). La mayoría de esos casos (4) estuvo relacionada con un trauma 3 por caída y uno por golpe directo, resultando en ruptura o fractura de una placa. La reacción a cuerpo extraño fue ( $> 3$  meses de la operación inicial) fue en 12 pacientes (0.7%) observándose como un área de escalpe o formación de quiste ( se presentaron entre los 4 y 10 meses posop). Todas esas se resolvieron sin necesidad de antibiótico solo uno tuvo que ser resuelto con drenaje percutáneo (0.06%) La reoperación resultó un problema relativo que se requirió en 4 pacientes (0.23%)
  
- 12 El paciente 1 se encuentra bien y no ha mostrado complicaciones luego de 2 años de seguimiento; el paciente 2 tuvo un seguimiento de 1.5 años sin complicaciones y murió por enfermedad metastásica; el paciente 3 ha tenido un seguimiento de 3 años sin complicaciones con un adecuado contorno cefálico.
  
- 13 La regeneración ósea con proteína morfogenética en animales, ha sido actualmente estudiada en humanos y ha mostrado una gran variabilidad en respuesta individual. La concentración de PMG (proteína morfogenética), algunas propiedades activas, factores de crecimiento, hormonas y la presencia de algunas células han mostrado efectos en la actividad de PMG en estudios animales y en experimentos in vitro. Esta revisión discute estos factores en relación a la aplicación en humanos. Los resultados clínicos sugieren que la concentración necesaria de PMG en humanos depende de las condiciones del sitio del injerto, de los factores de crecimiento locales y sistémicos, la presencia de algunas hormonas y células. Por ejemplo, la tibia

- esta rodeada por tejido muscular con un buen flujo sanguíneo y un defecto en la tibia tratada con PMG 2 (con 2.5mg/g colágeno) mostró excesiva formación de hueso en 5 de 6 pacientes. El seno maxilar es un área rodeada por hueso maxilar atrófico y mucosa oral, pero el tejido muscular esta ausente, y en estas condiciones el desarrollo anatómico es posible aunque en forma más crítica para la inducción ósea y en este sitio con PMG 2 induce poco o nada de hueso en 2 de 3 pacientes tratados. Los efectos de las PMG han mostrado ser concentración dependiente. La concentración local de PMG pueden ser aumentadas idénticamente de forma externa. El colágeno agregado ha sido usado en estudios clínicos, pero puede resultar en una formación excesiva de hueso en sitios con favorables condiciones y un injerto con sus propiedades puede reducir la dosis total que se requiere para la inducción ósea.
- 14 El seguimiento a largo plazo incluyó 24 pacientes de 24 meses de posop, 29 pacientes con 18 meses, 32 pacientes con 12 meses y 23 pacientes con 6 meses de posoperados. No encontramos complicaciones incluyendo infecciones en el sitio del implante, colapso o reabsorción ósea y alteración cerebral. Pero el primer año de posoperados. No hubo evidencia de reabsorción ósea alrededor de la placa al año del postoperatorio comprobada en las Rx, No hubo diferencias en el hueso. En las radiografías seriadas se demostró que el hueso había crecido alrededor de la placa. 4 pacientes requirieron una revisión postoperatoria debido a que se habían movido los tornillos, 2 con escalpe y 1 requirió revisión de la cicatriz por desplazamiento del tornillo y retiro en 1 caso por una nueva craneoplastía por hidrocefalia Se realizó una revisión directa de la placa en 22 casos, con un tiempo adecuado al esperado para la reabsorción de las mismas, en el sitio no se observaron trazos residuales de polímero, a la exploración visual, todos los sitios estaban completamente libres de osteolisis.
- 15 **HUESO AUTOLOGO:** En una serie de 73 craneoplastías con hueso autólogo sin subsecuente infección los autores citan la seguridad y eficacia del mismo, estos autores notaron que la reabsorción de hueso autólogo puede ser problemático en ciertas situaciones, principalmente en reconstrucción malar, en pacientes con Tricher C. Sin embargo con materiales aloplásticos se encontraron muchas dificultades en las situaciones de reconstrucción debido a la erosión sobre el hueso receptor. **METILMETACRILATO:** Tiene un gran uso en la reconstrucción traumática, en craneoplastía se ha dicho que hay una reabsorción variable del 25 y 45% pero esto no es verdad ya que en un meta-análisis de 45 estudios de craneoplastías de rutina con MMC mostró una tasa de infección de 5%, además Manson et al realizaron 42 craneoplastías usando metil metacrilato sin un solo caso de infección. Sin embargo los pacientes con reconstrucción de la bóveda craneana, pared orbitaria y nariz tienen un rango de infección de 23%. Todos estos pacientes han mostrado una historia de infección previa, indicando esto una historia de infección en la región como un factor significativo de riesgo para infecciones subsecuentes. El MMC fue usado por unirse fuertemente al hueso, además de ser de bajo costo El MMC es el material de elección en adultos con tejidos blandos de buena calidad sin antecedente de infección, sin embargo el MMC es una sustancia inerte y fija que no se adapta a los cambios del esqueleto

craneofacial, esto es una importante particularidad en casos de esqueletos en crecimiento, y una adicional desventaja de metil-metacrilato es que no hay incorporación al hueso en crecimiento. **HIDROXIAPATITA:** Es un material que permanece un gran tiempo sin reabsorber con mínimo hueso en el centro del material implantado, la experiencia clínica indica que la hidroxiapatita es un excelente biomaterial para la reconstrucción de bóveda craneana y no hay evidencia histológica significativa de incorporación de hueso o reabsorción de este biomaterial en humanos después de un periodo mayor a 3 años. **MEDPORE:** Es usado comúnmente para el aumento facial y la restauración de los defectos craneofaciales, la porosidad de este biomaterial permite al hueso y tejido blando incorporarse bien a los defectos, en un estudio comparativo de medpore vs. Silicón para reconstrucción del piso de la órbita en conejos demostraron que los implantes de medpore eran mas fuertes en su adhesión al hueso y tejidos blandos, los implantes de silicón demostraron una cápsula de tejido fibroso sin fijación al esqueleto. El medpore mostró aumento de vascularidad en tejidos blandos en 1 semana y crecimiento óseo en 3 semanas. **HUESO DESMINERALIZADO:** En un estudio de hueso desmineralizado para defectos de cráneo hubo desarrollo de hueso nuevo a las 8 semanas postimplantación, el crecimiento de nuevo hueso fue mayor en el sitio donde el implante se encontraba cerca de la dura formando continuidad con el hueso y el implante, en 4 años de seguimiento de hueso desmineralizado para reconstrucción craneal Salyer et al, fundamentaron la persistencia de hueso desmineralizado no vital en la mayoría de los implantes. Un avance de estos biomateriales está en los poros y en su facilidad de moldeamiento a los defectos, este material no es duro pero intenta servir como una matriz para hueso en crecimiento.

- 16 El empleo de injertos óseos como alternativa de reconstrucción de defectos óseos, ya sean congénitos u ocasionados como traumatismos, secuelas oncológicas e infecciosas, tienen como finalidad restablecer la integridad anatómica y funcional de una estructura alterada. Durante décadas, los investigadores se han dado a la tarea de encontrar en los injertos ciertas características que respondan a cada una de las necesidades de reconstrucción. Este hecho a llevado a estudiar y comparar algunas características de las estructuras óseas potencialmente donadoras, que incrementen las probabilidades de éxito del tratamiento y disminuyan considerablemente los posibles riesgos del tratamiento durante la toma de injerto. De igual manera se han estudiado diversos materiales implantológicos, sin embargo, estos no poseen la capacidad natural de inducir el proceso de regeneración ósea, haciendo de ellos materiales inertes biocompatibles de relleno que no substituyen las características de los injertos, pero utilizados conjuntamente. si así se requiere, pueden mejorar los resultados.

- 17 Los tratamientos actuales para la enfermedad periodontal destructiva (de las encías) no son capaces de restaurar el hueso y el tejido conectivo dañados que sirven de apoyo para los dientes. Por lo tanto hay limitaciones en el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada. La técnica quirúrgica (regeneración tisular guiada) quizá puede lograr regeneración y en consecuencia mejora los resultados quirúrgicos convencionales. Los resultados de esta revisión han demostrado determinada ventaja en el uso de RTG en los defectos intraóseos, pero con amplias variaciones en los beneficios que pueden lograrse en comparación con la cirugía convencional. No se pudieron identificar de una manera concluyente los factores determinantes de esta variabilidad. Por consiguiente los pacientes y los profesionales de salud deben considerar la previsibilidad de la técnica en comparación con otros métodos de tratamiento, antes de tomar decisiones finales sobre el uso. Por lo general los efectos adversos del tratamiento fueron menores y similares entre los grupos, aunque con un tiempo de tratamiento mayor para la RTG. Se recomienda investigación adicional para abordar el tema de la variabilidad y para identificar las características de la enfermedad o el paciente que estén más claramente asociadas con un resultado beneficioso.
- 18 Inicialmente los animales pesaban 4 a 6 Kg. y ganaron en promedio 25 Kg. en el tiempo del estudio, el diámetro del cráneo se incrementó en 16.4% y el diámetro transversal 4.3%, al final del estudio no hubo asimetría en el crecimiento del cráneo en algún animal. Cuando comparamos el lado experimental del grupo 2 y 3 no hubo diferencias estadísticamente significativas en la formación vertical del hueso en algún punto durante el experimento  $p > 0.1$ . La TAC visualizó en el grupo 1 regeneración ósea espontánea resultando en una disminución del tamaño del defecto de menos del 50%, las islas de hueso formadas se originaron de la duramadre. La continuidad del hueso fue observada en el sitio donde se formó el defecto en los animales del grupo 2, sin embargo en este grupo pequeñas perforaciones de 1 o 2 mm quedaron residuales, el tamaño de la bóveda craneal quedó asimétrica en comparación con el lado control. En todos los animales del grupo 3 la forma del defecto no fue identificable en la curva y el tamaño de la bóveda craneana apareciendo completamente simétrica, no hubo exceso de crecimiento óseo en el grupo 2 o 3. La microscopia fluorescente mostró expansión craneal centrífuga indistribuida con absorción de hueso en el lado experimental y aposición de hueso en el lado control en el grupo 1 y en ambos lados en el grupo 2 y 3
- 19 Se reporta la función y dinámica morfológica y proceso multifacético de la angiogénesis y los parámetros microcirculatorios durante el proceso de reparación ósea transplantados en fémur. La técnica de microscopia electrónica usando piel dorsal preparada luego de monitorización no invasiva repetitiva de las alteraciones morfológicas y funcionales. Simultáneamente con el desarrollo de un hematoma se incrementa la permeabilidad que primero se detecta con la alteración funcional la cual da una adaptación estructural incrementando la densidad vascular, consecuentemente la demanda en incremento del flujo sanguíneo fue inicialmente aumentada por un incremento en la tasa del flujo mediada por la velocidad y el

diámetro de adaptación. Con el incremento de la densidad vascular la tasa de perfusión tisular aumenta y actualmente estimula la tasa de flujo sanguíneo en 1 solo vaso disminuido, un grupo control con fémur inactivo fue usado para excluir la posibilidad de que la actividad mecánica alterara la microcirculación. En el grupo control no encontramos adaptaciones funcionales o estructurales, también la recalcificación de un defecto en una férula en elongación o crecimiento se observo en el grupo no inactivo, esto no ocurrió en el grupo control. Las propiedades de la microcirculación gobiernan no solo la eficacia de la liberación de substratos sino también el microcrecimiento metabólico el cual es esencial para la regulación de la expresión génica. La dinámica de alteración de la microcirculación luego de la destrucción de la integridad ósea son esenciales para la angiogénesis y Osteogenesis, aquí se demostró la alteración secuencial: Incremento en la permeabilidad microvascular es el paso esencial e inicial de la angiogénesis, la expresión de la permeabilidad induce citocinas como factor de crecimiento vascular endotelial que se eleva en el hueso y en los tejidos circundantes durante la reparación ósea. El incremento significativo de la región de vasos en el sitio de reparación ósea es lo que se observa aproximadamente al día 16 ya que al día 8 hay aumento solo de la permeabilidad, hay disminución de la concentración de citocinas angiogénicas a través de la absorción del hematoma. La posibilidad de que el estrés mecánico induzca lagunas de plasma es desconocido. El incremento en la permeabilidad (causa de las lagunas de plasma) es el incremento del tamaño de los poros los cuales sirven para la liberación también de sustancias. La nueva formación de vasos se caracteriza por vasos de pequeño diámetro con una alta velocidad de flujo y no hay alguna alteración en la reparación ósea por el diámetro de los vasos en el día 4 o el 16. Predictivamente hay una correlación entre el tamaño inicial del defecto y la extensión del defecto descalcificado remanente en el día 16, también la dimensión del defecto inicial correlaciona positivamente con la permeabilidad efectiva de la microvasculatura. Un efecto significativo de los parámetro de microcirculación en un fémur en crecimiento no se observó aunque la elongación es por si mismo hasta ahora un fenómeno no muy bien conocido. El análisis en vivo del proceso de calcificación durante la reparación ósea sugiere una completa calcificación a los 16 días, la histología reveló que la osificación endocondral dan una completa regeneración al día 16 la completa regeneración puede llevar un largo proceso de osificación.

- 20 Demostramos que el transplante de células de medula ósea que contiene tanto células hematopoyéticas como progenitoras junto con matriz ósea desmineralizada resulta en el desarrollo de hueso y microambiente estromal dando hematopoyesis. La distribución de las partículas de matriz ósea desmineralizada están alrededor del nuevo tejido óseo y este es eventualmente remodelado. La nueva forma del microambiente estromal esta muy poblado de células progenitoras hematopoyéticas también contienen en las células de medula ósea o del injerto compuesto resultando en un órgano osteohematopoyetico consistiendo de hueso y microambiente estromal que soporta diferenciación normal de células inmnohematopoyeticas todas originadas del sitio donador derivados de células de médula ósea. Nosotros predijimos en base a nuestros datos que células de medula ósea y matriz ósea

desmineralizada compuestos pueden ser usadas para reemplazar un microambiente estromal anormal para la reparación de tejido hematopoyético en cavidades de medula ósea en un solo procedimiento.

- 21 **Inducción de Angiogénesis:** Al determinar el efecto del factor de crecimiento endotelial vascular liberado en los vasos sanguíneos en crecimiento en un modelo de defecto de hueso, nosotros implantamos algunos andamios en los defectos de tamaño crítico en el cráneo de ratas. La densidad de los vasos sanguíneos presentes en los andamios de polilacticocoglicólido (PLG)-1 , andamios mineralizados de PLG-2 y andamios mineralizados con factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)-3 fueron medidos luego de 2 semanas postimplantación. Los cortes histológicos señalaron relativamente poco flujo sanguíneo en el grupo 1 y 2, al contrario en el grupo 3 los andamios mostraron una gran densidad de vasos sanguíneos colocados entre los andamios. La cuantificación de vasos sanguíneos a través de la superficie total de los andamios confirma que los andamios mineralizados y con factor de crecimiento endotelial vascular tienen una mayor densidad de vasos sanguíneos que los mineralizados o con VEGF. Pero además la región central del implante del grupo 3 contiene mas vasos que el grupo 1 y 2.
- Regeneración Ósea:** El efecto de la presencia biomineral y la inducción de la angiogénesis en la regeneración de tejido óseo dentro de los defectos de tamaño crítico luego de 14semanas fueron analizadas, en contraste en un defecto no tratado el cual mostró solo mínima regeneración aposicional con una delgada capa de tejido fibroso, los defectos tratados con andamios mineralizados y factor de crecimiento endotelial estaban completamente puenteados con tejido. Los puentes del defecto del área con tejido parecen similares a baja magnificación para los 3 grupos experimentales, sin embargo la interfase entre el hueso nativo y el implante fue inicialmente tejido fibroso en el grupo control, había tejido óseo en la misma región en los siguientes 2 grupos. Subsecuentemente ese tejido fue mas específico para la presencia de matriz osteoide y tejido mineralizado para la confirmación del tejido óseo en crecimiento dentro de los andamios. Histológicamente el análisis indicó que fueron pequeñas regiones de matriz osteoide dentro del interior de los andamios control, y una gran cantidad de tejido osteoide en cada condición experimental. Hubo un incremento estadísticamente significativo en tejido mineral funcional en el grupo 3 en comparación con el 1 y 2 indicando que la angiogénesis permite una mineralización más completa para regenerar el tejido en el área afectada
- 22 **La medicina Biomolecular** es definida como el estudio de la regulación genética de los mecanismos biológicos, favorecido en parte por los proyectos en genoma humano que prometen genoma humano entero en poco tiempo, el impacto de los avances biomoleculares en cirugía plástica en el siglo 21 la era postgenómica será enorme En la cicatrización de heridas numerosos factores de crecimiento tienen un papel predominante

- 23 La búsqueda de un sustituto apropiado para hueso ha existido por tanto tiempo casi como la cirugía misma desde metales con sus grandes limitantes hasta la actualidad los llamados biomateriales, desde los años 20's se ha investigado la hidroxiapatita que es el principal componente mineral de los dientes y los huesos. En las pasadas décadas se ha visto un remarcado avance en el desarrollo y uso clínico de la hidroxiapatita, hay dos formas una forma con macroporos de tipo cerámico y otra de tipo no cerámico y ambas se utilizan para la cirugía reconstructiva. La hidroxiapatita junto con hueso autólogo, aloinjerto de hueso y hueso desmineralizado se ha usado para la reconstrucción esquelética del cuerpo y para aumento. En ciertas situaciones se le confiere claro avance sobre otras opciones. Sin embargo la hidroxiapatita no es osteoconductiva y esto puede ser ciertamente restrictivo en algunas reconstrucciones. Además la durabilidad a largo plazo de esos componentes en relación a aumento o reconstrucción aun requieren más estudios.
- 24 La esqueleto génesis embrionica requieren íntima interacción entre la superficie epitelial y mesodermo. Observaciones clínicas durante la cirugía de craneosinostosis sugieren que la dura tiene una influencia directa sobre la formación de hueso craneal. Operman demostró que la dura podía inhibir la formación de hueso en la sutura coronal al producir una sustancia soluble similar a la heparina. Sin dura la dura juega un papel central en la morfogénesis del cráneo pero es difícil aislarla ya que en vivo también tiene otros efectos sobre los componentes del sistema nervioso central como líquido cerebroespinal, cerebro y leptomeninges, la dificultad in vitro es que la duplicación auténtica requiere un microambiente extremadamente complejo. Nosotros buscamos respuesta a 3 preguntas 1)Puede la dura inducir osteogénesis sin la influencia del cerebro 2)Si es así la duramadre heterotópica puede inducir Osteogenesis requiriendo interacción mesenquimal durante la ontogenia 3) Tiene la duramadre alguna diferencia regional, la tercera pregunta es importante ya que da una luz en el reciente descubrimiento de la subpoblación condrogenica dentro de las membranas embrionicas en aves. 30 ratas adultas fueron divididas en 2 grupos en el grupo 1 la dura neonatal fue transplantada en un orificio epiteliomesenquimatoso al resecar todo el panículo subcutáneo y dejar expuesto solo los folículos pilosos (n=20), en el grupo 2 la dura neonatal fue transplantada en 2 orificios mesenquimatosos (en el espacio entre el tejido adiposo y el músculo latísimo dorsal del colgajo (n=10), 2 tipos de injerto de dura fueron usados dura sutural y de hueso parietal de ratas de 24 hrs de nacidas los orificios se hicieron en la porción caudal de la escápula un orificio en cada lado derecho e izquierdo. La dura sutural se coloco del lado izquierdo y la parietal del lado derecho. Se observo formación ósea en 15 de 18 ratas en el grupo 1 (2 animales murieron por la anestesia) Ninguna de los 10 animales en el grupo 2 tuvieron formación ósea encontrando una gran cantidad de fibrosis en el área estadísticamente significativa(  $p < 0.0001$ ) 4 de los 18 injertos de la dura sutural en el orificio epiteliomesenquimatoso mostraron formación de cartílago la dura parietal no indujo condrogénesis aunque no es estadísticamente significativa.

- 25 40 animales se estudiaron 20 inmaduros de menos de 4 semanas y 20 maduros de mas 6.5 meses como control, se hicieron 4 grupos cada uno tenia 5 animales inmaduros y 5 maduros se hicieron gránulos de hidroxiapatita mezclada con sangre y colágeno de fibrina, en el grupo I solo se levanto y retiro el periostio parietal, el grupo II se coloco hidroxiapatita entre el periostio elevado y el hueso parietal, el grupo III se hizo una craniectomia de 1x1 cm posterior a la sutura coronal sin cruzar la línea media el grupo IV se hizo una craniectomia de 1x1 cm posterior a la sutura coronal sin cruzar la línea media y se reconstruyo el defecto con gránulos de hidroxiapatita entre la dura y el periosteo. Todos los animales sobrevivieron al estudio no hubo complicaciones intraoperatorias ningún animal mostró anomalidades en el grosor o contorno en el cráneo, no hubo diferencias estadísticamente significativas  $p < 0.05$  en las medidas entre los animales inmaduros y en la mayoría de los animales maduros del grupo control, no hubo diferencias estadísticamente significativas  $p < 0.05$  intra o intergrupo entre el lado derecho e izquierdo al medir la distancia entre el canal auricular externo y el foramen infraorbitario. macroscópicamente todos los sitios se encontraban totalmente incorporados al cráneo, los animales con implante de hidroxiapatita (grupo II y IV) el examen microscópico no mostró evidencia de migración del implante y todos los implantes aparecen incorporados. Histológicamente de la sección quirúrgica revelo que no había migración de la hidroxiapatita entre el hueso craneal y la dura alrededor del hueso en crecimiento y los gránulos de hidroxiapatita había gran cantidad de material fibroso en animales maduros e inmaduros, ninguno de los animales mostró completo hueso en la totalidad de la craniectomia. No hubo proceso inflamatorio o reacción a cuerpo extraño
- 26 Por décadas los cirujanos han explorado la habilidad de los infantes de reosificar grandes defectos en cráneo, se ha demostrado el rol de la duramadre en comunicación con los osteoblastos durante el proceso de reosificación craneal, los autores usan un novedoso sistema in vitro que recapitula in vivo la relación anatómica de esa población celular, el cultivo primario de osteoblastos de ratas de 2 días de edad se realiza en 6 placas cultivando células de la duramadre inmadura no asociada a la sutura, este sistema de co.cultivo permite que 2 poblaciones celulares en crecimiento permanezcan en contacto. Los autores determinan por primera vez los signos paracrinos de la duramadre inmadura y como influyen en la actividad biológica de los osteoblastos, estos últimos proliferaron significativamente rápido en 2 días en co-cultivo ( $p < 0.05$ ) y en 4 días en cultivo de osteoblastos solo ( $p < 0.01$ ), luego de 20 días el co-cultivo expresó grandes cantidades de mRNA con varios marcadores de diferenciación osteoblastica incluyendo colágena alfa-1,(4 veces) fosfatasa alcalina (2.5) veces, osteopontín(3 veces) y osteocalcina(4 veces) que el cultivo de osteoblastos solo. Luego de 30 días, el co-cultivo de osteoblastos produjo nódulos óseos que fueron significativamente mayores en numero ( $p < 0.04$ ) y un área total mayor ( $p < 0.003$ ) que los osteoblastos solos. Para entender el principio del efecto de las células durales en la expresión genética de los osteoblastos los autores compararon la expresión de los genes candidatos, transformando factor de crecimiento B-1y factor de crecimiento de fibroblastos 2 en células durales y osteoblastos antes de 5 días de cultivo, interesantemente la duramadre

produjo marcadores de esas citocinas osteogénicas comparadas con osteoblastos.

- 27 En 55 conejos New Zealand 1 cm de longitud en el fémur fue resecado, aproximadamente 20% de la longitud total. El fémur fue reconstruido con una placa mandibular de titanio, cubriéndolo completamente. En 38 animales esta cobertura fue llenada con hueso desmineralizado para inducir que se forme hueso en el defecto. En el grupo 1 (n=23) la placa se dejó en su sitio durante todo el estudio (12 meses), en el grupo 2 (n=15) la placa fue retirada a las 8 semanas de colocado el hueso desmineralizado y se siguió también por 12 meses, en el grupo 3 (n=10) no se colocó algo en el defecto, en el grupo 4 (n=7) el defecto fue reparado con injerto autólogo. En todos los animales que recibieron hueso desmineralizado la osteotomía se encontraba completamente reparada con hueso nuevo en 6 a 8 semanas, ninguno del grupo 3 de control foró hueso ( $p < 0.001$ ) 86% del grupo control 4 (injerto autólogo) formaron hueso en el sitio de la osteotomía. Además 90% del grupo control 3 no había hueso a las 8 semanas en comparación con el grupo en el que se colocó el hueso desmineralizado ( $p < 0.001$ ). En el grupo 1 el análisis después de 12 meses demostró que era fácilmente fracturable por lo que se considera que la placa mandibular debe permanecer para soportar el estrés. En contraste en el grupo 2 (en la cual la placa fue removida a las 8 semanas) el hueso remodelado e hipertrofiado en respuesta al stress fisiológico del peso del animal al final de los 12 meses fue esencialmente idéntico al fémur normal.
- 28 La reconstrucción de defectos óseos para anomalías congénitas o luego de pérdida ósea traumática o neoplásica representa un gran problema en cirugía craneofacial. La habilidad de la calota para regenerar esos sitios se limita con el paso de los años, el método ideal para facilitar la regeneración ósea no existe, algunas investigaciones han señalado el uso de autoinjertos o aloinjertos con hueso desmineralizado como una buena opción. Algunos materiales se han usado con las desventajas asociadas de la aplicación de un cuerpo extraño, La remodelación y resorción de hueso injertado puede ocurrir debido a una inadecuada cobertura de tejido muscular periférico, los materiales aloplásticos no son predecibles en proveer la formación completa de hueso y su uso en reparaciones craneofaciales son limitadas. El uso de matriz ósea desmineralizada y los factores de crecimiento derivados de la matriz ósea en la regeneración de la calota es promisorio, El prolapso de los tejidos blandos adyacentes y la rápida migración de fibroblastos dentro de los defectos óseos ha sido descrito como un obstáculo para la regeneración ósea. La base de la regeneración ósea guiada es el uso de membranas de barrera para prevenir que los tejidos blandos adyacentes y los fibroblastos entren en el defecto y facilitar la repoblación de células productoras de hueso y se ha visto aumento de la Osteogenesis en experimentos con este método, hay múltiples factores que afectan la reparación ósea incluyendo las propiedades osteogénicas del pericráneo y de la dura, el periostio provee flujo sanguíneo al hueso cortical y células osteoprogenitoras para la regeneración ósea, la dura también ha mostrado contribución para la reosificación pero este potencial varía con la edad animal. Un orificio en forma bilateral en la región parietal de la calota de 100mm<sup>2</sup> fueron

realizados en 16 animales inmaduros y 16 maduros, los defectos parietales fueron aleatorizados en 1 de 4 grupo dependiendo del sitio donde se colocó una membrana de politetrafluoroetileno en la dura o/y el pericráneo, los animales fueron sometidos a eutanasia a las 12 semanas, el análisis histológico fue realizado para cuantificar el área del defecto original del hueso, la nueva formación ósea y la densidad del nuevo hueso, la formación ósea fue cuantificada separadamente tanto en la periferia como en el centro del defecto, la formación del hueso externo fue también cuantificado en el lado de la dura y el pericráneo, la regeneración ósea fue incompleta en todos los grupos a las 12 semanas de estudio. La dura fue mas Osteogénica que el pericráneo en animales maduros e inmaduros, hubo mas hueso alrededor del defecto en el lado dural en el grupo donde se colocó la placa de PTF y el crecimiento fue significativamente mayor en los animales inmaduros que en los maduros, la dura parece ser una base importante para el nuevo hueso central debido a que en los grupos donde se bloqueo la dura y el grupo de la placa de PTF resultó en una disminución significativa en la densidad del hueso central del defecto tanto en animales maduros e inmaduros. Paradójicamente al aislar el pericráneo en animales maduros resultó en una significativa reducción de nuevo hueso en el área, mientras en el sitio donde si hay pericráneo hay formación de nuevo hueso, en el grupo control hubo la mayor área total de hueso nuevo.

- 29 Las placas y los tornillos proveen una estabilidad convencional para la fijación craneofacial, proporcionando la flexibilidad necesaria y resultados cosméticos aceptables para procedimientos de reconstrucción, se ha documentado bien que algunas de las técnicas mas modernas de fijación dan un retraso en el crecimiento del cráneo principalmente en pacientes pediátricos. Los sistemas de microplacas son complicados, requieren experiencia para su aplicación adecuada y tiempo extra en el quirófano, por lo tanto se intenta buscar un nuevo método de fijación, el butil-2 cianoacrilato es fácilmente aplicable, biocompatible, resistente, bioresorbible que provee una alternativa de fijación, el objetivo de este estudio es determinar si la fijación con cianoacrilato de un colgajo óseo en una craneotomía en conejos es un método seguro para fijación en cirugía craneofacial, también investigando la respuesta inflamatoria al tejido adyacente incluyendo la piel cabelluda cráneo y cerebro. En 33 conejos adultos se elevó un colgajo óseo, el hueso fue fijado en el grupo 1 con cianoacrilato (n=3), en el grupo 2 con microplaca y tornillos(n=14) y otro fue colocado sin fijación en el grupo 3 (n=6). La cicatriz fue normal y no hubo cianoacrilato residual con inflamación perifolicular, linfocitos y fibrosis dérmica. En el cerebro había 2 de los 13 conejos que demostraron polímetro residual en la superficie del cerebro con una moderada presencia de astrocitosis a las 8 semanas del postoperatorio, no hubo evidencia de meningitis o necrosis cortical asociada con el polímetro, los animales en donde se fijo con placa y tornillo o sin fijar tuvieron reportes histológicamente normales, la posibilidad de efectos tóxicos directos con el cianoacrilato fue estudiado mas en un segundo estudio donde el polímetro fue colocado directamente sobre la superficie del cerebro, y este fue bien tolerado sin evidencia significativa de respuesta inflamatoria o necrosis. Hueso: el análisis histológico fue realizado por análisis cuantitativo de hueso

sano, en el grupo control el hueso se encontraba con pérdida de estroma fibroadiposo entre el periosteo y el hueso, 2 de los 6 animales no mostraron formación de puentes óseos a lo largo de la osteotomía, en los conejos fijados con placa y tornillos, todos los especímenes tuvieron conectividad ósea a lo largo de la osteotomía con actividad osteoblástica, en los conejos que se hizo la fijación con cianoacrilato había células parecidas a osteoclastos en el defecto óseo, la degradación del polímetro fue directamente adyacente a la isla de actividad ósea similar a la que se encontró en el grupo que se fijó con la placa. El análisis microdensitométrico reveló ser equivalente la densidad ósea en el grupo del cianoacrilato y la placa tendiendo a una menor densidad en el último grupo ( $p=0.11$  y  $0.09$  respectivamente)

- 30 La duramadre es la cobertura de las meninges y es esencial para la morfogénesis de la calota, en la fusión postnatal de las suturas y la reparación ósea de los defectos de cráneo, Numerosos estudios han mencionado el papel fundamental de la duramadre, hay poca información acerca de los mecanismos de regulación de la biología celular de la duramadre durante la osificación de la calota, trabajos hechos previamente por los autores los llevaron a demostrar en el laboratorio que las células de la duramadre no asociada a suturas en ratas de 6 días de edad expresaban altos niveles de factor de crecimiento 2 de fibroblastos cuando se comparaban estos mismos parámetros en ratas de 60 días de edad en donde el nivel de este factor es menor. Debido a que los mamíferos tienen la capacidad de regenerar ciertos defectos en calota, ahora en este estudio se estudia los factores autocrinos y paracrinos del factor 2 de crecimiento de fibroblastos en la proliferación, expresión genética y la producción de fosfatasa de células durales. El cultivo de células durales no asociadas a la sutura fueron establecidas para ratas de 6 días de edad y fueron estimuladas con FGF-2. Las células durales fueron estimuladas con FGF-2 proliferaron significativamente más rápido que células no tratadas a las 24 hrs vs. 48 hrs respectivamente. Sin embargo, las células durales estimuladas con FGF-2 con el marcaje de expresión 7 el antígeno nuclear proliferó más que el cultivo control.
- 31 Se ha demostrado que el periostio tiene una población celular, incluyendo condroprógenitoras y osteoprogenitoras, que pueden formar cartilago y hueso en condiciones apropiadas, en el presente estudio el periostio fue retirado y se cultivaron sus células usándose para cultivar defectos de tamaño crítico en calota en un modelo en conejos, el periosteo fue aislado de conejos blancos New Zealand y se permitió el desarrollo de cultivos celulares con los análogos de timidina(bromodeoxiuridina) para su localización posterior y se colocaron después en una matriz de ácido poliglicólico absorbible. 30 conejos adultos fueron divididos en 3 grupos, un solo defecto de 15 mm de diámetro de espesor total en cráneo de cada conejo. En el grupo I los defectos fueron reparados usando una placa reabsorbible de ac. poliglicólico implantado con células de periostico. En el grupo II el defecto fue reparado con un implante de ácido poliglicólico no tratado, en el grupo III el defecto no fue tratado. Se les realizó eutanasia a todos los conejos a los 4 y 12 semanas de postoperatorio. El sitio del defecto fue estudiado

histológicamente, biológicamente, y radiológicamente. En el análisis in vitro del cultivo de las células de periostio indicando un fenotipo osteoblástico, con producción de osteocalcina por encima de 1,25, vitamina D, inducción. In vivo los resultados a las 4 semanas mostró islas de hueso en la reparación de defectos con el implante de ácido Poliglicólico tratados con células de periostio (grupo 1), los defectos reparados con implantes de ácido poliglicólico no tratados (grupo 2) se encontró tejido fibroso. El contenido de colágeno fue significativamente mayor en el grupo 1 comparado con el grupo 2  $p < 0.006$  fue de mayor peso, después de 12 semanas había largos trechos de hueso en el grupo 1 sin embargo había algunas islas de hueso en el grupo 2 y 3 incluso. La radiodensitometría demostró un incremento significativo de la radiodensidad de los sitios de defectos en el grupo 1 comparados con el grupo II y III. El nivel de bromodeoxyuridine se detectó por inmunofluorescencia, fue identificado en una nueva formación de hueso en el grupo I tanto en la semana 4 y 12, confirmando la contribución de las células cultivadas de periosteo en esta formación de hueso.

- 32 La cirugía craneofacial frecuentemente requiere el uso de injertos óseos, por lo tanto los autoinjertos son el procedimiento estándar para injertos óseos, algunas veces no es posible obtener el injerto por los riesgos que esto conlleva. El uso de aloinjertos provee una alternativa razonable a la necesidad de material, el aloinjerto deshidratado soluble es un proceso múltiple por el que se obtiene este, en el cual el hueso de cadáver humano es procesado por baños con cambios osmóticos y esterilización gamma, este proceso elimina los riesgos de transmisión de infecciones, disminuye la antigenicidad sin alterar las propiedades mecánicas del hueso. Este aloinjerto deshidratado fue usado para la reconstrucción de deformidades craneofaciales en 24 pacientes entre 1988 y 2002. La resorción de los aloinjertos y el resultado de la intervención quirúrgica fueron evaluados con placas radiográficas y TAC tridimensional 12 meses después de la cirugía, en 21 pacientes. Las pruebas serológicas para anticuerpos de VIH, hepatitis B y Hepatitis C fueron realizadas. Las biopsias fueron tomadas de donde se tomó el injerto. El seguimiento a largo plazo en este grupo fue de 30 meses (rango de 8 a 60 meses), los resultados de pruebas serológicas fueron negativas en todos los pacientes 71% de los pacientes (15 de 21) no mostraron reabsorción con fusión total o parcial del aloinjerto, un paciente mostró pérdida total del injerto, y los restantes 5 pacientes tuvieron 10 a 25% de reabsorción. La fijación rígida del aloinjerto, el contacto del aloinjerto con la duramadre y el periosteo y la prevención de espacios muertos alrededor del aloinjerto son los factores más importantes para tener resultados satisfactorios, por lo tanto este método puede utilizarse con buenos resultados en casos seleccionados
- 33 El uso clínico de injerto óseo es ampliamente conocido en cirugía craneofacial, pero la dinámica de la integración del injerto de hueso en el esqueleto craneofacial nunca ha sido bien caracterizado. Trabajos previos demostraron que el mantenimiento de Volumen de los injertos óseos en la integración y posición es una consecuencia de sus características de la microarquitectura, y su origen embriológico. Nathanson examinó el uso de injerto en modelos de conejo sin embargo sus observaciones estaban

limitadas debido a que no estuvieron dirigidos hacia las características de Volumen o diferenciación de acuerdo al tipo de injerto, Whitaker en 1989 introdujo el concepto de características biológicas ya que el cuerpo esta genéticamente predeterminado con esas características a repetirse constantemente, basándose en forma empírica de que el origen embriológico era el principal determinante de la integración ósea, en el mismo año La Trenta pudo demostrar el mantenimiento de grandes volúmenes y el peso de injertos basándose en la fijación rígida para la sobrevivencia de los injertos, finalmente los injertos usados eran compuestos (cortical y esponjosa). Ozaki y Buchmann examinaron el mantenimiento del volumen del injerto óseo por separado según si era cortical o esponjoso, los resultados apoyaron la hipótesis de que el patrón de reabsorción del injerto esta determinada por las características de microarquitectura, pero podría ser modificada por las diferencias del ambiente local del sitio receptor del injerto. El propósito de este estudio fue investigar cuales eran las propiedades determinantes del mantenimiento de volumen del injerto óseo colocado en el esqueleto craneofacial, pero puede colocarse en cualquier lugar, la hipótesis fue que el mantenimiento del volumen de un injerto podría ser mejor explicado en base a sus características microarquitectónicas del injerto (cortical vs. esponjoso) mas que su origen embriológico (membranoso vs. endocondral) y que el determinante primario del desarrollo del injerto óseo es la interacción entre las características microarquitectónicas del injerto y el ambiente mecánico local en el cual el injerto óseo es colocado. Injertos de hueso cortical y esponjoso fueron colocados de cresta iliaca (origen endocondral) en 25 conejos y hueso cortical fue colocado de la mandíbula (origen membranoso) en cada conejo, 4 orificios por trepanación de 7 mm de diámetro se hicieron en el cráneo de cada conejo cada defecto fue llenado con hueso cortical endocondral, hueso esponjoso endocondral o hueso cortical membranoso o nada como un sitio control en cada espécimen, Se les hizo eutanasia a los animales a las 3, 8 o 16 semanas, Los cráneos fueron sujetos a microtomografía y características histológicas. El análisis microtomográfico demostró significativo incremento en el volumen del hueso actual desde el día 0 hasta el día de la muerte en todos los animales en todos los tipos de injertos, El hueso cortical demostró significativo incremento en el volumen ocupando el espacio en todos los puntos. a las 16 semanas no había diferencias estadísticamente significativas, para el volumen o el espacio ocupado de acuerdo al tipo de injerto no hubo reabsorción en ningún injerto, al contrario todos los tipos de hueso mostraron aumento de volumen, las células de la esponjosa demostraron la mayor capacidad para incrementar el volumen óseo, todos los tipos de injerto tuvieron in cierto estado de volumen óseo como si estuvieran controlados por algún tipo de regulador local. El regulador es el ambiente mecánico local en el cual el injerto fue colocado. Esto fue corroborado por los hallazgos de que el hueso injertado incorporaba las características de donde fue colocado más que mantener sus características nativas.

## ANALISIS DE LAS CONCLUSIONES DE LOS ARTICULOS

- 1 Los resultados revelan que los defectos reparados con Caprotite no muestran significativa diferencia en la regeneración ósea comparada con los otros grupos sin embargo los defectos reparados con la placa muestran pequeñas islas de hueso y no uniones fibrosas que si se encuentran en los defectos no reparados y en aquellos en dónde hubo factores de crecimiento, esto sugiere que la placa promueve la Osteogenesis en los defectos pero de una manera muy lenta.
- 2 Varios estudios mostraron que existen formas alternativas a los métodos farmacológicos para estimular la osteogénesis, pero mientras tanto estudios adicionales deben ser realizados para un mayor entendimiento de los factores involucrados en los diferentes tratamientos
- 3 La regeneración de tejidos esta basada en el entendimiento de la formación de tejidos y regeneración con un rango de crecimiento hasta la formación de tejido funcional. La reconstrucción de defectos de pequeño y moderado tamaño usando ingeniería tisular es técnicamente factible y pueden ser una alternativa para el injerto de hueso autólogo para ciertas condiciones clínicas como la reconstrucción de grandes defectos óseos. La formación ósea seguida de la inyección de osteoblastos es ahora evaluada para nuevos modelos, en el entendido de que la vascularidad es un elemento importante para la regeneración ósea
- 4 En un sitio de osteotomía y en defectos óseos, la invasión de tejido fibroso maduro puede resultar en una situación indeseable, incluso mal unión o encapsulamiento por lo tanto el concepto de regeneración ósea guiada puede prevenir estos problemas
- 5 El estudio histológico de una placa y gránulos de hidroxiapatita removida después de su uso in vivo por 2 años y 9 meses, mostraron fusión de hidroxiapatita al cráneo y formación de hueso nuevo, la hidroxiapatita tiene capacidad osteoconductiva, es biocompatible y es el material ideal no absorbible para reconstrucción de cráneo en adultos
- 6 Las CMS derivadas de un tejido adulto presentan unas células progenitoras importantes para la aplicación de ingeniería tisular y medicina regenerativa, las modalidades pueden incluir implantación directa y/o ingeniería tisular ex vivo en combinación con biomateriales biomiméticos y /o derivados biológicos o recombinantes. Estudios futuros podrán dirigirse ciertas características celulares o moleculares para una óptima de identificación, aislamiento, expansión y entendimiento del rol endógeno natural de las CMS en tejido anormal y normal funcional.

- 7 En este caso la técnica de ROG mostró resultados favorables en la formación ósea sobre la dehiscencia y fenestración encontrada sobre los implantes - La cobertura completa de la membrana durante el periodo de cicatrización es crítica para el éxito de la regeneración ósea guiada -Debido a la exposición de la membrana fue necesaria su eliminación prematura, lo cual disminuyó la cantidad y calidad de la formación ósea -Es necesario tener un grosor adecuado de tejido blando para poder llevar a cabo la cobertura completa de la membrana durante el periodo de cicatrización
- 8 Los hallazgos sugieren que existe adaptación y remodelación ósea en las placas de medpore, que la relación de reabsorción y formación ósea está relacionada con el tiempo después de colocado el implante y la formación de nuevo hueso pudo encontrarse cerca de la superficie del medpore.
- 9 El tratamiento con concentrado plaquetario preparado que es 5 veces mas base de plaquetas aumenta significativamente la maduración de las heridas pero únicamente los primeros 14 días. La rápida cicatrización de las heridas fue lo que se esperaba en los modelos quirúrgicos, en los cuales se observan los efectos biológicos de una cicatriz madura. El concentrado puede usarse en escenarios en los cuales requerimos de una cicatrización acelerada.
- 10 La experiencia a largo plazo en múltiples pacientes demostró que las placas de ac. Poliglicólico Poliláctico y los tornillos reabsorbibles de fijación son seguros y efectivos como el metal sin los riesgos adicionales de infección o inestabilidad. Esto elimina la necesidad de un procedimiento secundario y permite un mayor avance, teniendo una baja incidencia de reacción a cuerpo extraño ya que el material es metabolizado y reabsorbido por el cuerpo sin requerir mas tratamiento
- 11 Nuestra experiencia con placas para cubierta prefabricadas de polimetil metacrilato para reconstrucción craneal ha sido promisoria, la técnica reduce el tiempo quirúrgico con adecuados resultados estéticos, la fijación del implante permite una disminución en el espacio muerto, impidiendo el cambio de migración y mal posición con reducción del riesgo de infección.
- 12 La capacidad de la proteína morfogenética para inducir formación ósea es bien conocida en animales de experimentación y ha sido recientemente demostrada en humanos. Aun hoy hay cambios y variaciones en las aplicaciones en humanos. Nosotros sugerimos que en estudios futuros necesitaremos ubicarnos en el desarrollo del material aplicado con sus propiedades mecánicas y una practica quirúrgica apropiada para el desarrollo controlado de la PMG
- 13 Los resultados clínicos, con estas placas de polímero, demostraron seguridad y eficacia para el uso de aplicaciones craneofaciales pediátricas, no se observaron algún efecto adverso a largo plazo en cuanto a reacciones de tejidos blandos o reabsorciones completas del polímero

- 14 Las placas de copolimero parecen ofrecer estabilidad biomecánica similar a los sistemas de micro fijación metálica, determinado por estabilidad operatoria y el mantenimiento del contorno esquelético. Hay evidencia radiográfica de separación de los segmentos de hueso fijados los cuales indican crecimiento regional de hueso imperceptible. El desarrollo de microtornillos reabsorbibles que reemplazan a los de metal proveen un completo sistema de fijación craneofacial que puede ser el estándar para la fijación rígida de hueso en hueso craneofacial inmaduro
- 15 Esta revisión estudia el desarrollo de los biomateriales mas recientemente usados para la reconstrucción del esqueleto craneofacial, algunos no son biomateriales ideales, hay numerosas alternativas para los injertos autólogos, estos biomateriales particularmente bien situados en el aumento esquelético pueden ser igualmente impredecibles en la reabsorción que el injerto autologo, todos estos biomateriales la porosidad puede ser un factor significativo para el crecimiento óseo dentro del implante. el MMC no es poroso y no tiene capacidad para formar hueso en crecimiento, Hidroxiapatita tiende a contener microporos, tanto experimental como clínicamente se indica que hay a largo plazo hueso en crecimiento dentro de estos materiales igual en aquellos con macroporos. Los biomateriales de la presente revisión tienen limitaciones incluyendo MMC, HAPT, Medpore. En teoría formas granulares de hidroxiapatita, el nova bond y hueso desmineralizado en pasta pueden remodelarse en el esqueleto craneofacial PERO NO HAY DATOS A LARGO PLAZO EN LA EVALUACION DE ESTUDIOS CLINICOS QUE ESTOS BIOMATERIALES SE ADAPTEN AL ESQUELETO EN CRECIMIENTO
- 16 Indudablemente los injertos óseos y de estos principalmente los autoinjertos ofrecen grandes y mayores beneficios comparados con materiales implantológicos (aloplásticos biocerámicos, polímeros) empleados para la reconstrucción de defectos óseos del complejo craneofacial. Las regiones potencialmente donadoras (costilla, cresta iliaca, calota craneal, radio, diáfisis tibial, mandíbula, maxilar, entre otros) proporcionan al cirujano un tipo de injerto idóneo para cada necesidad de reconstrucción por lo que se deja criterio de este su elección y utilización
- 17 La RTG tiene un efecto mayor sobre las medidas de sondeo del tratamiento periodontal que la cirugía abierta a colgajo incluida una ganancia de inserción mejorada, menos crecimiento de la recesión gingival y mayor ganancia en el sondeo de tejido duro en la cirugía de reentrada. Sin embargo hay una marcada variabilidad entre los estudios y se desconoce la relevancia clínica e estos cambios. En consecuencia, s difícil establecer conclusiones generales acerca del beneficio clínico de la RTG. Aunque hay pruebas de que la RTG puede demostrar una mejora significativa sobre la cirugía abierta a colgajo convencional, los factores que afectan los resultados están poco claros a partir de la bibliografía y quizá incluyan problemas de la realización de estudios como el sesgo. Dado que los informes de los ensayos a menudo estaban incompletos, se recomienda que los ensayos futuros se ajusten a la declaración CONSORT en su ejecución y notificación

- 18 Nuestra primera hipótesis fue rechazada, contrariamente a lo que asumimos la inducción ósea por la proteína morfogénica 7 fue superior al trasplante de partículas óseas, en este modelo de crecimiento encontramos volumen, grosor y tamaño normal de la bóveda, sin embargo solo la cantidad pero no la calidad de hueso fue diferente. Nuestra segunda hipótesis fue confirmada la no hubo disrupción en desarrollo craneal en hueso transplantado o en el uso de proteína morfogénica 7
- 19 Las alteraciones secuenciales primero en la vasculatura pre-existente y luego en la nueva formación de los vasos identifican propiedades de la microcirculación que inician un proceso dinámico, la eficiencia es llevada por terapias de modulación adyuvante al mecanismo de reparación ósea que dependerá no solo de la eficiencia intrínseca pero también del momento en que la terapia sea iniciada, la terapia depende de la liberación de macromoléculas los cuales son más eficientes al momento en que aumenta el tamaño de los poros de los vasos que aumenta la perfusión tisular con aumento de la reparación ósea
- 20 El punto más interesante para consideraciones futuras es la calidad del sistema inmune formada de novo por las células de la médula ósea reconstruyendo una nueva forma de microambiente, hasta este aspecto puede determinar el futuro rol potencial en la médula intraósea transplantada en procedimientos clínicos, estudios preclínicos y preliminares confirman la eficacia de las células de médula ósea y matriz ósea desmineralizada combinados para las indicaciones propuestas como regeneración de cartílago y hueso.
- 21 El estudio apoya el concepto de que la angiogénesis puede aumentar la regeneración ósea. Lo anterior sugiere que la angiogénesis permite la diferenciación y la maduración de los osteoblastos que han infiltrado y las células precursoras de osteoblastos durante el desarrollo de hueso nuevo probablemente haya liberación de señales solubles osteoconductivas. Los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial observado en este estudio corroboró este estudio que este factor tiene un papel muy importante e induce la angiogénesis en la osificación endocondral. Estudios recientes también indican que el VEGF aumenta la migración y diferenciación de osteoblastos y es esencial para la regeneración de tejido óseo.
- 22 La nueva tecnología crece rápidamente que permite el nivel de expresión de cientos de genes, con este tipo de bioinformación molecular permite la regulación de los sistemas biológicos para iniciar un tratamiento en pacientes. Como cirujanos plásticos este conocimiento podría afectar nuestro tratamiento en defectos de los 3 tipos de tejidos mesodermo, ectodermo y endodermo, específicamente en cicatrización de heridas, cirugía craneofacial, cirugía de mano e ingeniería tisular

- 23 Ciertamente la combinación de hueso con factores de crecimiento e hidroxiapatita sintética provee la posibilidad de un implante totalmente sintético ideal para reconstrucción ósea. La investigación en esta campo requiere intenso trabajo sobre la compatibilidad, degradación y dosis respuesta. El objetivo de la investigación debe ser hacia el impacto de la hidroxiapatita en el crecimiento y la manera en como podemos usarlo en la población pediátrica.
- 24 Spemann describió los efectos de la inducción tisular al inicio de este siglo, el mesodermo determina reactividad ectodérmica, hasta ahora este concepto clásico se ha llevado para explorar la existencia de tejido central y multicelular, interacción de célula a célula y célula a matriz, los cambios progresivos e irreversibles de una sola célula (cigoto) a más de 100 tipos de células diferentes (vertebrado adulto) es la definición de diferenciación. Durante este proceso un largo conteo de información coordinada y material de transferencia puede ocurrir, la morfogénesis de la calota incidida es un proceso muy complejo. Este experimento prevé el potencial osteoinductivo de la dura neonatal y requiere de una interacción cerrada entre diferentes niveles embrionicos un proceso conocido como "interacción de tejido proximal". No solo el mesodermo determina la reactividad ectodérmica sino que el ectodermo influye en la diferenciación mesodérmica. Tal vez el hallazgo más significativo es el estudio de la heterogeneidad estructural de la dura neonatal, aunque el cultivo de células periosticas puedan dar una tasa de células osteoprogenitoras como condroblastos en condiciones apropiadas, la dura neonatal puede segregar esa población de células, la mayor limitante de este estudio es precisar la actividad separada de la dura sutural de las suturas metódica, lambiodea, sagital, etc.
- 25 Los resultados de este estudio indican que la forma porosa granular de hidroxiapatita puede ser usada para craneoplastías en animales inmaduros y maduros sin evidencia de proceso inflamatorio, migración de los gránulos o restricción o retardo en el crecimiento.
- 26 La descripción del sistema de co-cultivo demostró que los osteoblastos proliferan más rápidamente con duramadre inmadura así también maduran más rápido que los osteoblastos cultivados solos, se confirmó que a través de factor de crecimiento B-1 y factor de crecimiento 2 de la duramadre inmadura no asociada a suturas pueden influir en la actividad biológica de los osteoblastos. Además las citocinas derivadas de la duramadre pueden ser la explicación de porque los animales inmaduros y los infantes (en los primeros 24 meses de nacidos) con duramadre intacta pueden reosificar grandes defectos de calota.
- 27 En ciertas circunstancias la reconstrucción de los defectos óseos usando técnicas de inducción puede ser tan buena como el injerto autólogo con la ventaja de evitar el limitante de la morbilidad del sitio donador.

- 28 El presente reporte posee varias líneas de estudio futuras para optimizar la regeneración ósea en cráneo, 1) El estudio de los animales en base a su edad ya que en los animales infantiles es mas acelerado el crecimiento en relación a los adultos 2)El problema de la regeneración ósea guiada para los defectos de cráneo esta lejos de resolverse 3) El hueso de la periferia y el central deben de ser estudiados separadamente porque el mecanismo de formación de hueso parece ser diferente. Para la reparación de un defecto craneal en un animal adulto puede ser acelerado por la colocación de una membrana tanto de dura como de pericráneo para bloquear el prolapsos de los tejidos adyacentes además del beneficio de las propiedades biológicas que la dura y el pericráneo han demostrado
- 29 El estudio se enfoco a la neurotoxicidad de 20 conejos adultos a las 3 semanas y a las 11 semanas de postoperatorio, encontrando similarmente una ausencia de respuesta inflamatoria al plimero, en conclusión el hueso sano y el tejido inflamatorio fue comparado entre el grupo fijado con la laca y el cianoacrilato, encontrando que el cianoacrilato es una forma de fijación que provee una razonable alternativa para una adecuada fijación, sin embargo es necesario continuar con la investigación para identificar su utilización ideal.
- 30 El tratamiento con FGF-2 incrementa la expresión celular dural de genes importantes para reparación esquelética FGF-2 (marcador 7), transformando el factor de crecimiento B1 (marcaje 3), transformando el factor de crecimiento B3 (marcaje 4) y colágeno tipo 1 (marcaje 4), además el FGF-2 incrementa la expresión de osteoponina (marcaje 2) un marcador tardío de la diferenciación osteoblastica. Interesantemente, la actividad de la fosfatasa alcalina un marcador temprano de diferenciación osteoblastica fue significativamente disminuido con el tratamiento de FGF-2 comparado con cultivos a las 24 y 48 hrs. Juntos esos datos proveen datos que señalan los efectos autocrinos y paracrinos de FGF-2 en la biología de la duramadre
- 31 La aplicación potencial de cultivo de células de periostio incluyen la reconstrucción craneofacial, ortopedia, y defectos dentoalveolares, por lo tanto es posible que pequeños restos de periosteo autógeno puedan ser tomados con mínima morbilidad, expandirse en cultivo celular y este ser usado para reparación de defectos óseos. Sin embargo los estudios actualmente incluyen los cultivos de diferentes tejidos (por ejemplo suplementados con factores de crecimiento óseo y otros moduladores de la osteogénesis) que usan los diferentes sitios anatómicos (hueso membranoso o endocondral) de las células de periosteo y de los sitios receptores de defecto óseo así como también investigaciones a largo plazo de fuerza biomecánica e ingeniería tisular con cultivo de células de periostio.
- 32 El factor más importante en el uso aloinjerto de hueso deshidratado soluble es el contacto del aloinjerto con la duramadre, el periosteo y los bordes del hueso nativo, esto permite una cobertura con flujo sanguíneo y actividad osteogénica, luego de la revascularización, la reabsorción y reemplazo del aloinjerto por osteoblastos son las características típicas de osteoconductividad. En nuestro paciente con reabsorción extensa del aloinjerto, el avance esquelético fue mucho mayor que la expansión del

cerebro y el contacto del aloinjerto con la dura no se estableció, esta falla resultó en la pérdida del injerto, 2 pacientes con pérdida de 25% del aloinjerto tenían defectos congénitos craneofaciales severos asociados con extensos defectos de calota. Al disminuir el área de contacto del aloinjerto con el hueso nativo y la dura puede tener un efecto negativo en la migración osteoblástica.

