

Andamios Tisulares Óseos a partir de Biocompositos aplicados al Desarrollo de Prótesis Craneal.

Bone Tissue Scaffolds based on Biocomposites applied to the Development of Cranial Prosthesis.

Liliana Sofía Valdés Rodríguez^a, María Maura Téllez Rosas^a, Rafael Aguirre Flores^b, Felipe Ávalos Belmontes^{a*}, Jorge L. Acevedo Dávila^c.

^a Doctorado en Ciencia y Tecnología de Materiales
Universidad Autónoma de Coahuila
C.P. 25000. Saltillo, Coahuila, México.

^b Centro de Investigación en Química Aplicada
C.P. 25294. Saltillo, Coahuila, México.

^c Centro de Investigación en Geociencias Aplicadas
C.P. 26830. Nueva Rosita, Coahuila, México.

Autor de Correspondencia:

* favalos@uadec.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0001-9830-8596>

Resumen

La reconstrucción funcional de defectos craneales implica un gran reto tanto protésico como quirúrgico. El desarrollo de biocompositos ofrecen la posibilidad de personalizar la macro y microestructura de las prótesis que sirvan como andamios tisulares para lograr la reconstrucción y por ende el cierre de defectos craneales con la menor cantidad de complicaciones post operatorias posibles. En este artículo se revisan las propiedades de los principales elementos para lograr tal objetivo, así como los fenómenos biológicos que participan en la regeneración de tejido óseo.

Palabras Clave: craneoplastía, oseointegración, compositos, prótesis 3D.

Abstract

Functional reconstruction of cranial defects implies a huge prosthetic and surgical challenge. The development of biocomposites offers the opportunity to personalize the macro and microstructure of the prosthesis that works as tissue scaffolds to achieve reconstruction and thus closure of cranial defects with the minimum post-surgical complications possible. This paper reviewed the properties of the main elements to achieve this purpose and the biological phenomena that play a role in bone tissue regeneration.

Keywords: cranioplasty, osseointegration, composites, prosthesis 3D.

Introducción

La craneotomía es un procedimiento quirúrgico indicado como terapia en diversas afecciones tales como infecciones, hemorragia intracraneal, extirpación de tumores y fracturas por traumatismo (Thien y col., 2015). Este método terapéutico, usualmente resulta en un defecto óseo craneal, por sus siglas (DOC), que por definición es la pérdida de la integridad de la bóveda craneal (Rosinski y col., 2020) (Figura 1) causada por el corte del hueso craneal para eliminar un tumor o para resolver alguna situación que requiera de la remodelación del cráneo.

Como consecuencia de esta pérdida, la masa encefálica puede quedar expuesta, lo que conlleva signos y síntomas de deficiencias neurológicas así como una significativa deformidad cosmética (Aghali, 2021) lo que trae consigo la necesidad de reconstruir el tejido perdido.



Figura 1. Prototipo de craneo con defecto craneal óseo (DOC) posterior a la extirpación de un tumor (Imagen de autoría propia).

El procedimiento quirúrgico mediante el cual se recupera la estructura ósea perdida durante una craneotomía se denomina craneoplastia (Zhang y col., 2019), en ésta se realiza la reconstrucción funcional de un DOC e implica uno de los mayores retos para el equipo interdisciplinario encargado de su resolución (Thrivikraman y col., 2018) debido a la complejidad de integrar el material que repondrá el hueso perdido con el tejido óseo remanente. Por tal motivo, el sistema de ingeniería tisular ósea (ITO) juega un rol determinante en el éxito de éste procedimiento.

La ITO se ha propuesto como una alternativa de tratamiento para inducir la formación de nuevo tejido y lograr el cierre de defectos óseos. Los elementos necesarios para lograr la generación de hueso por medio de esta ingeniería son: células madre, factores de crecimiento y un andamio con la capacidad de generar las condiciones necesarias para los procesos de regeneración tisular (Figura 2) (Hosseinpour y col., 2017; Thrivikraman y col., 2018). Existen diversas alternativas para la elección de un andamio tisular, tales como autoinjerto (procede del mismo paciente), aloinjerto (procede de fuentes externas al paciente) y xenoinjerto (procede de otras especies) (Zhang y col., 2019).

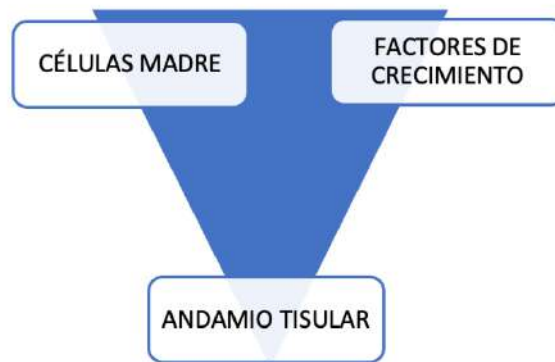


Figura 2. Elementos que integran la ITO

Aunque en el campo de la regeneración ósea, lo ideal es utilizar un autoinjerto para el cierre de un DOC debido al bajo riesgo de una reacción adversa, existe la limitante de la cantidad de tejido a obtener y el riesgo de una segunda cirugía para lograrlo (Ramesh y col., 2018). Por otro lado, el uso de aloinjertos tiene la ventaja de evitar las complicaciones de un segundo procedimiento quirúrgico, así como la facilidad de obtener la cantidad requerida de material que supla el tejido óseo (Hosseinpour y col., 2017).

Considerando que el andamio tisular es un elemento vital para lograr la generación de hueso que permita el cierre de un DOC, es importante entender los elementos del tejido óseo para buscar la integración con el andamio.

El hueso es un órgano compuesto en gran parte de tejido mineral. Representa el reservorio de minerales más importante del cuerpo humano (García-Aznar y col., 2021). Constituido en un 70% por material inorgánico, 25% orgánico y 5% por agua, lo que lo convierte en un biocomposito natural (Ramesh y col., 2018). Por tal motivo el desarrollo de biocompositos sintéticos que busquen imitar la micro y macroestructura de este órgano, abre un sinfín de posibilidades en el campo de la ITO. El desarrollo de biomateriales personalizados ofrece gran variedad de opciones para suplir el tejido óseo mediante la manufactura de prótesis que sirvan como andamio tisular óseo (ATO).

Tomando en cuenta lo anteriormente expuesto, el objetivo del presente escrito es documentar de manera general los procesos mediante los cuales el tejido óseo lleva a cabo su regeneración, así como una revisión sobre los biocompositos poliméricos más utilizados para la confección de prótesis craneal y sus métodos de manufactura.

Estado del Arte

Los materiales usados para la fabricación de dispositivos que suplan una función o componentes del cuerpo de manera confiable, fisiológica y económicamente aceptable se denominan biocompatibles (Ramesh y col., 2018). Existen diferentes tipos de materiales biocompatibles, denominados biomateriales utilizados en la confección de prótesis craneal: metales, cerámicos y polímeros (Shekhawat y col., 2021) así como compositos cerámico-metal, cerámico-polímero y metal-polímero. Generalmente estos materiales funcionan como andamios, soportes o conductores que permitan el desarrollo de células formadoras de hueso para la integración del dispositivo al cuerpo (Thrivikraman y col., 2018).

Desafortunadamente no existe un material que por sí mismo posea todos los requerimientos necesarios para su uso en prótesis craneal. Por tal motivo la combinación de biomateriales es una alternativa en pos de mejorar las propiedades biológicas y mecánicas con el propósito de lograr una adecuada adaptación al cuerpo humano (Fraile-Martínez, 2021). Otro factor por considerar en la eficiencia del andamio óseo son los métodos de manufactura del mismo (Ramesh y col., 2018) así como el desarrollo de biocompósitos particulares para la fabricación de prótesis específicas que sirvan como ATO. Lo anterior conlleva grandes ventajas como la personalización del material, para lograr tanto la adaptación como la integración a nivel tisular y estético.

Dentro del cuerpo humano, el hueso es un tejido con una estructura dinámica capaz de realizar diferentes procesos de adaptación: cicatrización y regeneración (Fraile-Martínez, 2021).

Expresamente de su estructura, el tejido óseo es un compuesto con elementos orgánicos e inorgánicos de fibras de colágeno y cristales de hidroxiapatita carbonatada (Du y col., 2021). Por esta razón los biocompositos sintéticos que buscan suplirlo, deberán contener idealmente estos elementos, indispensables al momento de diseñar un andamio tisular capaz de integrarse con el hueso.

Andamio Tisular Óseo

El ATO perfecto debe contar con una superficie porosa para promover la proliferación y diferenciación celular, así como la formación de vasos sanguíneos, favorecer la integración al hueso y poseer propiedades mecánicas similares al tejido óseo (Hosseinpour y col., 2017), en otras palabras debe de ser biocompatible, osteoconductor y osteoinductor.

La generación de hueso, llamada osteogénesis, es un proceso manipulable en función de la personalización del andamio, ya sea agregando materiales bioactivos o modificando la superficie del mismo (Barkamo y col., 2014). Una alternativa para la fabricación de un ATO es el desarrollo de un biocompósito polimérico que sirva de prótesis para el cierre de un DOC. Idealmente debe reunir la mayor cantidad de requerimientos posibles para lograr una integración tisular al hueso remanente (Aghali, 2021) como adaptación estructural al defecto óseo, superficie porosa y componentes bioactivos en su microestructura.

La osteoinducción se refiere al proceso por el cuál la formación de hueso es inducida. Es un proceso biológico iniciado por células madre para formar células osteoprogenitoras y así formar hueso en sitios ectópicos (fuera de lugar) como por ejemplo una prótesis sintética. No es necesario contar con tejido óseo para inducir la generación de células óseas. Es por eso que la capacidad de osteoinducción de una línea celular se mide precisamente por su capacidad para formar hueso en sitios donde originalmente no existe (Weber, 2019).

Por otro lado, la osteoconducción es un fenómeno tridimensional donde ocurre el crecimiento de capilares, tejido perivascular y células osteoprogenitoras desde un componente óseo hacia un andamio poroso con el objetivo de cerrar un DOC (Weber, 2019). Dicho fenómeno puede ocurrir en estructuras de materiales no-biológicos como cerámicos, polímeros, metales o una mezcla de los anteriores. La eficiencia de la osteoconducción está en función de la velocidad con la que crece tejido óseo dentro de los poros del andamio o la velocidad para crear un puente prótesis/hueso. Debido a que la osteoconducción ocurre independiente de la osteoinducción, es considerada el proceso principal para la regeneración ósea a partir de andamios sintéticos (Weber, 2019).

La oseointegración se refiere al fenómeno bidimensional en el que se establece el contacto directo en la interfase prótesis/hueso y se mantiene durante su función normal dentro del organismo. La calidad de la oseointegración se mide obteniendo

el porcentaje de contacto implante-hueso o determinando la fuerza necesaria para remover el implante del hueso (Weber, 2019; Rosinski y col., 2020).

Biocompósito

Un compósito es un material formado por una fase matriz y una fase de refuerzo (dispersa en la matriz). Consiste en dos o más materiales de diferente naturaleza en los que se logra una distribución uniforme dentro de la matriz y sus propiedades mecánicas son diferentes a las de sus componentes individuales. De modo tal que un biocomposito es un material de multifase con propiedades específicas que no podría tener cada componente por sí mismo (Fraile-Martínez, 2021) aplicado en sistema biológicos.

Los biomateriales a partir de biocompositos (BC) buscan imitar las condiciones mecánicas y biológicas de los tejidos a reemplazar con el objetivo de suplir su función (Macuvele y col., 2017). El diseño de BP tiene como ventaja la posibilidad de elegir la matriz, el refuerzo, y demás componentes del compósito así como de sus concentraciones (Shekhawat y col., 2021). La posibilidad de personalizar la micro y macroestructura del material para fabricar una prótesis, mejora las posibilidades de lograr la integración de la misma al hueso. A continuación se mencionan los componentes poliméricos más comunes en la actualidad para la confección de prótesis craneal.

Entre las matrices poliméricas aptas para el desarrollo de biomateriales debido a su amplio uso como alternativas en la aplicación de prótesis craneal se revisan en el presente documento polimetilmetacrilato (PMMA), polietileno (PE) y poliéter éter cetona (PEEK) (Kobayashi y col., 2021).

El PMMA, es un polímero termoplástico bioinerte, con propiedades mecánicas apropiadas para su uso como biomaterial. El bajo costo y su facilidad de modelado son grandes ventajas en la fabricación de prótesis ósea. Debido a esto es también el compuesto más utilizado en odontología para prótesis dental.

Sin embargo, una de las mayores complicaciones que presenta en su aplicación protésica es la reabsorción de hueso (pérdida de hueso adyacente) posterior a la colocación del implante óseo debido a la interacción disminuida de la interfase implante/hueso (Krukiewicz y col. 2020), principalmente por su baja porosidad.

El PE, es un polímero termoplástico sintetizado por primera vez por el químico alemán Hans von Pechmann en 1898 (Paxton y col., 2019). El PE es uno de los polímeros más utilizados debido a su accesibilidad y versatilidad, a su vez el polietileno de alta densidad (HDPE) es su forma más común y económica, no obstante que el de ultra alto peso molecular (UHMWPE) por resistencia mecánica, es el más utilizado en prótesis de articulaciones como rodilla y cadera (Kobayashi y col., 2021).

El HDPE, a pesar de tener una baja temperatura de fusión y tendencia a deformarse al ser expuesto a altas temperaturas y presión, presenta también resistencia a la tensión adecuada.

Lo anterior es importante debido a que una vez fabricada la prótesis, se requiere un método de esterilización, siendo alternativas al autoclave la radiación UV y ozonización. una gran ventaja de este polímero de ultra alta peso molecular es su facilidad para moldearse a temperaturas relativamente bajas comparadas con las necesarias para termoformar otros polímeros. El HDPE es bioinerte, lo que le otorga la cualidad más valorada para el desarrollo de aplicaciones biomédicas (Paxton y col., 2019).

El poliéter éter cetona (PEEK), es un polímero termoplástico, químicamente inerte. Su módulo de elasticidad (3-4 GPa) es cercano al de la cortical del hueso humano (7-30 GPa).

Un factor decisivo para la elección de este material en la realización de prótesis es su radiolucidez, compatibilidad en ultrasonido y resonancia magnética (generan menos interferencia en la obtención de su imagen radiográfica) (Hidalgo y col., 2017). Sin embargo, existen algunas cualidades que aún se puede mejorar para su uso como biomaterial; tales como la porosidad de su superficie y su propiedad antimicrobiana (Zhang y col., 2019).

Referente a la fase de refuerzo del BP, se analizan, entre otros, las cualidades de la hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, HA), óxido de grafeno (GO), dióxido de titanio (TiO_2) (Bharadwaz, 2020; Shekhawat y col., 2021). Con respecto a las fases de refuerzo, la hidroxiapatita carbonatada (CAp), principal componente inorgánico del hueso, ampliamente utilizado en procesos de reparación ósea, liberación de fármacos y aplicaciones odontológicas debido a sus propiedades biológicas. En el caso de la nano-carbonatoapatita (n CAp), el área superficial que presenta mejora sus propiedades químicas y físicas para potenciar sus aplicaciones ya que el tamaño de partícula proporciona una mayor interfase de acción y energía de unión propia de los nanomateriales (Du y col., 2021).

Por otro lado, derivado del grafeno (monocapa de carbón), el óxido de grafeno (GO) es un refuerzo biocompatible que presenta propiedades osteogénicas, adecuada adherencia celular y baja citotoxicidad. Estas cualidades, aunadas a sus excelentes propiedades mecánicas, lo posicionan como una de las opciones para el desarrollo de biomateriales, así como para su aplicación en el campo de la ingeniería tisular ósea (Dinescu y col., 2019).

Por su parte, el dióxido de titanio (TiO_2) es un cerámico utilizado en ingeniería tisular debido a sus propiedades mecánicas, antibacteriales, resistencia a la corrosión y su biocompatibilidad.

Por otro lado, dependiendo; de la concentración y el tamaño de partícula, ha demostrado capacidad para promover la migración celular, lo que implica la

habilidad del material para participar en procesos de regeneración tisular (Ghasemi y col., 2021). Otro mecanismo que potencializa las propiedades biológicas del TiO_2 es la capacidad para promover procesos que benefician la regeneración y reparación mediante la adhesión de osteoblastos al andamio tisular adyacente al tejido óseo (Augustine, 2019).

Métodos de fabricación de prótesis

La inmensa variedad de combinaciones que ofrecen los BC para desarrollar un andamio que cumpla con todos los requerimientos físicos, mecánicos y biológicos y la versatilidad de técnicas para confeccionar una prótesis para el cierre de un DOC, son dos de las ventajas más valoradas en su aplicación como andamios dentro de la ITO.

Entre las principales técnicas de manufactura se encuentra el moldeo por inyección, compresión y extrusión (Jindal y col., 2021). Dichas técnicas permiten la fabricación de piezas en gran escala a un bajo costo, sin embargo implementar la producción para una pieza personalizada aumenta considerablemente su costo. Por otro lado, la manufactura aditiva mediante 3D permite la personalización de prótesis a través de un diseño capaz de adaptar la pieza a cada caso particular tanto en la macroestructura como en la microestructura de la misma (Figura 3).

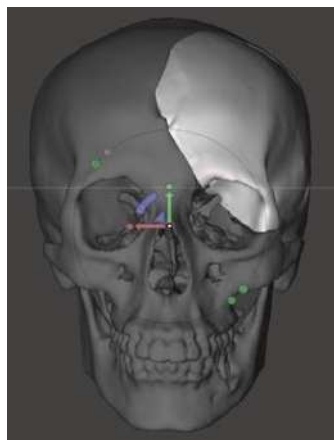


Figura 3. Diseño digital de prótesis craneal.

Los elementos protésicos se diseñan mediante un software auxiliado por computadora (CAD). Previo al diseño, se escanea el defecto óseo mediante tomografía computada obteniendo una imagen digital para comunicación y medicina en 2D (DICOM) a través de la cual se obtienen los segmentos de la imagen (cortes). Posteriormente, con la información obtenida y utilizando un lenguaje estándar teselado (STL), se genera una imagen en 3D. Ésta última deberá ser compatible con el software CAD lo que permitirá diseñar en 3D una prótesis totalmente personalizada y adaptada a la anatomía del cráneo del paciente (Figura 4) (Jindal y col., 2021).



Figura 4. Flujo de trabajo de diseño 3D y manufactura aditiva para prótesis personalizada.

En la manufactura en 3D existen diferentes técnicas, por mencionar, la fotopolimerización, el sinterizado con láser y la impresión por extrusión. Estas técnicas requieren la materia prima en líquido, polvo o filamento, respectivamente. La variedad de técnicas de manufactura aditiva, así como de la presentación de la materia prima para la fabricación de prótesis personalizada, conlleva la ventaja de adaptar cada una a los parámetros físicos y biológicos de cada compuesto (Jindal y col., 2021).

Precisamente, basados en impresión 3D, Kobayashi y col. (2021). desarrollaron una técnica quirúrgica para el cierre de DOC, utilizando una modificación en el diseño

(diseño de ala) de la prótesis craneal de UHMWPE que mejoró significativamente el resultado post operatorio y disminuyó considerablemente las complicaciones del procedimiento (Kobayashi y col., 2021).

Conclusiones

Como puede observarse existen diferentes tipos de materiales que al combinarse permiten el diseño de prótesis específicas con la capacidad de cumplir con las características y los requerimientos mecánicos específicos y biológicos en la regeneración de tejido óseo para el cierre de defectos.

La literatura reporta diferentes técnicas de diseño y confección para la preparación de ATO's, siendo en la actualidad la de mayor potencialidad por su versatilidad, la manufactura aditiva mediante el diseño en 3D.

Finalmente, se proyecta en un futuro próximo el desarrollo de nuevos materiales y técnicas de fabricación de piezas específicas para implantes que faciliten la integración y adaptación del mismo al cuerpo humano, disminuyendo así las posibles complicaciones post operatorias derivadas de este tipo de procedimientos quirúrgicos.

Agradecimientos

A los autores involucrados en la presentación de este artículo.

A la Universidad Autónoma de Coahuila, la Facultad de Ciencias Químicas y el doctorado en Ciencia y Tecnología de Materiales por las facilidades otorgadas. Al CONACYT por el apoyo económico brindado con el número de beca 837989.

Referencias Bibliográficas

- Aghali, A. (2021). Craniofacial Bone Tissue Engineering : Current Approaches and Potential Therapy. *Cells*, 10(11): 2993. doi: 10.3390/cells10112993
- Augustine, A. (2019). Development of titanium dioxide nanowire incorporated poly(vinylidene fluoride–trifluoroethylene) scaffolds for bone tissue engineering applications. *Journal of Material Science: Materials in Medicine*, 30: 96. <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6300-4>
- Barkamo, S., Andersson, M., Currie, F., Kjellin, P., Jimbo, R., Johansson, C.B., Stenport, V. (2014). Enhanced bone healing around nanohydroxyapatite-coated polyetheretherketone implants: An experimental study in rabbit bone. *Journal of Biomaterials Applications*. 29(5): 737-747. doi: 10.1177/0885328214542854. Epub 2014 Jul 10.
- Dinescu, S., Ionita, M., Ignat, S.-R., Costache, M., Hermenean A. (2019). Graphene Oxide Enhances Chitosan-Based 3D Scaffold Properties for Bone Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Science*. 20(20): 5077. doi: [10.3390/ijms20205077](https://doi.org/10.3390/ijms20205077)
- Du, M., Chen J., Liu K., Xing H., Song C. (2021). Recent advances in biomedical engineering of nano-hydroxyapatite including dentistry, cancer treatment and bone repair. *Composites Part B: Engineering*, 215: 108790. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2021.108790>
- Fraile-Martínez, O., García-Montero, C., Coca, A., Álvarez-Mon, M.A., Monserrat, J., Gómez-Lahoz, A.M., Coca, S., Álvarez-Mon, M., Acero, J., Bujan, J., García-Honduvilla, N., Asúnsolo, A., Ortega, M.A. (2021). Application of Polymeric Composites in Bone Tissue Engineering and Jawbone Regeneration. *Polymers*, 13(19): 3429. doi: 10.3390/polym13193429
- García-Aznar, J. M., Nasello, G., Hervas-Raluy, S., Pérez, M.A., Gómez-Benito, M.J. (2021). Multiscale modeling of bone tissue mechanobiology. *Bone*, 151: 116032. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116032>
- Ghasemi, S., Ghomi, H. (2021). Investigation of applying chitosan coating on antibacterial and biocompatibility properties of bredigite/titanium dioxide composite scaffolds. *Journal of Biomaterials Applications*, 36(3): 406-418. doi: [10.1177/0885328221994290](https://doi.org/10.1177/0885328221994290)
- Hidalgo, R. S., Asenjo Siguero, J.J., Rodríguez Macías, M.J., García Delgado, I., Varillas Delgado, D., Javier Martínez, E.E., García de Lucas, F. (2017). Evolution of polyetheretherketone (PEEK) boxes. Clinical and radiological study. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología*, 31(1): 50-60.
- Hosseinpour, S., Ghazizadeh Ahsaie, M., Rezai Rad, M., Taghi Baghani, M., Reza Motamedian, S., Khojasteh, A. (2017). Application of selected scaffolds for bone

tissue engineering: a systematic review. *Oral Maxillofacial Surgery*. 21(2):109-129. doi: 10.1007/s10006-017-0608-3.

Jindal, S., Manzoor, F., Haslam, N., Mancuso, E. (2021). 3D printed composite materials for craniofacial implants: current concepts, challenges and future directions. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 112: 635-653. <https://doi.org/10.1007/s00170-020-06397-1>

Kobayashi, K., Yukiue, T., Yoshida, H., Tsuboi, N., Takahashi, Y., Makino, K., Kimura, R., Mizuta, R., Sasada, S., Ogawa, T., Nagayama, N., Yasuhara, T., Date, I. (2021). Ultra-high-molecular-weight Polyethylene (UHMWPE) Wing Method for Strong Cranioplasty. *Neurology Med Chir*, 61(9): 549-556. doi: 10.2176/nmc.oa.2021-0032.

Krukiewicz, K., Putzer, D., Stuendl, N., Lohberger, B., Awaja, F. (2020). Enhanced Osteogenic Differentiation of Human Primary Mesenchymal Stem and Progenitor Cultures on Graphene Oxide/Poly(methylmethacrylate) Composite Scaffolds. *Materials*, 13(13): 2991. <https://doi.org/10.3390/ma13132991>

Macuvele, D.L.P., Nones, J., Matsinhe, J.V., Lima, M.M., Soares, C., Fiori, M.A., Riella, H.G. (2017). Advances in ultra high molecular weight polyethylene/hydroxyapatite composites for biomedical applications: A brief review. *Materials Science and Engineering C*, 76: 1248-1262. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.070>

Paxton, N. C., Allenby, M.C., Lewis, P.M., Woodruff, M.A. (2019). Biomedical applications of polyethylene. *European Polymer Journal*, 118: 412-428. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.05.037>.

Ramesh, N., Moratti, S.C., Dias, G.J. (2018). Hydroxyapatite-polymer biocomposites for bone regeneration: A review of current trends. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*. 106(5): 2046-2057. doi: 10.1002/jbm.b.33950.

Rosinski, C. L., Patel, S., Geever, B., Chiu, R.G., Chaker, A.N., Zakrzewski, J., Rosenberg, D.M., Parola, R., Shah, K., Behbahani, M., Mehta, A.I. (2020). A Retrospective Comparative Analysis of Titanium Mesh and Custom Implants for Cranioplasty. *Neurosurgery*. 2020 Jan 1;86(1): E15-E22. doi: 10.1093/neuros/nyz358.

Shekhawat, D., Singh, A., Bhardwaj, A., Patnaik, A. (2021). A Short Review on Polymer, Metal and Ceramic Based Implant Materials. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 1017: 012038. DOI 10.1088/1757-899X/1017/1/012038

Thien, A., King, N.K., Ang, B.T., Wang, E., Ng, I. (2015). Comparison of Polyetheretherketone and Titanium Cranioplasty after Decompressive Craniectomy. *World Neurosurgery*, 83(2): 176-180. doi: 10.1016/j.wneu.2014.06.003.

Thrivikraman, G., Athirasala, A., Twohig, C., Boda, S.K., Bertassoni, L.E. (2018). Biomaterials For Craniofacial Bone Rgeneration. *Dental Clinics of North America*, 61(4): 835-856. doi: 10.1016/j.cden.2017.06.003.

Weber, F. (2019). Reconsidering Osteoconduction in the Era of Additive Manufacturing. *Tissue Engineering. Part B*, 25(5): 375-386. doi: 10.1089/ten.TEB.2019.0047.

Zhang, J., Tian, W., Chen, J., Yu, J., Zhang, J., Chen, J. (2019). The application of polyetheretherketone (PEEK) implants in cranioplasty. *Brain Research Bulletin*, 153: 143-149. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.08.010.