

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

DERECHOS DE PUBLICACIÓN

DEL REGLAMENTO DE GRADUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

Capítulo VI, Art. 46

“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”

PUBLICADO BAJO LA LICENCIA CREATIVE COMMONS

Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>



“No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original.”

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

“DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ”

DOCTORADO EN MEDICINA



**EFFECTO DEL DIMETILSULFÓXIDO EN UNA LESIÓN TRAUMÁTICA DE NERVIOS
PERIFÉRICOS EN UN MODELO ANIMAL**

Tesis presentada para optar al título de

Doctor en Medicina

Por

Roberto Leonel Ayala Minero

Génesis Raquel Cañas Merino

Julio Iván Alexander Hernández Rodríguez

Asesor:

Dr. William Andrés Hoyos Arango

Antiguo Cuscatlán, La Libertad, 20 de Febrero 2015



AUTORIDADES

Dr. David Escobar Galindo

RECTOR

Dr. José Enrique Sorto Campbell

VICERRECTOR Y VICERRECTOR ACADÉMICO

Dr. José Nicolás Astacio Soria

DECANO DE LA FACULTAD DE DE CIENCIAS DE LA SALUD

“DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ”

Dr. Edgar Alfredo Hernández

Dra. Claudia Lara

COORDINADOR DE LA CARRERA

TRIBUNAL CALIFICADOR

Dr. José Zanoni Yada

Presidente del Jurado evaluador

Dr. Rafael Figueroa

Dr. Edgar Alfredo Hernández

Jurado evaluador

Dr. William Andrés Hoyos Arango

Asesor

ANTIGUO CUSCATLÁN, LA LIBERTAD, 20 de FEBRERO 2015

ACTA DE EVALUACIÓN DE TESIS POR EL JURADO N°

En la ESCUELA DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO,
a las 12 horas con 10 minutos del día 20 del mes de febrero de 2015
reunidos los suscritos miembros del jurado examinador de la Tesis de Grado titulada:

TEMA:
Efecto del dimetilsulfóxido en una lesión traumática de nervio periférico en un modelo animal

Presentada por el (los) la (s) egresados(as):

1. Roberto Leonel Ayala Minero
2. Génesis Raquel Cañas Merino
3. Julio Iván Alexander Hernández

Para optar al Grado de:

DOCTORADO EN MEDICINA
Respectivamente

HACE CONSTAR QUE: Habiendo revisado y evaluado en forma individual su contenido escrito, de conformidad al Art. 41, 42 y 43 del Reglamento de Graduación **ACORDARON DECLARARLA:**

APROBADA SIN OBSERVACIONES
 APROBADA CON OBSERVACIONES
 REPROBADA

No habiendo más que hacer constar, damos por terminada la presente acta que firmamos, entregando el original a la Secretaría de esta Unidad Académica.

Dr. Jose Zanoni Yada
Presidente

Dr. Alvaro Rafael Figueroa Ordoñez
Primer Vocal

Dr. Edgar Alfredo Hernandez
Segundo Vocal



Agradecimientos

Queremos agradecer en primer lugar a Dios, por las bendiciones que ha depositado en nuestro camino, a nuestras familias y amigos cercanos por su apoyo incondicional en el feliz desarrollo de nuestra carrera profesional.

Al Dr. William Andrés Hoyos Arango, cuya paciencia, motivación, responsabilidad y compromiso por impulsar la investigación han hecho que se gane nuestra lealtad y admiración; lo consideremos más que un asesor, ha sido un maestro y un compañero durante toda esta travesía.

Al Ing. Juan Carlos Panameño, Daniel Sánchez y la Granja Don Bosco, por su valioso apoyo en la provisión y mantenimiento de las unidades de investigación.

A Ana Elizabeth Centeno, por su desinteresada colaboración en el desarrollo de la parte experimental de este estudio.

También queremos agradecer al Dr. Pablo Antonio Escobar, por contribuir en el procesamiento de las muestras histopatológicas y al Dr. Alan J. Rosenbaum por facilitar el acceso a parte de la literatura empleada para la revisión bibliográfica.

Génesis Raquel Cañas Merino

Julio Iván Alexander Hernández Rodríguez

Roberto Leonel Ayala Minero

Índice

I. Resumen	pág. 5
I. Planteamiento del problema	pág. 7
II. Justificación	pág. 8
III. Objetivos	pág. 10
IV. Hipótesis	pág. 11
V. Marco teórico	pág. 12
1) Anatomía y fisiología del sistema nervioso periférico	pág. 12
2) Clasificación de las lesiones nerviosas	pág. 15
3) Epidemiología de las lesiones traumáticas de nervio periférico	pág. 22
4) Fisiopatología de la lesión nerviosa	pág. 23
5) Diagnóstico de las lesiones de nervio periférico	pág. 31
6) Manejo de la lesión de nervio periférico	pág. 32
7) Dimetilsulfóxido	pág. 36
VI. Recursos y metodología	pág. 41
VII. Resultados	pág. 50
VIII. Discusión	pág. 58
IX. Conclusión	pág. 61
X. Presupuesto previsto	pág. 62
XI. Bibliografía	pág. 63

I. Resumen

Diferentes mecanismos se han empleado mundialmente en el intento de incrementar el éxito de la regeneración nerviosa, sin embargo son métodos poco asequibles para la mayoría de la población que requiere este tipo de intervenciones en nuestro país. Por lo anterior, el propósito de este estudio fue determinar los efectos del Dimetilsulfóxido (DMSO), como tratamiento alternativo, en la regeneración nerviosa posterior a una lesión por compresión en un modelo animal, y comparar estos efectos con los resultados obtenidos utilizando esteroides sistémicos, tratamiento estándar en el manejo de lesiones de nervio periférico. Se propone como alternativa terapéutica el DMSO, dada su capacidad como barredor de radicales libres de oxígeno y sus efectos antiinflamatorios.

Metodología: Se utilizaron 32 conejos hembra raza Nueva Zelanda, con peso entre 2 kg \pm 0.5 kg., las cuales permanecieron en jaulas aisladas, una unidad experimental por jaula, administrándosele concentrado de alimento para conejo y agua ad libitum. Se dividieron en 4 grupos de forma aleatoria: Grupo A (control), Grupo B (Aplicación únicamente de DMSO), Grupo C (Aplicación únicamente de Esteroide), Grupo D (aplicación conjunta de DMSO y esteroide), los cuales se sometieron a procedimiento quirúrgico y fueron observados por 4 semanas posterior a lo cual se realizó una segunda intervención quirúrgica, además de las siguientes evaluaciones funcionales de regeneración: Porcentaje de déficit motor, Test de nocicepción o latencia del reflejo de retirada, Electromiografía e Histopatología.

Resultados: Dentro del Test de nocicepción se demostró una obvia mejoría en el grupo C lo cual refleja una recuperación funcional sensitiva más rápida en comparación a los otros grupos intervenidos. El menor rendimiento registrado por los grupos intervenidos con DMSO en este estudio podría explicarse ya que este fármaco tiene una comprobada acción analgésica por el bloqueo parcial de las fibras C. El porcentaje de déficit motor el test de ANOVA de una cola no demostró significancia estadística ($p=0-0559$), pese a ello, los porcentajes promedio de afectación motora de mayor a menor fueron: grupo A 70.05%, grupo B 69.93%, grupo D 63.08%, y grupo C

25.59%.El análisis estadístico, para los resultados de tiempos de conducción, demuestra que hay diferencias y significancia estadística entre los grupos en cuanto al factor comparativo de evolución basal y post-traumática ($p < 0.0001$) y entre cada grupo de tratamiento ($p < 0.0001$).Según los resultados de histopatología podemos aseverar que los grupos intervenidos tuvieron hallazgos histológicos acordes a la regeneración nerviosa esperada, reportándose resultados igualmente óptimos tanto para el grupo B como C, por lo que se puede inferir que tanto el DMSO como el esteroide tuvieron efectos similares a nivel anatómico. El grupo D presentó resultados mixtos, variando desde el espectro de retracción de perineuro similar al grupo control (2/7 muestras) hasta encontrar muestras histológicamente normales (2/7 muestras)

II. Planteamiento del problema

En el mundo, las lesiones traumáticas de nervio periférico son causa de discapacidad considerable. De todos los pacientes admitidos a centros de trauma se estima que un 2 a 3% tienen lesión de nervio periférico, y si se incluye las lesiones nerviosas a raíces y plexos, esa incidencia aumenta a 5%¹. Aproximadamente 100, 000 pacientes son sometidos a cirugía de nervio periférico en Estados Unidos de América y Europa anualmente².

En las últimas décadas el entendimiento de la fisiopatología de la lesión de nervio periférico y del proceso de regeneración nerviosa ha aumentado significativamente gracias a los avances de la biología celular y molecular³, lo que permitió el desarrollo de nuevas técnicas de microcirugía de reparo primario; sin embargo, a pesar de lo anterior, en muy raras ocasiones se logran resultados exitosos en la rehabilitación, principalmente a nivel motor ². Es por esto que se deben considerar los abordajes no quirúrgicos como coadyuvantes del manejo operatorio, así como también otras opciones terapéuticas de bajo costo en los casos de lesiones que no requieran manejo quirúrgico. Muchos estudios se han llevado a cabo para evaluar el efecto de diferentes regímenes de medicamentos, factores neurotróficos, hormonas, varias sustancias químicas y campos magnéticos de baja frecuencia, entre otros⁴.

El dimetilsulfóxido (DMSO) posee una amplia actividad farmacológica que incluye desde efectos antiinflamatorios, a vasodilatación o disolución del colágeno y captación de radicales libres⁵. A pesar de lo antes mencionado su uso terapéutico en medicina es controversial.

En este estudio el propósito será determinar los efectos del DMSO en la regeneración nerviosa posterior a una lesión por compresión en un modelo animal, y comparar estos efectos con los resultados obtenidos utilizando esteroides sistémicos, los cuales son el tratamiento estándar en el manejo de lesiones de nervio periférico.

III. Justificación

Las lesiones traumáticas a nervios periféricos resultan en considerable discapacidad mundialmente. Estas lesiones resultan, comúnmente, posteriores a un accidente automovilístico y en menor porcentaje tras un trauma penetrante, caídas o accidentes industriales.

En El Salvador, en el año 2013 la Policía Nacional Civil reportó un total de 8114 accidentes viales⁶; también, durante el período de enero a septiembre del mismo año, el Ministerio de Salud (MINSAL) reportaba que se habían atendido 2424 pacientes por accidentes de tránsito, 1116 por heridas con objetos punzantes y 730 por lesiones con arma de fuego⁷. Lastimosamente no se cuenta con las estadísticas específicas del porcentaje de estos pacientes que por su tipo de causa externa de morbilidad terminan con lesión de nervio periférico, además de otros pacientes que pueden sufrir estas lesiones por otras causas. Agregado a esto se desconoce la estadística nacional de discapacitados por lesiones de nervio periférico.

La lesión nerviosa por compresión es un modelo axonotmético bien establecido en el estudio de regeneración experimental donde se investiga el impacto de varios tratamientos farmacológicos, este tipo de lesión experimental resulta relativamente factible por su costo y facilidad, además de que sus resultados resultan reproducibles y equivalentes en ratas y en primates subhumanos. Bajo estas condiciones el presente estudio utilizó la lesión compresiva respaldándose en investigaciones previas donde se comparó la morfología de la lesión por compresión y la correspondiente a una sección completa no reparada del nervio, en ambas condiciones fue verificable se verifica la presencia de un proceso de degeneración Walleriana. La observación anterior evidencia que la lesión por compresión efectivamente interrumpe la continuidad de los axones induciendo la degeneración del muñón distal⁸. Además, el modelo de lesión por aplastamiento ha sido utilizado por diversos autores debido a que preserva, al menos en parte, la estructura nerviosa facilitando su regeneración sin necesidad de la realización de una sutura, lo cual requiere entrenamiento previo en

técnicas de microcirugía y la disponibilidad de material e instrumentos adecuados, en general, de alto costo⁹.

Diferentes mecanismos se han empleado mundialmente en el intento de incrementar el éxito de la regeneración nerviosa, incluyendo inmunosupresores, estimulación eléctrica, glicina intravenosa, oxígeno hiperbárico, entre otras², sin embargo son métodos poco asequibles para la mayoría de la población que requiere este tipo de intervenciones en nuestro país.

El dimetilsulfóxido (DMSO) posee una variedad de propiedades biológicas que lo han convertido en el objetivo de numerosos estudios farmacológicos¹⁰. En los últimos 40 años se han publicado más de 10,000 artículos sobre sus implicaciones biológicas y más de 30,000 artículos sobre su química¹¹. En la actualidad se siguen realizando estudios sobre el uso del DMSO y de sus propiedades antiinflamatorias¹² en enfermedades como la escleroderma, artritis, tendinitis, bursitis y otros estudios menos frecuentes sobre su uso en lesiones de nervio periférico.

Debido a la carga económica y emocional que una discapacidad conlleva, el grupo de investigación cree conveniente estudiar al DMSO, como una opción terapéutica asequible que tiene el potencial de aumentar el éxito de la regeneración nerviosa.

IV. Objetivos

Objetivo general

Determinar el efecto del dimetilsulfóxido sobre la regeneración nerviosa en una lesión traumática por compresión de nervio periférico.

Objetivos específicos

- Cuantificar el impacto de la aplicación tópica de dimetilsulfóxido en la regeneración nerviosa de un nervio con trauma por compresión a través de estudios de potencial de acción neuronal.
- Medir el impacto de la aplicación tópica de dimetilsulfóxido en la regeneración nerviosa de un nervio con trauma por compresión mediante la evaluación histológica del número y densidad de fibras nerviosas distal a la lesión.
- Estimar el efecto de la aplicación tópica de Dimetilsulfóxido en la regeneración nerviosa de un nervio con trauma por compresión mediante la evaluación de la función nociceptiva en un modelo animal.
- Cuantificar el efecto de la aplicación tópica de dimetilsulfóxido en la regeneración nerviosa de un nervio con trauma por compresión mediante la evaluación del déficit motor en un modelo animal.

V. Hipótesis

Hipótesis alterna

La aplicación tópica de Dimetilsulfóxido (DMSO) en un modelo animal con lesión por compresión en nervio periférico, demuestra beneficio en su uso único o en conjunto con un esteroide sistémico en los estudios de funcionabilidad nerviosa posterior a 4 semanas de aplicación del DMSO en comparación con el grupo control.

Hipótesis nula

La aplicación tópica de Dimetilsulfóxido (DMSO) en un modelo animal con lesión por compresión en nervio periférico, no demuestra beneficios en su uso único o conjunto con un esteroide sistémico en los estudios de funcionabilidad nerviosa posterior a 4 semanas de aplicación del DMSO en comparación con el grupo control.

VI. Marco teórico

1) Anatomía y fisiología del sistema nervioso periférico

a) Macro anatomía

El sistema nervioso y el sistema endocrino controlan las funciones del organismo. El sistema nervioso está compuesto básicamente por células especializadas cuya función es recibir estímulos sensitivos y transmitirlos a los órganos efectores, sean musculares o glandulares. Los estímulos sensitivos que se originan fuera o dentro del organismo se correlacionan dentro del sistema nervioso y los impulsos eferentes son coordinados de modo que los órganos efectores funcionan juntos y en armonía para el bienestar del individuo. Además, el sistema nervioso de las especies superiores tiene la capacidad de almacenar la información sensitiva recibida durante las experiencias pasadas y esta información, cuando es apropiada, se integra con otros impulsos nervioso y se canaliza hacia la vía eferente común. El sistema nervios se divide en dos partes principales, con propósitos descriptivos: el sistema nervioso central, que consiste en el encéfalo y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico, que consiste en los nervios craneales y espinales y sus ganglios asociados¹³.

Los nervios periféricos comprenden los nervios craneales y espinales que vinculan al cerebro y a la médula espinal con los tejidos periféricos. En cuanto a los nervios craneales, solo algunos tienen una función mixta, conteniendo fibras tanto motoras como sensoriales, otros son puramente motores o sensoriales. Los nervios espinales contienen tanto fibras motoras como sensoriales y se forman de la fusión de las raíces nerviosas anteriores y posteriores¹⁴.

Las neuronas motoras llevan las señales eferentes desde el SNC a los músculos y las neuronas sensoriales llevan la información aferente del interior del organismo y desde el medio ambiente hasta el SNC¹⁵.

En el caso de los nervios espinales, el cuerpo celular del componente motor se ubica en el cuerno anterior de la materia gris de la médula espinal. Este cuerpo celular da

origen a un proceso axonal, y grupos de axones de cada nivel espinal salen de la médula espinal en forma de una raíz motora ventral. Las fibras de raíces motoras adyacentes contribuyen a la formación de los nervios con nominación y sus ramas. Cada axón individual de un nervio motor periférico termina en la región de la placa neuromuscular donde inerva un gran grupo de fibras musculares. Este axón motor y las fibras musculares a las cuales inerva es considerada una unidad motora¹⁶.

En contraste, los cuerpos celulares de los nervios sensoriales, se encuentran en el ganglio de la raíz dorsal, fuera de la médula espinal. Dos procesos se extienden desde este cuerpo celular, uno distalmente formando el axón del nervio periférico sensorial, el otro se proyecta proximalmente hacia neuronas sensoriales de segundo orden en el aspecto dorsal de la médula espinal. Los nervios sensoriales llevan los impulsos aferentes desde las terminaciones nerviosas simples y desde los receptores especializados hacia el ganglio de la raíz dorsal y luego a través de la raíz sensorial dorsal al cuerno dorsal de la médula espinal. Los estímulos sensoriales se organizan en una distribución por dermatomas, con niveles espinales adyacentes sufriendo áreas contiguas y traslapadas de piel y tejido subcutáneo¹⁶.

b) Micro anatomía

Los axones son las proyecciones celulares de las neuronas que transmiten las señales eléctricas y bioquímicas en los nervios periféricos. Los axones están envueltos por células gliales con las que interaccionan formando una relación simbiótica contribuyendo a la función normal de las conexiones axonales. En las especies de vertebrados, las células gliales se dividen en células de Schwann (CS) en el SNP y oligodendrocitos en el SNC, siendo tipos celulares con orígenes embriológicos y morfologías diferentes. Las células gliales son conocidas principalmente por aislar a los axones y encapsularlos con mielina para facilitar la propagación de un impulso saltatorio rápido. Sin embargo la mayoría de los axones no están mielinizados por células gliales en el SNP de los vertebrados superiores.

Otra función de las células gliales es la regulación de la estructura de los axones, como el control de la composición del citoesqueletoaxonal y la distribución de los canales iónicos¹⁷.

Las fibras nerviosas periféricas se clasifican según su velocidad de conducción, la cual en general, es proporcional a su tamaño y función. El grupo A consiste en fibras de hasta 20 μm de diámetro (subdivididas en α , β , γ y δ), El grupo B de hasta 3 μm de diámetro y el Grupo C de hasta 2 μm de diámetro. Las fibras más anchas parecen ser las que conducen más rápidamente. Sin embargo, no puede estimarse de forma precisa la función solamente con el tamaño de la fibra. Las fibras mielinizadas más grandes pueden ser motoras o propioceptivas, y las más pequeñas ya sean mielinizadas o no, son autonómicas o sensoriales, de igual manera no es posible atribuir funciones a fibras individuales basándose solamente en características estructurales¹⁴.

En un nervio periférico dado, las fibras se encuentran organizadas en paquetes separados conocidos como fascículos. Menos de la mitad de los nervios están encerrados en vainas de mielina. El resto de fibras no mielinizadas, viajan en profundos canales a lo largo de la superficie de las células de Schwann. Cada célula de Schwann está rodeada por una red de fibras colágenas reticulares, el endoneuro. Cada fascículo está cubierto por un epitelio conocido como perineuro. Finalmente, todos los fascículos están rodeados por epineuro que encierra a cada nervio individual y contiene tejido adiposo, vasos sanguíneos y linfáticos¹⁴.

Las arterias regionales irrigan a los nervios por una serie de ramas que se anastomosan libremente en el epineuro, de manera que los nervios pueden ser desplazados de sus lechos sin comprometer su irrigación sanguínea¹⁴.

2) Clasificación de las lesiones nerviosas

La mayoría de los nervios y elementos de un plexo inervan uno o más músculos proximales, un grupo o más de músculos distales y también un campo sensitivo distal de importancia funcional variable. El método de clasificación utilizado con mayor frecuencia es el sistema de clasificación de la función motora y sensitiva del LouisianaStateUniversity Medical Center (LSUMC), basado en los primeros métodos de clasificación británica y americana, pero incluye cambios importantes. Los primeros métodos se basaban originalmente en los métodos de gradación desarrollados para valorar la parálisis asociada a la poliomielitis (tabla VI.2.1 a tabla VI.2.3). En el paciente con polio, la conservación de una proporción muy pequeña de la función o de su retorno tenía un pronóstico importante y a menudo valor terapéutico. Los grados 1, 2 y 3 de estos sistemas consideraban la función muscular solo hasta el punto de vencer la gravedad, y la función más allá de dicho nivel recibía una gradación limitada. En la lesión del nervio, una cantidad pequeña de recuperación también es importante, pero también lo es la clasificación gradual de la recuperación de la contracción contra gravedad. Como consecuencia, estos sistemas se modificaron para introducir la contracción contra gravedad y contra una resistencia ligera. El sistema modificado del LSUMC también introduce un grado 4 para la contracción contra resistencia moderada y, finalmente, un grado 5 para la contracción contra máxima resistencia (tabla VI.2.4). Los grados sensitivos también se cambiaron para acomodarlos a una realización más práctica y fiable de la exploración, concentrándose en la capacidad para localizar varios estímulos. De igual manera se creó una clasificación para lesión de nervio completo (tabla VI.2.5)¹⁸.

Grado	Descripción
0 – Ausente	Ausencia de contracción muscular palpable
1 – Indicios	Contracción muscular palpable detectable por el examinador

2 - Pobre	Movimiento activo de la articulación cuando se elimina la gravedad
3 - Aceptable	El musculo puede mover la articulación en su amplitud de movimiento completa contra la gravedad
4 - Buena	Amplitud de movimiento completa contra gravedad y contra cierta resistencia
5 - Normal	Amplitud de movimiento completa con una fuerza máxima que es normal para el musculo

Fuente: Kim DH, Midha R, Murovic JA, Spinner RJ. Lesiones nerviosas. 2a ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2010.

Tabla VI.2.2 Clasificación para el nervio completo (sistema británico del MRC)	
M5	Recuperación completa
M4	Son posibles todos los movimientos sinérgicos e independientes
M3	Todos los músculos importantes se contraen contra resistencia
M2	Recuperación de una contracción perceptible en los músculos proximales y distales
M1	Recuperación de una contracción perceptible en los músculos proximales
M0	Ausencia de contracción en todos los músculos

Fuente: Kim DH, Midha R, Murovic JA, Spinner RJ. Lesiones nerviosas. 2a ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2010.

Tabla VI.2.3 Clasificación para el nervio completo (sistema estadounidense)	
M6	Recuperación completa

M5	Son posibles algunos movimientos sinérgicos y aislados
M4	Todos los músculos importantes tienen fuerza suficiente para actuar contra resistencia
M3	Los músculos proximales actúan contra gravedad; contracción perceptible de los músculos intrínsecos
M2	Los músculos proximales actúan contra gravedad; ausencia de recuperación de la fuerza en los músculos intrínsecos
M1	Recuperación de contracción perceptible en los músculos proximales
M0	Ausencia de contracción

Fuente: Kim DH, Midha R, Murovic JA, Spinner RJ. Lesiones nerviosas. 2a ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2010.

Tabla VI.2.4 Sistema de clasificación de la función motora y sensitiva del LouisianaStateUniversity Medical Center (LSUMC)		
Grados musculares individuales		
Grado	Valoración	Descripción
0	Ausente	Ausencia de contracción
1	Pobre	Indicios de contracción
2	Aceptable	Movimiento solo contra gravedad
3	moderado	Movimiento contra gravedad y cierta (ligera) resistencia
4	Bueno	Movimiento contra moderada resistencia
5	Excelente	Movimiento contra máxima resistencia

Grados sensitivos		
Grado	Valoración	Descripción
0	Ausente	Ausencia de respuesta al tacto, pinchazo o presión
1	Malo	La exploración detecta hiperestesia o parestesias; recuperación del dolor profundo en las zonas autónomas
2	Pobre	Suficiente respuesta sensitiva para la protección; los estímulos sensitivos se localizan mal, con respuesta exagerada.
3	Moderado	Respuesta al tacto y el pinchazo en las zonas autónomas; alteración de la localización sensitiva que es anormal, con cierta respuesta exagerada
4	Bueno	Respuesta al tacto el pinchazo en las zonas autónomas; localización de la respuesta pero con sensibilidad anormal; no hay respuesta exagerada
5	Excelente	Respuesta al tacto y el pinchazo cercana a la normal en todo el campo, incluyendo las zonas autónomas.

Fuente: Kim DH, Midha R, Murovic JA, Spinner RJ. Lesiones nerviosas. 2a ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2010.

Tabla VI.2.5 Criterios para clasificar la lesión completa del nervio del LouisianaStateUniversity Medical Center (LSUMC)

Grado	Valoración	Descripción
0	Ausente	Ausencia de contracción muscular, ausencia de sensibilidad
1	Pobre	Los músculos proximales se contraen pero no contra gravedad
2	Aceptable	Los músculos proximales se contraen contra gravedad; los músculos distales no se contraen; el grado de sensibilidad, si es aplicable, generalmente es 2 o inferior
3	Moderado	Los músculos proximales se contraen contra gravedad y cierta resistencia; algunos músculos distales se contraen al menos contra gravedad; el grado de sensibilidad generalmente es 3
4	Bueno	Todos los músculos proximales y algunos distales se contraen contra gravedad y algunos contra resistencia; el grado de sensibilidad es 3 o superior
5	Excelente	Todos los músculos se contrae contra resistencia moderada; el grado de sensibilidad es 4 o superior.

Fuente: Kim DH, Midha R, Murovic JA, Spinner RJ. Lesiones nerviosas. 2a ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2010.

Respuesta axonal a la lesión traumática

Existen tres formas básicas en las que las fibras nerviosas pueden responder a un traumatismo, las cuales han sido definidas por Seddon y ampliadas por Sunderland (tabla VI.2.6)¹. Sin embargo, debe recordarse que los miles de axones que forman cada nervio no solo varían en su forma y disposición, sino que también tienen diferentes necesidades nutricionales y de oxigenación. Como consecuencia, muchas lesiones nerviosas están formadas por componentes mixtos de neurapraxia, axonotmesis y neurotmesis¹⁹.

Clasificación de Seddon	Clasificación de Sunderland	Patología	Pronóstico
Neurapraxia	Primer grado	Daño de mielina o Isquemia	Recuperación excelente en semanas o meses
Axonotmesis	Segundo grado	Perdida de axón, Endoneuro intacto, Perineuro intacto, Epineuro intacto	Buena, dependiendo de la distancia al musculo
	Tercer grado	Perdida de axón, tubos endoneuricos dañados, Perineuro intacto, Epineuro intacto	Pobre, mala reorientación axonal, cirugía puede ser requerida
	Cuarto grado	Perdida de axón, tubos endoneuricos dañados, Perineuro dañado Epineuro intacto	Pobre, mala reorientación axonal, cirugía es requerida
Neurotmesis	Quinto grado	Perdida de axón, tubos endoneuricos seccionados, Perineuro seccionado, Epineuro seccionado	No hay recuperación espontanea, cirugía requerida, pronóstico reservado posterior a cirugía

Fuente: Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. AAEM [Revista on-line]. Jun 2000 [Consultado 30 marzo 2014]; 28:863-873.

Neuropraxia

Interrupción transitoria de la conducción nerviosa producida por una contusión, compresión o edema. Puede existir alteración de la vaina de mielina, pero normalmente es una lesión funcional sin afectación anatómica. La clínica cursa con parálisis motora. No se produce degeneración neuronal²⁰. La parálisis peronea debida a posición prolongada con las piernas cruzadas y la parálisis radial o del sábado noche debida a compresión del nervio radial en la axila o la parte externa del brazo son ejemplos frecuentes de lesiones neurapraxicas. La estimulación proximal a esta lesión no consigue producir función muscular distalmente, mientras que la estimulación distal a la lesión sí. Puede producirse una desmielinización segmentaria de algunas fibras y otras realmente pueden sufrir axonotmesis, dando lugar a fibrilaciones ocasionales en el musculo que se observan mediante electromiografía realizadas varias semanas después. Sin embargo, el cuadro predominante es que existan axones normales sin degeneración Walleriana. Esta lesión afecta selectivamente a las fibras más grandes responsables de la contracción muscular, así como las de la sensibilidad táctil y posicional, mientras que las fibras finas responsables del dolor y la sudoración están preservadas¹⁹.

Axonotmesis

Sección de axones, generalmente resultado de una lesión por aplastamiento o contusión más grave que la que produce la neurapraxia, con preservación del tejido conectivo y posibilidad de degeneración Walleriana. La gravedad de la lesión está en función del número de axones seccionados²⁰. El electromiograma 2 - 3 semanas después mostrara fibrilaciones y potenciales de denervación en la musculatura distal al lugar de la lesión. Generalmente existe un componente de degeneración proximal retrograda del axón, y cuando se produce la regeneración primero debe superarse está perdida. Las fibras en regeneración deben cruzar el lugar de lesión y después regenerar el muñón distal, proceso que puede tomar varias semanas. Después el extremo de la neurita progresa hacia el muñón distal a una velocidad media de solo un

milímetro por día. Esta velocidad puede ser mayor si la lesión esta próxima al sistema nervioso central, como en la lesión de un plexo, o menor si está en una localización más distal, como la mano¹⁹.

Neurotmesis

Es una sección completa del nervio, la injuria más severa en ambas clasificaciones, dada por una contusión, estiramiento o laceración más grave, en la que no solo pierden su continuidad los axones sino también los tejidos conjuntivos de revestimiento. Recuperación sensitiva no se espera, excepto cuando el nervio transita a través de un canal, el canal mandibular como ejemplo. El déficit sensorial es caracterizado por anestesia²¹. Los cambios por denervación que se registran mediante electromiograma son los mismos que los que se observan en la lesión axonotmésica. Sin embargo, es menos probable que se produzca la inversión recuperación de estos cambios porque los axones en regeneración se mezclan en un remolino de fibroblastos en regeneración y colágeno, produciendo una zona de reparación desorganizada o neuroma¹⁹.

3) Epidemiología de las lesiones traumáticas de nervio periférico

Las lesiones traumáticas a nervio periférico son causa considerable de discapacidad en el mundo¹. En tiempos de paz las neuropatías traumáticas son mayormente consecuencia de accidentes de tráfico, accidentes laborales y accidentes domésticos²² en países desarrollados, en países con mayor incidencia de violencia podemos agregar el trauma penetrante como otra causa frecuente. A pesar de los desarrollos en técnicas quirúrgicas de reparo el pronóstico de este tipo de lesiones es pobre. De acuerdo a Robinson¹ de todos los pacientes ingresados a centros de trauma de primer nivel se estima que un 2 a 3% sufren de lesión a nervios periféricos. Si se incluyen las lesiones a plexo, este porcentaje aumenta a 5%. Las extremidades superiores son las más afectadas, en un 60.5%, siendo el nervio radial el involucrado de forma más

frecuente, mientras que el nervio peroneo es el que suele lesionarse en las extremidades inferiores. El 59% de la población afectada se encuentra entre los 19 y 35 años de edad y el índice de comparación entre hombres y mujeres es de 5:1, siendo el 83% de los lesionados del sexo masculino²³.

4) Fisiopatología de la lesión nerviosa

Desde el momento en que un nervio periférico se daña inicia una compleja secuencia de eventos que comienza a remover el tejido dañado y da pie al proceso de reparación. Se diferencia de los procesos de reparación celular de otras partes del cuerpo ya que no involucra la mitosis o la proliferación celular. El entendimiento de lo que sucede durante este proceso ha aumentado exponencialmente durante las últimas décadas gracias al desarrollo y los avances de la biología molecular y celular.

Las lesiones de nervio periféricos resultan en pérdida de la función motora, sensorial o autonómica que dichos nervios proveían a los segmentos denervados del cuerpo debido a la interrupción de la continuidad de los axones, la degeneración de las fibras nerviosas distales a la lesión y la muerte eventual de las neuronas axotomizadas. Después de la axotomía el fenotipo neuronal cambia a un estado regenerativo el cual induce una regulación de múltiples componentes celulares como también la síntesis de novo de algunas moléculas que normalmente no se expresan en las neuronas adultas²⁴.

El éxito de la regeneración depende grandemente de la severidad de la lesión inicial y de los cambios degenerativos resultantes. Los cambios patológicos son mínimos en las lesiones de primer grado (neuropraxia) en las que el mecanismo de acción es únicamente el bloqueo de la conducción, no hay verdadera degeneración o regeneración. En las lesiones de segundo grado (axonotmesis) hay poco cambio histológico en el sitio de la lesión o proximal a este; sin embargo, distal a la lesión se inicia un proceso mediado por calcio conocido como Degeneración Walleriana o anterógrada. En la degeneración Walleriana el principal cambio histológico involucra

la fragmentación tanto de axones como de mielina, es un proceso que inicia horas después de la lesión. Aproximadamente 48 a 96 horas posterior a la lesión la continuidad neuronal se pierde y se pierde la capacidad de conducir impulsos eléctricos. La degradación de la mielina es un poco más lenta pero a las horas 36 a 48 ya se encuentra bastante avanzada. Las células de Schwann juegan un importante papel en la Degeneración Walleriana, se activan 24 horas después de la lesión y demuestran una actividad mitótica aumentada, lo que les permite dividirse rápidamente para formar células hijas diferenciadas que regulan la expresión génica de múltiples moléculas que ayudan en el proceso de degeneración y de reparo. Inicialmente las células de Schwann ayudan a remover los desechos de la degeneración de mielina y axones, y luego se los “pasa” a los macrófagos que han migrado hasta el sitio de la lesión. Los macrófagos y las células de Schwann trabajan juntos para fagocitar y limpiar en un proceso que puede durar desde 1 semana hasta varios meses.

Los mastocitos endoneurales también tienen un rol importante en este proceso, proliferando significativamente en las primeras 2 semanas después de la lesión, liberan histamina y serotonina que aumentan la permeabilidad capilar que facilita la migración de los macrófagos. En las primeras etapas los tubos endoneurales se edematizan debido al trauma, pero después de 2 semanas disminuyen en diámetro. Después de 5 a 8 semanas el proceso de degeneración usualmente está completo y la fibra nerviosa remanente se compone de células de Schwann dentro de una vaina de endoneuro.

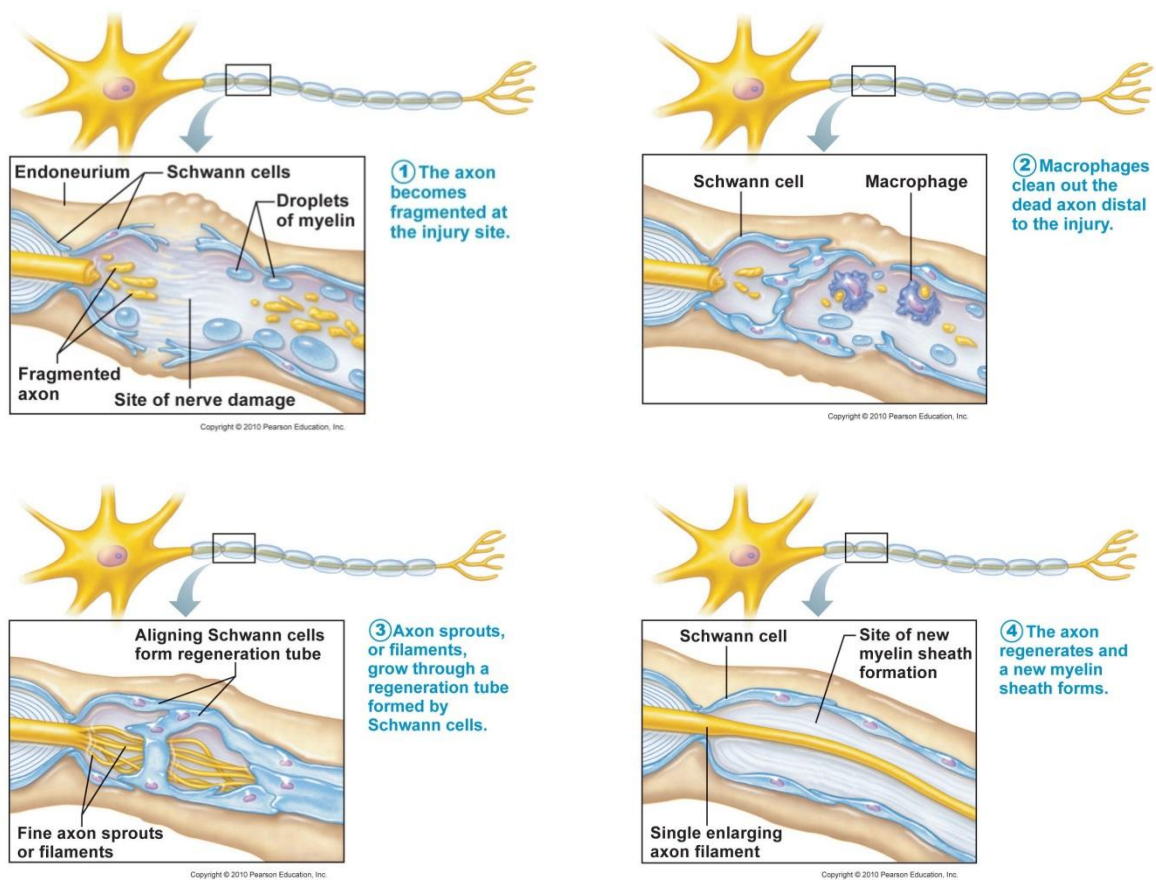


Figura VI.4.1: Degeneración Walleriana. Tomado de *Bellevue College, Science division, Chapter 13 Peripheral Nervous System (PNS) & Reflex Activity*.

En las lesiones de tercer grado ocurre una reacción local más significativa. Estas lesiones intrafasciculares involucran la retracción de las fibras terminales del nervio seccionado debido a la elasticidad del endoneuro. El trauma vascular local resulta en hemorragia y edema, lo que conlleva a una respuesta inflamatoria vigorosa. Los fibroblastos proliferan y se forma un tejido cicatricial denso que causa un edema fusiforme en el segmento lesionado. También se forma tejido cicatricial interfascicular por lo que todo el tronco nervioso queda permanentemente agrandado³.

a) Segmento distal

En el segmento distal, la degeneración Walleriana sigue una secuencia similar a la observada en lesiones de segundo grado, sin embargo, existe una diferencia en cuanto a que la lesión intrafascicular imposibilita la regeneración axonal y por lo tanto los tubos de endoneuro permanecen denervados por periodos más prolongados de tiempo, espacio durante el cual los tubos de endoneuro se encogen en un proceso que alcanza su pico máximo en aproximadamente 3 a 4 meses posterior a la lesión. La vaina de endoneuro se engrosa progresivamente debido al depósito de colágeno a lo largo de la superficie externa de la membrana base de las células de Schwann. Si los tubos de endoneuro no obtienen un axón en regeneración, la fibrosis finalmente los eliminará.

El resultado final de la Degeneración Walleriana es un esqueleto nervioso encogido con tejido conectivo intacto y con vainas de endoneuro y células de Schwann en reproducción.

En lesiones de cuarto y quinto grado la reacción local al trauma severo es pronunciada. Las terminaciones nerviosas se vuelven una masa edematizada de células de Schwann desorganizadas, capilares, fibroblastos, macrófagos y fibras de colágeno. Algunos axones en regeneración alcanzan este muñón y encuentran un gran obstáculo para continuar su crecimiento. La probabilidad de que los axones alcancen el muñón distal depende de múltiples factores como la severidad de la lesión original, la extensión del tejido de cicatrización, y el tiempo que se ha tardado en llegar el axón al sitio de la lesión.

b) Segmento proximal

Los cambios en el soma de las neuronas y en las fibras nerviosas proximales al sitio de lesión dependen de la severidad de la lesión, como también de la proximidad del segmento lesionado con el soma neuronal. Las células de Schwann inevitablemente se degradan a lo largo del segmento proximal, cerca del sitio de la lesión, y los axones y la

mielina disminuyen notablemente de diámetro. Esta degradación proximal puede ser mínima –desde el sitio de la lesión hasta el siguiente nodo de Ranvier– o se puede extender hasta el soma neuronal.

Si el soma neuronal se degenera, como suele suceder en el trauma severo, el segmento proximal entero sufre la Degeneración Walleriana y es fagocitado.

Después de una lesión significativa, el segmento axonal proximal disminuye su diámetro, particularmente si las conexiones funcionales a las terminaciones adecuadas no se reestablecen. A medida la regeneración inicia, el diámetro axonal aumenta, pero nunca regresa a sus valores pre-lesión. Definitivamente se puede decir que existe una interdependencia entre el soma y el axón en el momento de la recuperación: El soma no se recupera totalmente si no se reestablecen las conexiones funcionales periféricas, y el calibre final del axón depende del nivel de la recuperación del soma.

El soma, por su parte, tiene una reacción predecible ante la lesión axonal. En las primeras 6 horas de la lesión, el núcleo migra a la periferia y los gránulos de Nissl se dispersan. Este proceso se conoce como cromatolísis. Simultáneamente, hay una respuesta proliferativa abrupta de las células gliales del perineuro, probablemente iniciadas por alguna señal durante la cromatolísis. Las células gliales llegan hasta la neurona afectada e interrumpen las conexiones sinápticas, probablemente para aislar a la neurona para su proceso de recuperación.

La sobrevivencia celular no es segura después de una lesión nerviosa severa. La incidencia de la apoptosis en neuronas de los ganglios de la raíz dorsal después de una axonotmesis varía desde un 20% hasta un 50%²⁵. La muerte celular es más frecuente si la axonotmesis ocurre en el segmento proximal o si la lesión involucra un nervio sensitivo o pares craneanos. El proceso de la muerte neuronal inducida por la lesión aún no se comprende totalmente, pero se cree que las condiciones dentro del microambiente del nervio periférico son importantes. Algunos autores de estudios moleculares continúan elucidando el rol de apoyo de las células de Schwann y han demostrado la presencia de factores neurotróficos en el microambiente del nervio

periférico como el factor de crecimiento neuronal (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro y otros que parecen influenciar la tasa de sobrevivencia de la célula después de la lesión.

c) Regeneración nerviosa

En lesiones severas la regeneración nerviosa ocurre después de que la degeneración Walleriana ha concluido, pero en lesiones leves el proceso de regeneración y recuperación inicia casi inmediatamente. Para lesiones de primer y segundo grado (neuropraxia y axonotmesis), la restauración de la función ocurre como regla. Esto sucede tempranamente al revertir el bloqueo de conducción o tardíamente por la regeneración axonal. La recuperación funcional en este tipo de lesiones es completa. Tanto los cambios morfológicos como los fisiológicos son reversibles. En lesiones más severas en las que el tubo de endoneuro se ha trastornado, los axones en regeneración ya no están confinados a sus vainas originales, pueden desviarse a tejido contiguo o a tubos endoneurales inapropiados, por lo que no logran reinervar sus órganos terminales. La recuperación neurológica está comprometida, generalmente a un grado proporcional a la severidad de la lesión.

La recuperación funcional después de una lesión nerviosa involucra una serie compleja de pasos, cada uno de los cuales puede detener el proceso de regeneración. La secuencia de este proceso puede dividirse en zonas anatómicas: 1) Soma neuronal, 2) Segmento entre el soma y el sitio de lesión, 3) Sitio de lesión, 4) Segmento distal, entre el sitio de lesión y el órgano terminal, 5) Órgano terminal.

La fase de regeneración y reparo puede durar muchos meses. El signo más temprano de esta fase son los cambios visibles en el soma que marcan la reversión de la cromatolisis. El núcleo regresa a su posición central y las nucleoproteínas se reorganizan en gránulos de Nissl.

El axoplasma surge del segmento axonal proximal y del soma, y sirve para la regeneración del extremo del axón. La tasa del aumento de la síntesis de proteínas y

lípidos en el soma influencia la velocidad del avance y el calibre final del axón que se está regenerando. La capacidad de la respuesta regenerativa del nervio periférico puede persistir por hasta 12 meses después de la lesión.

Los primeros signos del crecimiento axonal pueden verse tan pronto como en las primeras 24 horas posteriores a la lesión, o puede retrasarse por semanas en las lesiones más severas. La velocidad del crecimiento está determinada por cambios dentro del soma, la actividad del cono especializado del crecimiento en el extremo de cada axón nuevo y la resistencia del tejido lesionado entre el soma y el órgano terminal.

El periodo entre la degeneración y el proceso de regeneración debe traslaparse en algunos segmentos, principalmente esto sucede en lesiones leves donde el cono de crecimiento debe encontrarse con los desechos de la regeneración Walleriana en el segmento distal. En este punto la reparación quirúrgica no parece interrumpir la regeneración axonal, mientras no altere el flujo sanguíneo de las arterias longitudinales del nervio.

En el caso de las lesiones severas con daño al tubo de endoneuro, a los fascículos nerviosos o a troncos nerviosos existen grandes obstáculos en la regeneración axonal. Puede existir una brecha entre las terminaciones nerviosas seccionadas, lo que favorece que los axones en crecimiento puedan desviarse a tejidos circundantes. El reparo quirúrgico oportuno puede eliminar o disminuir la brecha y disminuir el tejido de cicatrización, sin embargo no garantiza la orientación correcta de los fascículos nerviosos y los axones en regeneración pueden crecer y entrar a tubos de endoneuro funcionalmente deficientes o pueden no llegar a entrar a un tubo de endoneuro; cualquiera de las dos circunstancias resulta en axones malgastados.

Los axones que logran entrar exitosamente a un tubo de endoneuro funcional tienen una buena probabilidad de llegar hasta el órgano terminal si las condiciones de crecimiento son favorables. Si se llega a un órgano terminal no relacionado, entonces el desarrollo del axón se detiene y la remielinización no ocurrirá. De igual forma el

proceso se aborta si el órgano terminal ha pasado demasiado tiempo denervado y ha iniciado cambios degenerativos que no permiten establecer conexiones funcionales.

Desafortunadamente, la recuperación motora incompleta es lo que ocurre en las lesiones moderadas a severas. Esto es debido a una serie de factores dentro del músculo y del nervio en regeneración. La fibrosis intramuscular limita la eficacia de la contracción muscular producida por el impulso nervioso. La terapia física oportuna puede ayudar a mantener el músculo denervado en condiciones óptimas para recibir las terminaciones axonales regeneradas.

En lesiones de primer y segundo grado el regreso de la sensibilidad es completo después de 6 a 12 meses de denervación. Esto se debe a la reinervación exitosa de los receptores sensoriales por sus axones originales. En lesiones más severas la recuperación sensitiva nunca es completa. Esto se debe a una combinación de factores incluyendo la falla de los axones sensitivos para llegar a la piel, la reinervación cruzada (un axón que hace conexión con un tipo de receptor diferente al original) y posiblemente debido a la degeneración de los receptores sensoriales.

d) Factores neurotróficos

Desde hace mucho tiempo los investigadores creen en la existencia de una cascada de moléculas activadoras de células y factores tróficos similares a lo que sucede en la respuesta inflamatoria. Se han identificado algunos factores neurotróficos como el NGF, el factor neurotrófico derivado del cerebro, factor ciliar neurotrófico entre otros, los cuales se creen influyen en el proceso de reparación neuronal.

El NGF fue la primera molécula neurotrófica en ser caracterizada e identificada. Está involucrada en la sobrevivencia celular, se libera de los órganos diana del nervio periférico y se transfieren al soma por un transporte axonal retrogrado. Se cree que los niveles bajos de NGF y de otros factores tróficos constituyen el detonante del proceso de reparo. Inmediatamente después de la lesión nerviosa los valores de NGF y de mensajeros RNA de NGF aumentan, consistente con su rol de neurotrofos. Se cree

que los macrófagos estimulan la producción de NGF a través de la liberación de Interleucinas 1, de forma similar se ha demostrado que las células de Schwann producen factores neurotróficos, incluido el NGF, en el sitio de lesión.

5) Diagnóstico de las lesiones de nervio periférico

a) Electrodiagnóstico

Los estudios de electrodiagnóstico son esenciales para diferenciar la pérdida funcional secundaria a daño axonal de una que resulta de una desmielinización (neuropraxia). Sin embargo, el momento del estudio también es crítico para obtener la mayor cantidad de información de cada etapa posterior a la lesión. Los efectos fisiológicos de una disrupción axonal son bien conocidos, pero toman tiempo en expresarse. Estos estudios también sirven para determinar la presencia de regeneración nerviosa temprana, incluso antes de ser aparentes mediante un examen clínico²⁵.

Entre los minutos inmediatos a los primeros días después de que un axón es seccionado, el segmento distal del axón permanece excitable. Durante este período la estimulación distal al sitio de la lesión puede resultar en valores normales o levemente anormales a pesar de ser una lesión severa. Los axones motores pueden mantenerse excitables por hasta 7 días posterior a la lesión, mientras que los axones sensitivos se mantienen excitables por hasta 11 días. Ambas respuestas estarán ausentes al estimular el segmento proximal al sitio de la lesión.

En la siguiente tabla se especifica la información que se obtendrá dependiendo del momento del estudio (Tabla VI.5.1). El grado y localización de la lesión axonal son los determinantes primarios del tiempo de recuperación. En los primeros 10 días después de la lesión, los estudios de conducción nerviosa (ECN) y la EMG pueden determinar únicamente si la lesión nerviosa está presente. Debido a que la degeneración Walleriana aún no ha ocurrido o concluido, el mecanismo de la lesión y el pronóstico de la misma aún no se pueden determinar.

Tabla VI.5.1: Momento de estudio electrodiagnóstico después de la lesión de nervio periférico	
Momento del estudio	Información obtenida
Estudio base (0-7 días)	-Usualmente innecesario -Estudio base para comparaciones posteriores -Documenta la continuidad nerviosa con presencia de unidades motoras voluntarias en la Electromiografía (EMG)
Estudio inicial (10-21 días)	-Distingue lesiones con predominio de desmielinización de aquellas con pérdida axonal -Evalúa la extensión de la pérdida axonal
Estudio de seguimiento (3-6 meses)	-Documenta la extensión de la reinervación en músculos débiles -Si fuera necesario, estudios intraoperatorios evalúan la presencia de regeneración axonal a través del segmento lesionado
Estudio de seguimiento (6-12 meses)	-Documenta la extensión de la reinervación del músculo en distancias mayores del sitio de lesión

Modificada de Quan, D., Bird, S. *Nerve Conduction Studies and Electromyography in the Evaluation of Peripheral Nerve Injuries*.

6) Manejo de la lesión de nervio periférico

a) Manejo Quirúrgico

Sutura directa.

La técnica correcta: La coaptación primaria termino-terminal y en algunas ocasiones la coaptación termino-lateral son recomendadas para asegurar la regeneración de los nervios seccionados. Con el advenimiento de la microcirugía, se ha intentado llevar a

cabo reparos fasciculares (coaptación perineural), en lugar de una simple coaptación epineural. Esto debido a que los fascículos motores y sensoriales en un nervio dado, tienen una distribución específica, y con esta técnica espera una realineación axonal más precisa. Los estudios al respecto no han logrado probar una superioridad de la técnica de reparo fascicular sobre la más simple coaptación epineural.^{26, 28}

El momento correcto: En cuanto al momento para llevar a cabo la intervención quirúrgica, se consideraba que un reparo secundario posterior a 3 semanas después de concluir la degeneración Walleriana era la mejor opción, pues permitía un potencial metabólico óptimo en la neurona para mejorar su regeneración. Sin embargo, la superioridad de un reparo secundario no ha podido ser probada y algunos autores han demostrado que el reparo primario inmediato se asocia con mejores resultados. Prerrequisitos son una herida limpia, buena irrigación, que la lesión no tenga un componente de aplastamiento y la cobertura apropiada de los tejidos blandos.^{26, 28}

La tensión: La estabilidad ósea es de suma importancia en las lesiones nerviosas traumáticas, y debe lograrse una tensión mínima en el reparo nervioso. En el caso de un trauma severo que implique la pérdida de un segmento nervioso significativo, la sutura directa si fuese posible, conllevaría a una coaptación bajo tensión, lo cual tiene un defecto dañino en la regeneración axonal. La tensión promueve la desorientación de los retoños axonales y el desarrollo de dolorosos neuromas, por lo que es recomendable evitar la sutura directa en brechas que provoquen una coaptación bajo tensión.^{26, 28}

Autoinjertos

Cuando no es posible la sutura directa debido a la tensión resultante, se considera el uso de los propios nervios del paciente como injertos para tender un puente entre los extremos proximal y distal del nervio seccionado. Los resultados con esta técnica son variados en la literatura. Además de disminuir la tensión entre los extremos

nerviosos, los autoinjertos nerviosos proveen células de Schwann viables que crean un medio ideal para el crecimiento axonal. Tienen la ventaja de que no provocan inmunoreacciones, el injerto es absorbible, permeable y por lo tanto interacciona con su medio ambiente. También, las fibras proveen una guía para el crecimiento de los retoños axonales.²⁶

Sin embargo, existen a su vez inconvenientes con este procedimiento; provoca morbilidad tanto en el sitio donante como en el receptor (cicatrices, déficit sensorial en el sitio donante, hiperalgesia y formación de neuromas), un tiempo de operación prolongado, el material de injerto es limitado y los axones deben cruzar dos líneas de sutura, perdiéndose fibras nerviosas en cada borde²⁶. Además, debido a que solo se usan nervios donantes sensoriales, tienen una utilidad limitada en las lesiones de nervios motores o mixtos²⁹.

Aloinjertos

Los aloinjertos aún considerados experimentales, poseen potenciales ventajas clínicas: a) Los injertos pueden guardarse. b) No hay necesidad de sacrificar un nervio donante. c) Los procedimientos quirúrgicos son más rápidos pues no se necesita recolectar el injerto. Sin embargo no son tan efectivos como los autoinjertos debido a la respuesta inmunogénica del huésped²⁸.

Guías nerviosas biológicas

En muchos estudios experimentales y clínicos, los vasos sanguíneos y el tejido muscular son los materiales principalmente utilizados. Las guías venosas ofrecen diferentes ventajas; la morbilidad del sitio donante es menor comparada con los autoinjertos nerviosos, las venas están disponibles en suficiente número y longitudes, el ambiente rico en colágeno y laminina que ofrecen promueve la regeneración nerviosa. Este método ha encontrado aplicación tanto experimental como clínica²⁶.

Guías nerviosas artificiales.

Diferentes tipos de guías nerviosas artificiales han sido desarrolladas, las cuales no poseen la desventaja de provocar defectos en el sitio donante o el prolongado tiempo operatorio de los autoinjertos o los injertos venosos. La matriz de fibrina que separa los retoños nerviosos en los tubos artificiales es una estructura laxa al ser comparada con un autoinjerto, permitiendo a los axones pasar fácilmente. La forma tubular de las guías artificiales es comparable a un injerto venoso y permite que los muñones nerviosos sean colocados dentro de los extremos del tubo, previniendo un crecimiento neuronal descontrolado y la formación de dolorosos neuromas. La técnica utilizada permite fijar el nervio al tubo con un único punto de sutura en cada extremo, simplificando la coaptación y reduciendo la cantidad de tejido cicatricial. Tanto materiales absorbibles como no absorbibles cada uno con sus ventajas y desventajas han sido utilizados de manera experimental y clínica²⁶.

b) Manejo no quirúrgico

Los abordajes no quirúrgicos han sido desarrollados para potenciar la recuperación nerviosa. Son complementarios a la cirugía y al proceso de reinervación.

Trasplantar células madre neurales en nervios periféricos puede inducir su diferenciación en neuronas y retrasar la atrofia muscular.

Se ha experimentado in-vitro con el uso de conductos sintéticos combinados con células de Schwann genéticamente modificadas para expresar proteínas promotoras de la regeneración. El uso de inhibidores de las metaloproteinasas de matriz logra promover la mitosis de las células de Schwann y avanzar en la regeneración nerviosa. Se han estudiado además otros tipos de células trasplantables para promover la regeneración nerviosa en sustitución a las células de Schwann como células precursoras derivadas de la piel, células estromales derivadas del mesénquima del cordón umbilical y células madre mesenquimales derivadas de la gelatina de Wharton. En ratas con el nervio ciático seccionado que recibieron trasplante de mucosa

olfatoria mostraron mejores resultados en recuperación funcional y regeneración axonal. Otra fuente celular usada en estudios animales ha sido las células madre mesenquimales del líquido amniótico.²

Sustancias como la Neuregulina 1, un receptor del factor de crecimiento epidérmico mejora el crecimiento de los axones y las funciones sensorial y motora en ratas durante la regeneración nerviosa. El factor de crecimiento insulínico tipo 1 administrado en el sitio de reparación nerviosa mejora el número, diámetro y densidad de los axones y la actividad de las células de Schwann.²

También se ha buscado estimular la regeneración axonal modificando los niveles de neurotrofinas, como el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).²

Las terapias físicas como la estimulación eléctrica son capaces de ejercer efectos directamente en los tejidos neurales en regeneración. La estimulación magnética que tiene la ventaja de ser no invasiva y casi indolora al ser comparada con la estimulación nerviosa eléctrica pero no ha logrado obtener resultados comparables. La fototerapia con láser potencia y acelera la recuperación de nervios periféricos dañados y disminuye la atrofia en los músculos a los que inervan.²

7) Dimetilsulfóxido.

El DMSO fue descrito por primera vez en 1866, por Alexander Mikhaylovich Zaitsev. Se trata de una sustancia líquida de apariencia clara o amarillenta de sabor amargo y olor característico. Es soluble en agua, etanol, acetona, éter dietílico, benceno y cloroformo.²⁹

El DMSO se obtiene como subproducto en el procesamiento de la pulpa de madera para fabricación de papel. A partir de 1940, el DMSO ha sido utilizado como solvente orgánico, y como criopreservante desde 1961.³⁰

a) Farmacocinética

En los seres humanos, el DMSO es metabolizado mediante oxidación a DMSO_2 y por reducción a DMS. Se ha demostrado in vitro que el DMSO es reducido a DMS al ser combinado con glutatión (GSH) o cisteína.²⁸ El DMSO y DMSO_2 se excretan tanto en orina como en heces. En cuanto al DMS, es eliminado a través de la respiración y de la piel. La excreción completa del DMSO administrado por vía oral en seres humanos requiere aproximadamente 120 horas; siendo la excreción urinaria la principal ruta de evacuación.²⁹

Propiedades del DMSO

DMSO como vehículo para medicamentos

El DMSO ha sido utilizado para una variedad de procesos clínicos y de laboratorio. Es usado frecuentemente como un solvente en estudios biológicos y un vehículo para terapia con medicamentos. Su utilidad como un solvente es esencial en la investigación enfocada en el desarrollo de medicamentos que actúan en el sistema nervioso central, donde se requiere un alto grado de lipofilia para garantizar el paso del medicamento a través de la barrera hemato-encefálica y así lograr un concentración significativa del mismo en el parénquima cerebral con una dosis relativamente baja.³⁰⁻³³ Cierta lipofilidad es también indispensable para crear niveles intracelulares altos del medicamento o para lograr una actividad específica por parte de éste.³⁴

DMSO como barredor de radicales libres de oxígeno

Se ha propuesto a las especies reactivas del oxígeno (ROS) como responsables de la muerte celular en ciertos estados patológicos tanto en humanos como en animales, pues inducen lesión celular y necrosis por diversos mecanismos, incluyendo la peroxidación de los lípidos de la membrana, desnaturalización de las proteínas y daño directo al ADN.

Una de las propiedades más estudiadas y conocidas sobre el DMSO es su capacidad de actuar como barredor de radicales libres^{35,36}, lo cual le confiere propiedades antioxidantes. Se ha sugerido que el DMSO es capaz de transferir electrones de sus grupos metilo al radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) de manera específica, comportándose como un *secuestrador-inactivador* del mismo, y generando así formaldehído, metano y metano sulfonato como productos de reacción.³⁴

A la fecha se sabe que el producto inicial de la interacción entre el DMSO y el OH es el radical metilo($\cdot\text{CH}_3$). No obstante es necesario destacar que pese a que el radical $\cdot\text{CH}_3$ es 10^4 veces menos activo que el radical OH, siempre conserva alguna capacidad para mediar la peroxidación lipídica, aunque en proporciones significativamente inferiores.³⁷

Función inmunomoduladora del DMSO

Se ha reportado que la proliferación y secreción de citoquinas inflamatorias en linfocitos T CD4 y CD8 humanos se redujo después del tratamiento con una solución de DMSO al 2-3% por 7 días.³⁸ Se ha demostrado que dependiendo de la concentración, el DMSO puede tanto proteger de la apoptosis como inducirla, en células de linfoma de Burkitt.³⁹ Recientemente se ha descrito que el tratamiento con DMSO disminuye la incidencia y retrasa la aparición de diabetes autoinmune espontánea en un modelo animal y además prolonga la supervivencia de las células β posterior al isotrasplante de islotes.⁴⁰

b. Usos clínicos del DMSO

Debido a las propiedades ya descritas, el DMSO ha sido aplicado para distintos propósitos terapéuticos en muchas enfermedades. Ha sido aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento de cistitis intersticial por instilación intravesical.⁷ También se ha utilizado para tratar amiloidosis localizada y para mejorar la función renal y la proteinuria en la amiloidosis renal por Enfermedad de Crohn.^{41,42} Por sus propiedades antiinflamatorias ha sido justificado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (esclerodermia,

osteoartritis, artritis reumatoidea),⁷ enfermedades gastrointestinales,^{43,44} y prostatitis crónica.⁴⁵

Experimentos animales indican que el trauma severo a la médula espinal tratado con DMSO intravenoso en un lapso de 2 horas puede prevenir parálisis.⁸

Al compararlo con otras terapias como esteroides, oxígeno hiperbárico, manitol o urea, sugiere que el DMSO es muy superior en la lesión medular inducida experimentalmente reportando recuperación sensorial y motora más rápidamente, daño neuronal reducido, disminución del edema tisular posterior al trauma, mejor tono muscular y un regreso más temprano de los potenciales evocados somatosensoriales.⁸

Otros estudios demuestran que el DMSO puede proteger a los axones y a sus vainas de mielina después del trauma a la médula espinal reduciendo la inflamación, la cavitación tisular e incrementando el flujo sanguíneo a la médula espinal.⁸

La aplicación tópica de DMSO al 90% en 4180 pacientes con diferentes patologías ortopédicas tanto agudas como crónicas provocó una marcada reducción de síntomas en la mayoría de sujetos.⁴⁶

c. Toxicidad

Los ensayos clínicos con este medicamento fueron suspendidos en 1965 cuando se reportaron cambios lenticulares ocurridos en animales de experimentación que recibieron DMSO. En 1968 después de completar estudios especiales de toxicidad en humanos, se autorizó la investigación clínica con DMSO para discapacidades menos serias como lesiones músculo-esqueléticas.⁴⁷

El DMSO se ha usado en humanos hasta por 10 meses sin evidencia de toxicidad seria, la aplicación tópica puede producir irritación local con eritema y formación de vesículas. La administración repetida ha causado resequedad y descamación.⁴⁸

El efecto adverso mejor documentado es la hemólisis intravascular posterior a la infusión de una solución a una concentración del 40% o mayor, que puede provocar

hemoglobinuria aunque sin alterar la función renal. Se ha reportado hipernatremia y sobrecarga hídrica cuando se administran infusiones demasiado diluidas (10% o menos).⁸

Una solución de DMSO al 10% es un medio de transporte de rutina para trasplantes de células madre. Se han reportado con muy poca frecuencia anomalías neurológicas asociadas a una encefalopatía profunda y efectos cardíacos y gastrointestinales inmediatamente después de la infusión de células madre suspendidas en DMSO.⁸

Un efecto molesto al administrar DMSO por cualquier ruta es el aliento a "ajo" debido a la excreción pulmonar de su metabolito el DMS⁴⁸ y puede significar la cesación del tratamiento por parte del paciente.⁴⁷

VII. Recursos y Metodología

- **Diseño de la investigación:** Se utilizó un modelo animal de lesión aguda de nervio periférico (nervio tibial) por compresión, en el cual se estudió si el Dimetilsulfóxido (DMSO) tiene o no un efecto beneficioso en la recuperación de la función y de la anatomía del nervio lesionado.
- **Definición de la población:** Se utilizaron 32 conejos hembra de raza Nueva Zelanda, con peso entre 2 kg \pm 0.5 kg. Se respetó el Principio de las 3 erres, los principios éticos universales del Consejo Internacional para Investigación Biomédica en Animales (CIOMS) y se considerarán las directrices de la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio: NIH, 8^o edición.

Los conejos permanecieron en jaulas aisladas, una unidad experimental por jaula, administrándosele concentrado de alimento para conejo y agua ad libitum.

Se dividieron en 4 grupos de forma aleatoria:

- Grupo A o grupo control: 8 unidades a las que se le realizó una lesión aguda por compresión del nervio tibial, unilateral; sin aplicación post—quirúrgica de ningún tipo de medicamento.
- Grupo B o grupo de aplicación únicamente de DMSO: 8 unidades a las que se le realizó una lesión aguda por compresión del nervio tibial, unilateral; agregado a esto durante el post-quirúrgico se inició la aplicación de DMSO tópico al 50%, 1 aplicación c/día por 4 semanas.
- Grupo C o grupo de aplicación únicamente de Esteroide: 8 unidades a las que se le realizó una lesión aguda por compresión del nervio tibial, unilateral; agregado a esto durante el post-quirúrgico se inició la aplicación de Dexametasona (4mg/ml) 1 ml IM c/semana por 4 semanas.
- Grupo D o grupo de aplicación conjunta de DMSO y esteroide: 8 unidades a las que se le realizó una lesión aguda por compresión del nervio tibial, unilateral; agregado a esto durante el post-quirúrgico se inició la aplicación de DMSO tópico al 50%, 1 aplicación c/día por 4

semanas además de Dexametasona (4mg/ml) 1 ml IM c/semana por 4 semanas.

Se consideraron como criterios de inclusión en el estudio:

- Conejos hembra
- Conejos de la raza Nueva Zelanda
- Conejos con un peso de 2 ± 0.5 kg
- Conejos en aparente buen estado de salud

Se consideraron como criterios de exclusión en el estudio:

- Conejos machos
- Conejos de raza diferente a la Nueva Zelanda pura
- Conejos con malformaciones congénitas visibles
- Conejos que presenten infección de sitio operatorio
- Conejos que fallezcan posterior a la intervención quirúrgica y antes de finalizar las 4 semanas de seguimiento, independientemente de la causa.

Delos procedimientos quirúrgicos

Previo a la intervención quirúrgica se preparó el sitio quirúrgico depilando el muslo izquierdo de todos los conejos. Cada unidad de estudio se anestesió con Ketamina (Ketamina 50, Holliday-Scott, Argentina) 30 mg/kg/dosis IM y con Acepromacina (Acedan, Holliday-Scott, Argentina) 10 mg/kg/dosis IM. Se posicionó al animal en decúbito lateral derecho, se realizó antisepsia con jabón yodado y solución salina 0.9%. Se infiltró con Lidocaína clorhidrato (Rapicaine, Unipharm, Suiza) al 2% 2 cc para anestesia local en el sitio previsto para la incisión (Figura VII.1). Se realizó una incisión no mayor de 4 cm de longitud a nivel del muslo en una línea imaginaria trazada desde la cresta ilíaca hasta la articulación femoro-tibial, para realizar un abordaje lateral de las estructuras. Se abrió piel y fascia con bisturí, subsecuentemente se inició la disección de los músculos del muslo, entre el bíceps femoral y el vasto intermedio hasta exponer la porción distal del Nervio ciático y su bifurcación en Nervio tibial anterior y posterior (Figura VII.2).⁴⁹



Figura VII.1: Preparación pre-quirúrgica

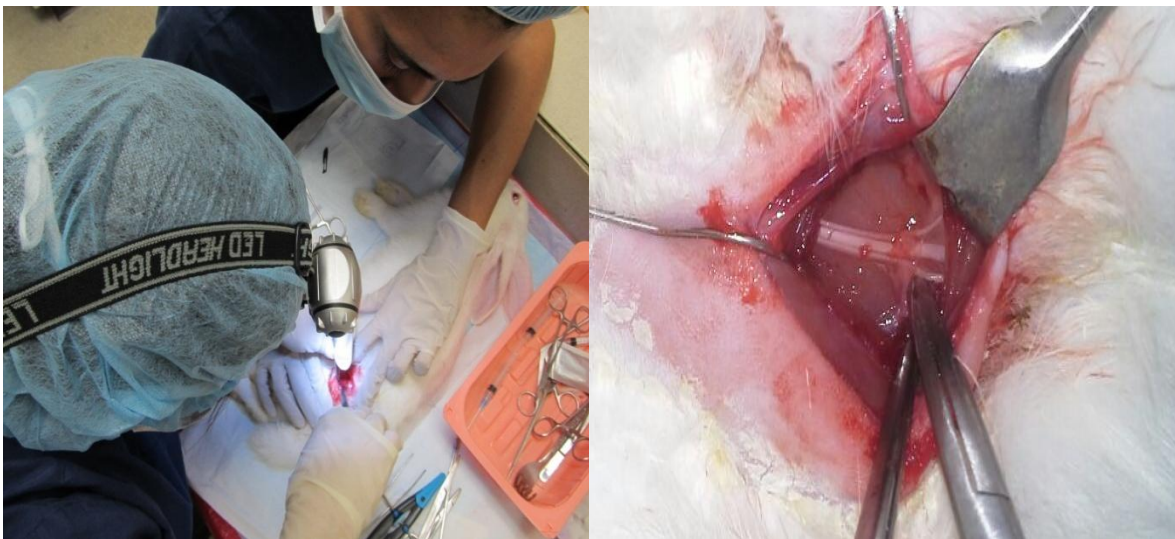


Figura VII.2: Disección y exposición de porción distal del Nervio ciático y su bifurcación en Nervio tibial anterior y posterior

A 1 cm distal de la bifurcación se realizó la lesión por compresión con un clamp no serrado (pinza hemostática Kelly curva recubierta de tubo plástico) manteniendo la compresión en el primer diente de cierre (fuerza aplicada aproximada: 40 N o 9 lbf) por 30 segundos cronometrados (Figura VII.3). Posteriormente, se verificó la integridad macroscópica del nervio. Las estructuras nerviosas se mantuvieron húmedos durante el procedimiento con solución salina estéril. Finalmente, se suturó piel y fascia con Seda trenzada (Ethicon, USA) 3-0, utilizando puntos simples y se cubrió con apósitos estériles.



Figura VII.3:Compresión de segmento de nervio

La segunda intervención quirúrgica se realizó al finalizar las 4 semanas de observación. Nuevamente se preparó el sitio quirúrgico depilando el muslo izquierdo de todos los conejos. Se utilizaron los anestésicos de la primera intervención a la misma dosis. Se realizó el abordaje lateral. Se realizó la incisión sobre la misma línea imaginaria, se abrió piel y fascia con bisturí, posteriormente se hizo la disección de los músculos del muslo, hasta exponer la sección distal del Nervio ciático y la bifurcación del Nervio tibial anterior y posterior. Una vez expuestas las estructuras se tomó una biopsia del Nervio tibial anterior a aproximadamente 0.5 cm distales del lugar de la lesión por compresión, las biopsias se conservaron en recipientes estériles conteniendo formalina al 10% para su estudio patológico posterior. Al finalizar la segunda intervención todas las unidades de estudios fueron eutanizadas por exsanguinación.

Evaluaciones funcionales de regeneración

Porcentaje de déficit motor

Para la evaluación del desempeño motor, se utilizó el empuje extensor postural (EEP), propuesto por Thalhammer en la evaluación neurológica del nervio ciático en ratas.⁵⁰ El cuerpo completo del conejo, con excepción de sus miembros posteriores fue envuelto en una toalla quirúrgica. El EEP fue desencadenado al sostener al animal por el tórax y bajar el miembro inferior a la plataforma de una báscula digital (MX-776, MatrixScaleService, Canada) con escala en gramos. A medida que el animal iba siendo bajado, extendía su miembro inferior en la superficie de la báscula y la fuerza en gramos aplicada era registrada. El EEP de la extremidad no intervenida fue registrado también. El valor EEP normal (NEEP) y el experimental (EEEP) fueron incorporados en una fórmula descrita previamente por Koka para calcular el porcentaje funcional de déficit⁵¹. $\text{Porcentaje de déficit motor} = (\text{NEEP} - \text{EEEP}) / \text{NEEP} \times 100$.



Figura VII.4: Método de evaluación de porcentaje de déficit motor

Test de nocicepción o latencia del reflejo de retirada

La función nociceptiva fue examinada utilizando un test desarrollado por Masters et al (1993) mediante el cual el conejo fue envuelto en una toalla quirúrgica por encima de la cintura y luego posicionado para colocar la superficie de la pata trasera en una placa caliente (modelo: SP46925, Cimarec 2, ThermoScientific, USA) a 56°C (Figura VII.5 y Figura VII.6). La duración de la estimulación necesaria para inducir un reflejo flexor fue medida con un cronómetro digital⁵². La medición se llevó a cabo en tres ocasiones, con un intervalo de 2 minutos entre mediciones consecutivas para prevenir el fenómeno de sensibilización y luego los valores de las tres mediciones se promediaron. Si no se verificaba la retirada de la placa caliente en un intervalo de 12 segundos, la prueba se finalizaba para evitar daño a la piel de la superficie plantar y se registraba el tiempo de finalización de la prueba. Los valores de la extremidad no intervenida también fueron registrados.



Figura VII.5 y Figura VII.6: Procedimiento de Test de nocicepción o latencia del reflejo de retirada

Electromiografía

Utilizando un equipo para EMG (Neuron 2-Channel Spikerbox, BackyardBrains) (Figura VII.7), se introdujeron electrodos de aguja en las cabezas medial y lateral del músculo gastrocnemio (Figura VII.8). Se estimuló al animal para que realizara una flexión de la pierna y el electromiograma resultante iba siendo registrado (utilizando el software Audacity 2.0.6), al contar con al menos 10 unidades motoras para su posterior análisis se concluía la prueba. Se llevó a cabo el mismo procedimiento para el miembro no intervenido. Posteriormente, se midió la duración de 3 potenciales de acción de unidad motora al azar y sus valores fueron promediados.

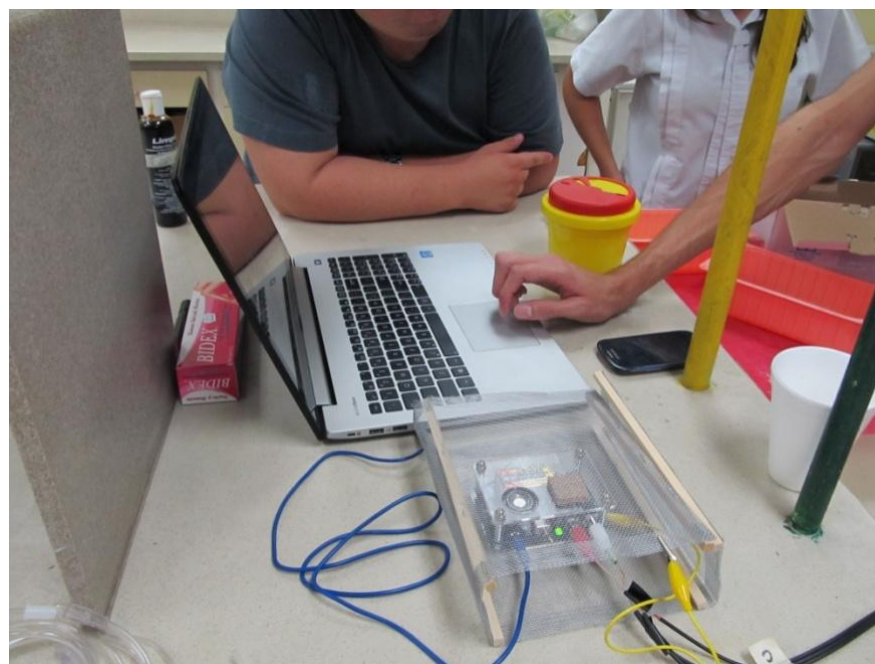


Figura VII.7: Equipo para la toma de EMG



Figura VII.8: Procedimiento para la toma de EMG

Histopatología

Durante la segunda intervención quirúrgica se tomaron biopsias del nervio tibial anterior lesionado a todas las unidades de estudio, mayores de 0.5cm de longitud, 0.5 cm distal al sitio de la lesión, las cuales fueron conservadas en formalina al 10% y fijadas en parafina. Posteriormente, secciones de 4 μ m fueron cortadas y teñidas con hematoxilina-eosina para la examinación histológica. La evaluación se llevó a cabo con un microscopio óptico a magnificación de 400x, fueron tomados en cuenta tres parámetros de observación:

- Retracción del perineuro, la cual se reportó como: Sin retracción, discreta retracción o retracción franca.
- Inflamación, la cual se reportó como: sin inflamación, inflamación leve, moderada o severa.
- Necrosis, la cual se reportó en 4 grados: 0, 1, 2 y 3

Recolección y análisis de los datos

La relación de cada una de las variables medidas fue consignada en una matriz de Microsoft Excel, una vez terminada la fase experimental dicha matriz fue exportada al software GraphPadPrism 5.0 para conformar la base de datos y posteriormente se procedió al análisis.

Variables operativas

Nombre	Tipo de Variable	Definición	Unidad de medida
Histopatología nerviosa	Cualitativa	Describiendo hallazgos de retracción de perineuro, severidad de inflamación y grados de necrosis	N/A
Potencial de acción neuronal	Cuantitativa	Duración del complejo de potencial de acción registrado a través de electromiografía	-seg
Porcentaje de déficit motor	Cuantitativo	Obtenido a través de la fórmula Porcentaje de déficit motor = $(NEEP - EEEP) / NEEP \times 100$	%
Función Nociceptiva	Cuantitativa	Tiempo transcurrido entre el inicio del contacto con la placa caliente hasta la retirada de la pata trasera medido con un cronógrafo.	-seg

VIII. Resultados

32 conejos de raza Nueva Zelanda, femeninos, con peso promedio de 2 ± 0.5 kg, enrolados en el estudio fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos (Grupo A o control, Grupo B o tratados únicamente con DMSO, Grupo C o tratados únicamente con esteroide, y grupo D o grupo tratado con DMSO y esteroide).

Inmediatamente después del procedimiento quirúrgico se verificó la integridad macroscópica del nervio tibial anterior, resultando evidente la parálisis flácida en la extremidad afectada durante el postquirúrgico inmediato.



Figura VIII.1: Parálisis flácida, observada en extremidad afectada.

Se reportó la pérdida de una de las unidades de estudio (grupo D) pues al quinto día de observación post-quirúrgica desarrolló Infección de sitio operatorio.

Después de 4 semanas de exposición al tratamiento en los cuatro grupos, se procedió a una segunda intervención quirúrgica para cuantificar las variables propuestas.

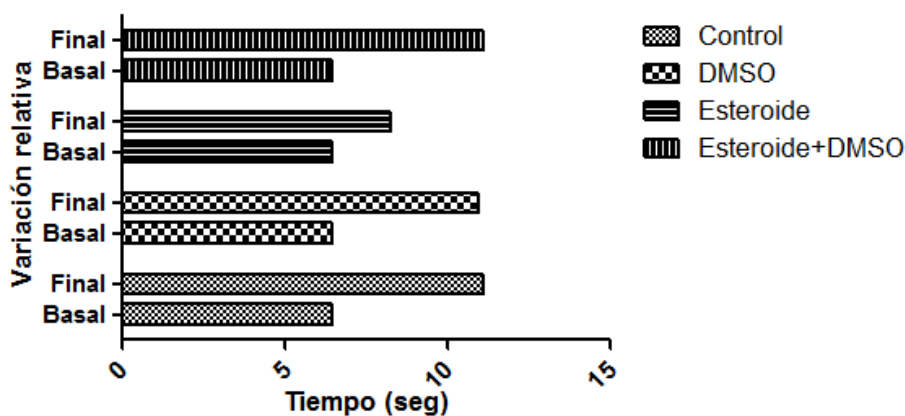
Para el análisis estadístico, cada una de las variables fue expuesto a un test exploratorio de normalidad y así establecer el tratamiento estadístico conveniente (paramétrico-no paramétrico).

Evaluaciones funcionales de regeneración

Test de nocicepción

El test de ANOVA de dos colas con medidas repetidas demostró significancia estadística en cuanto a la diferencia sensitiva previa y posterior a la lesión nerviosa ($p < 0.0001$), sin embargo, no se observó significancia entre los grupos de intervención estudiados ($p = 0.0692$). A pesar de no existir significancia en cuanto a la diferencia en tratamientos, es observable una tendencia que refleja una medición final con grados de afectación diversa pero cercana (control, DMSO, Esteroide + DMSO), a excepción del grupo C (Esteroide), con una medición final singularmente más baja que todas las demás.

Test de nocicepción: Comparación tiempo de retirada basal vs. 4 semanas posterior a la lesión



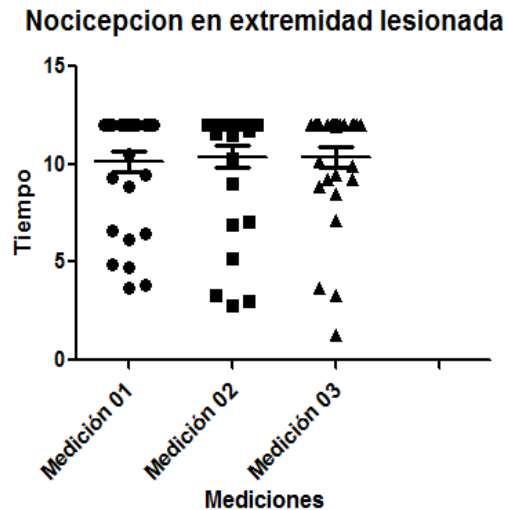
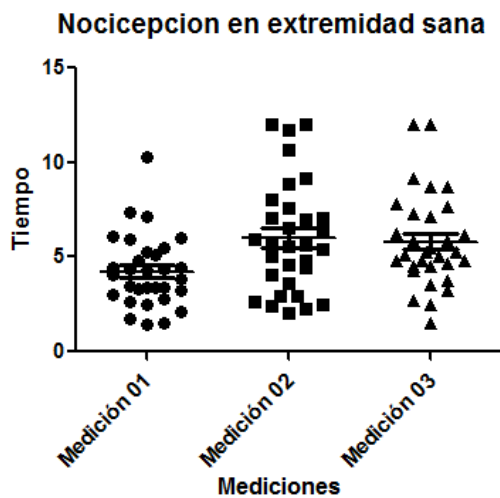
Gráfica VIII.1: Comparación tiempo de retirada basal vs. 4 semanas posteriores a lesión.

Tabla VIII.1: Test de nocicepción: Extremidad sana

Medidas estadísticas	Medición 01	Medición 02	Medición 03
Valor Mínimo	1.470	2.070	1.500
25% Percentil	3.000	3.590	4.490
Mediana	4.030	5.630	5.260
75% Percentil	5.240	7.610	7.270
Valor Máximo	10.29	12.00	12.00

Tabla VIII.2: Test de nocicepción: Extremidad lesionada

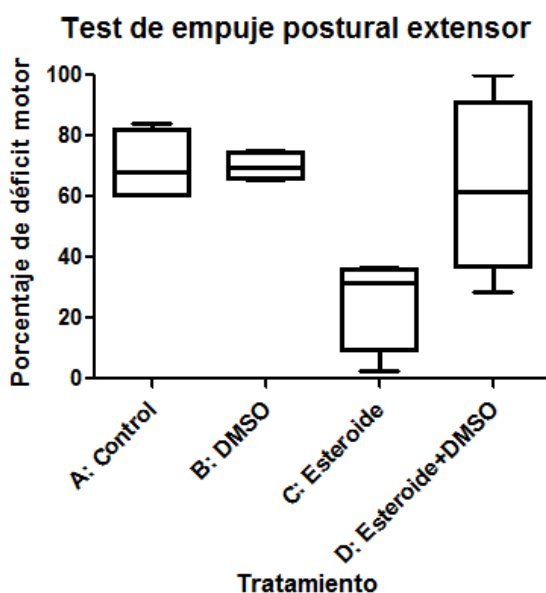
Medidas estadísticas	Medición 01	Medición 02	Medición 03
Valor mínimo	3.710	2.770	1.300
25% Percentil	8.860	10.26	9.230
Mediana	12.00	12.00	12.00
75% Percentil	12.00	12.00	12.00
Valor Máximo	12.00	12.00	12.00



Gráfica VIII.2 y Gráfica VIII.3: Grafica donde se muestra dispersión de datos en 3 mediciones distintas para nocicepcion en extremidad sana y lesionada respectivamente.

Porcentaje de déficit motor

El test de ANOVA de una cola no demostró significancia estadística ($p=0.0559$), pese a ello, los porcentajes promedio de afectación motora de mayor a menor fueron: grupo A 70.05 %, grupo B 69.93%, grupo D 63.08%, y grupo C 25.59%.



Gráfica VIII.4: Diagrama de cajas y bigotes mostrando resultados del Test de empuje postural extensor

Tiempo de conducción

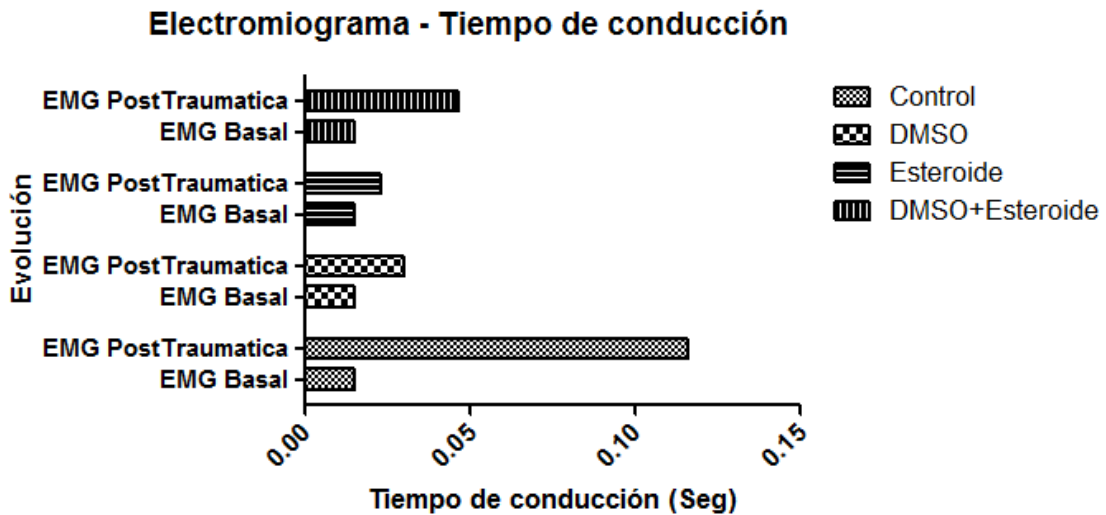
El análisis estadístico con la ANOVA de dos colas con medidas repetidas demuestra que hay diferencias y significancia estadística entre los grupos en cuanto al factor comparativo de evolución basal y post-traumática ($p<0.0001$) y entre cada grupo de tratamiento ($p<0.0001$).

Tabla VIII.3: Porcentaje de variación total en tiempos de conducción

Fuente de variación	% de variación total	Valor de P
Interacción	27.75	< 0.0001
Tratamiento	29.65	< 0.0001
Evolución	27.73	< 0.0001

Tabla VIII.4 Tiempos de conducción según distribución percentilica

Medida estadística	Control	DMSO	Esteroides	DMSO + Esteroides	+
25% Percentil	0.0150	0.0150	0.0150	0.01514	
Mediana	0.06544	0.0225	0.01888	0.03086	
75% Percentil	0.1159	0.0300	0.02275	0.04657	



Gráfica VIII.5: Tiempo de conducción según evolución y grupo asignado

Tabla VIII.5: Resultados post-test de Bonferroni

Comparación tratamiento	Evolución	Valor de P
Control vs DMSO	EMG Basal	P > 0.05
	EMG PostTraumatica	P<0.001
Control vs Esteroide	EMG Basal	P > 0.05
	EMG PostTraumatica	P<0.001
Control vs DMSO+Esteroide	EMG Basal	P > 0.05
	EMG PostTraumatica	P<0.001

Histopatología

32 biopsias correspondientes a muestras de Nervio tibial anterior, se analizaron para determinar mediante histopatología el nivel de afectación del perineuro (retracción, discreta retracción, sin retracción), inflamación (sin inflamación, leve, moderada y severa) y los grados de necrosis (de 0, 1, 2 y 3).

Los resultados de la evaluación histopatológica para el grupo A evidencia retracción del perineuro en 8/8 muestras, 6/8 muestras con inflamación moderada y 2/8 con inflamación leve. 8/8 muestras presentaron hallazgos de necrosis grado 1.

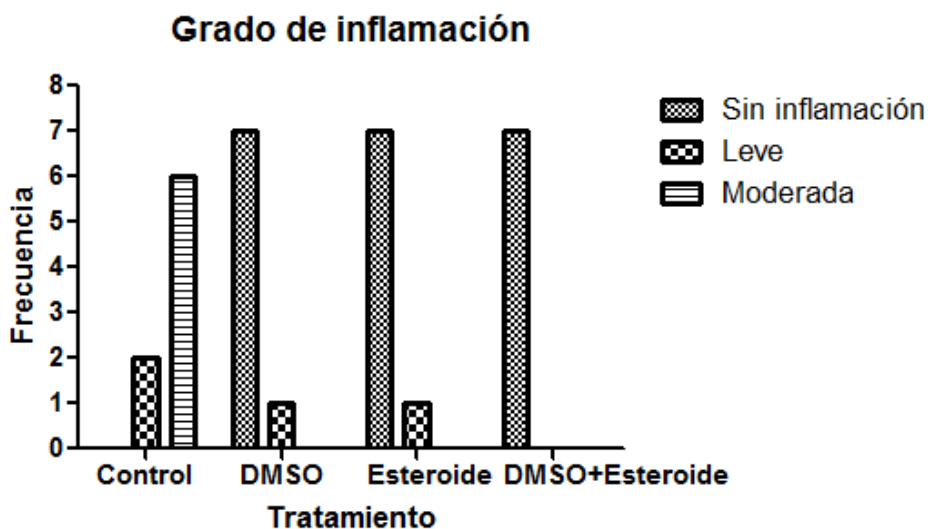
Del grupo B 2/8 muestras se reportaron con retracción en perineuro, 6/8 con discreta retracción, 7/8 muestras sin inflamación y 1/8 con inflamación leve. 8/8 muestras reportaron necrosis grado 0.

Del grupo C 8/8 con discreta retracción, 7/8 muestras sin inflamación y 1/8 con inflamación leve. 8/8 muestras reportaron necrosis grado 0.

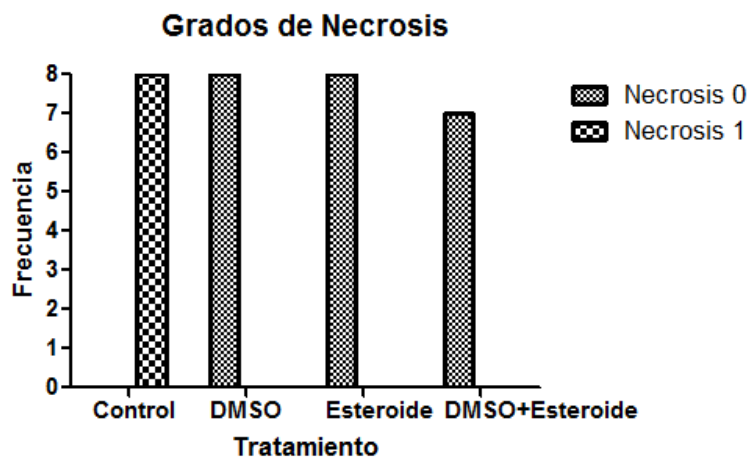
Del grupo D 2/8 muestras se reportaron con retracción en perineuro, 1/8 con discreta retracción y 4/8 sin retracción; 7/8 muestras sin inflamación. 8/8 muestras

reportaron necrosis grado 0. 2 muestras de las previamente descritas se reportan como histológicamente normales.

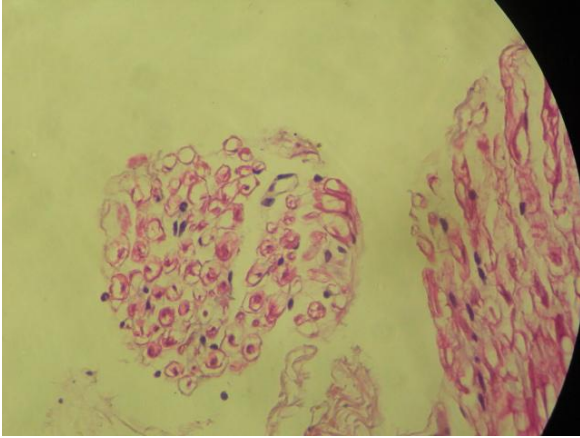
El análisis de las tablas de contingencia de Chi cuadrado fue imposibilitado por la ley de Cochran. Se presentan las tasas porcentuales de ocurrencia para los hallazgos previamente descritos.



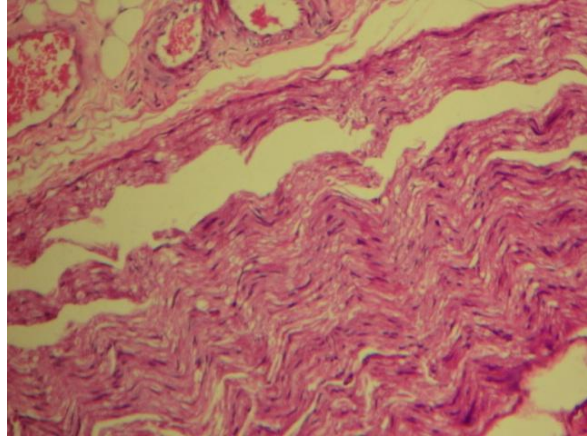
Gráfica VIII.6: Grado de inflamación observado según frecuencia de presentación y grupo asignado



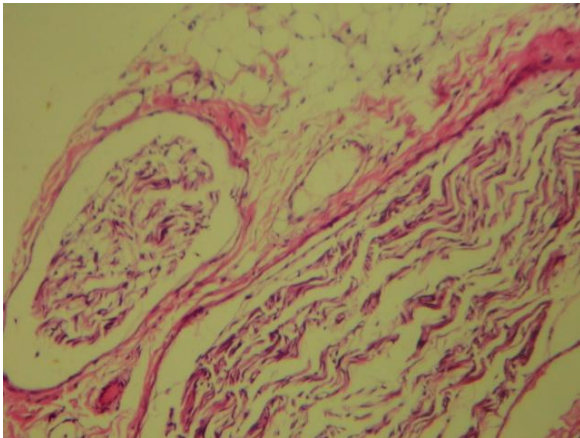
Gráfica VIII.7: Grado de necrosis observado según frecuencia de presentación y grupo asignado



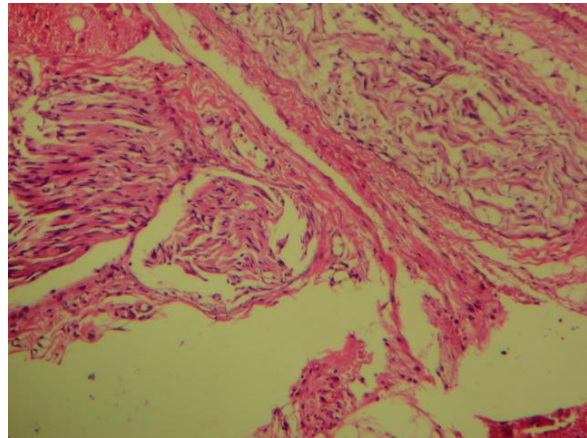
Muestra de unidad 1-2: Se observa nervio con retracción e inflamación moderada.



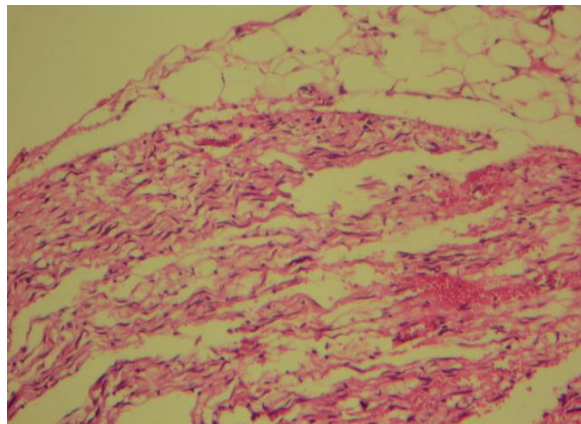
Muestra de unidad 1-3: Se observa nervio con retracción e inflamación moderada.



Muestra de unidad 2-3: Se observa nervio con discreta retracción y sin inflamación.



Muestra de unidad 2-5: Se observa nervio con discreta retracción y sin inflamación.



Muestra de unidad 4-7: Se observa nervio sin retracción y sin inflamación, además de histológicamente normal.

IX. **Discusión**

Las lesiones de nervio periférico sigue siendo causa de discapacidad considerable en el mundo.

Se diseñó este modelo experimental animal con el objetivo de encontrar alternativas viables en el escenario local, basándose en la fisiopatología de la degeneración Walleriana. Se hizo uso del esteroide debido a sus propiedades antiinflamatorias y el efecto protector sobre la vaina de mielina, características ya bien establecidas, por lo que ha sido considerado el Gold Standard de tratamiento no quirúrgico en lesiones nerviosas; limitándonos en este caso al uso de dexametasona, y no metilprednisolona, a la que se le atribuye mayor incidencia de efectos adversos por neurotoxicidad⁵⁶.

Se propone como alternativa terapéutica el DMSO, dada su capacidad como barredor de radicales libres de oxígeno y sus efectos antiinflamatorios.

Se seleccionó la lesión nerviosa por compresión ya que es un modelo axonotmético bien establecido en estudio de regeneración experimental, comparable con un modelo de neurotmesis en la evolución del proceso de degeneración Walleriana.

La homogeneidad de los grupos previo a la intervención experimental fue demostrada por el test de ANOVA en las variables referentes a nocicepción y conducción nerviosa ($p > 0.005$), lo que permitió su posterior comparación en las esferas de tiempo (evolución) e intervención (tratamiento).

El modelo animal propuesto demostró su efectividad en el establecimiento de la lesión por compresión, mostrando en todos los grupos diferencias estadísticamente significativas (Ver tabla VIII.1 a tabla VIII.5) entre la medición basal y posterior a su lesión en las esferas de nocicepción, déficit motor, conducción nerviosa e histopatología, tal como se demostró en el estudio de Yuce, et al.⁴, cuya única diferencia es el método aplicado para cuantificar el déficit motor, el cual, sin embargo, evidencia la misma tendencia.

Los estudios funcionales son considerados el gold standard para evaluar la efectividad de una intervención y así implementar los resultados en la práctica clínica⁵⁷, por lo que en este estudio se utilizaron tres pruebas que evaluaron tanto sensibilidad como motricidad, complementado con hallazgos histopatológicos.

El test de nocicepción reveló que al final de las cuatro semanas de observación, la función sensorial de todos los grupos de estudios se vio afectada expresándose en un tiempo de reflejo de retirada mayor al de una extremidad sana, aunque no fue un hallazgo uniforme. La dispersión de los datos siendo la causa más probable de que no se lograra significancia estadística. Este hallazgo se corresponde con los resultados de Varejao et al.⁸ quienes durante el mismo período de observación verificaron el inicio de la recuperación de la sensibilidad en algunos sujetos de estudio. A pesar de no tener significancia estadística, los resultados obtenidos tienen relevancia clínica al mostrar una obvia mejoría en el grupo C lo cual refleja una recuperación funcional sensitiva más rápida en comparación a los otros grupos intervenidos. El menor rendimiento registrado por los grupos intervenidos con DMSO en este estudio podría explicarse ya que este fármaco tiene una comprobada acción analgésica por el bloqueo parcial de las fibras C como fue descrito por Wood y Wood⁵⁸.

El porcentaje de déficit motor obtenido a través del test de EEP es considerado equivalente en especificidad al índice de funcionalidad ciática (SFI, por sus siglas en inglés), por lo que el tiempo de recuperación de la función motora observado debería ser fidedigno; a pesar de lo anterior, nuevamente se obtuvo resultados dispersos, sin significancia estadística. Sin embargo, se debe enfatizar que el déficit motor reportado para el grupo C es notablemente menor que el de los otros 3 grupos de estudio.

Los resultados de la electromiografía demuestran una diferencia pre y post lesional y entre cada grupo intervenido con una significancia estadística alta ($p < 0.0001$), es notable la diferencia de la duración de conducción entre los grupos B y C vrs. los grupos A y D (ver gráfica VIII.5), lo cual refleja una mejor conducción en los grupos intervenidas con DMSO y esteroide, y por ende una probable regeneración nerviosas

superior al grupo control y al grupo tratado con DMSO + esteroide. En este punto cabe recalcar que el DMSO tiene efectos sobre la velocidad de conducción nerviosa al disminuirla o inhibirla en su totalidad dependiendo de su concentración como fue descrito por Wood y Wood⁵⁸ y Cavaletti et al.⁵⁹, por lo que tanto los grupo B como D pueden presentar resultados alterados en el electromiograma.

Un resultado en común de las 3 pruebas de funcionalidad es que el desempeño del grupo D al finalizar el período de observación es ligeramente más óptimo comparado con el grupo Control, pero nunca tan bueno como los grupos de fármacos únicos. La causa de este fenómeno es incierta, ya que teóricamente el uso conjunto de DMSO+esteroide debería aumentar la biodisponibilidad del esteroide; además, de la propiedad endógena del DMSO como antiinflamatorio⁵⁸.

El estudio histopatológico demostró diferencias marcadas entre cada grupo intervenido. Descriptivamente podemos aseverar que los grupos intervenidos tuvieron hallazgos histológicos acordes a la regeneración nerviosa esperada, reportándose resultados igualmente óptimos tanto para el grupo B como C, por lo que se puede inferir que tanto el DMSO como el esteroide tuvieron efectos similares a nivel anatómico. El grupo D presentó resultados mixtos, variando desde el espectro de retracción de perineuro similar al grupo control (2/7 muestras) hasta encontrar muestras histológicamente normales (2/7 muestras), estos hallazgos contrastan con los resultados de las pruebas de funcionalidad en los que el grupo D obtuvo un desempeño inferior al de los grupos B y C; sin embargo, esto se podría explicar por las propiedades analgésicas y de alteración de la conducción nerviosa del DMSO previamente descritos, pero no explica la potenciación de los resultados al utilizar los 2 medicamentos en conjunto.

X. Conclusión

El DMSO demostró mayor capacidad de regeneración nerviosa en comparación con el grupo control, como fue evidenciado por los hallazgos de las pruebas sensitivas, motoras y de histopatología; en algunos aspectos evaluados muestra, incluso, un desempeño similar al del esteroide sistémico. Sin embargo, no se puede aseverar con certeza absoluta su innegable beneficio pero si se puede denotar el potencial uso de este fármaco en el manejo clínico de la lesión de nervio periférico como antiinflamatorio y analgésico.

Vale la pena recalcar que los hallazgos reportados para el grupo intervenido con DMSO+esteroide fueron demasiado heterogéneos, por lo que no se recomienda su uso en conjunto.

Se recomienda que para futuras investigaciones en este campo se reclute un mayor número de unidades de investigación para disminuir el riesgo de presentar dispersión en los datos al momento del análisis estadístico.

XI. Presupuesto previsto

Material	Cantidad	Precio unitario	Total
Conejos hembra Nueva Zelanda	34 unidades	\$7.00	\$238.00
Mantenimiento diario de los conejos	\$0.25 por unidad/Día	\$8.00 diarios	\$224.00 en 4 semanas
Ketamina 50 mg/ml	2 frascos	\$60.00	\$120.00
Acepromacina 10 mg/ml	1 frasco	\$33.00	\$33.00
Dimetilsulfóxido al 90%	2 ampollas	\$10.00	\$20.00
Otros insumos médicos			\$250.00
Equipo de electromiografía	1	\$240.00	\$240.00
Estudios de histología	32 biopsias	\$10.00	\$320.00
Horas de trabajo por investigador		\$3.45 hora/investigador	_____
Fondo de imprevistos			\$200.00
Total presupuestado			\$1645.00

XII. Bibliografía

1. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. AAEM [Revista on-line]. Jun 2000 [Consultado 30 marzo 2014];28:863-873.
2. Martinez de Albornoz P, Delgado PJ, Forriol F, Maffulli N. Non-surgicaltherapiesforperipheralnerveinjury. BMB [Revista on-line]. Mar 2011 [Consultado 30 marzo 2014]; 100: 73-100.
3. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. Neurosurg. focus [Revista on-line]. May 2004 [Consultado 2 abril 2014]; 16(5): 1-7
4. Yüce S, Gökçe EC, Isikdemir A, Koç ER, Cemil DB, Gökçe A, et al. An Experimental Comparison of the Effects of Propolis, curcumin, and Methylprednisolone on Crush Injuries of the Sciatic Nerve. Annals of Plastic Surgery [Revista on-line]. 2013 [Consultado 26 enero 2015]; 00: 1-9. Disponible a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317243>
5. Gaspar M, Bovaira M, Carrera-Hueso FJ, Querol M, Jimenez A, Moreno L. Efectividad de un protocolo de tratamiento topico con dimetilsulfoxido al 50% en el sindrome de dolor regional tipo 1. FarmHosp [Revista on-line]. 2012 [Consultado 2 abril 2014]; 36(5): 385-391.
6. Flores G. PNC registra 8,114 accidentes viales en 2013. La Prensa Grafica. Viernes 17 de mayo de 2013 [Consultado 18 abril 2014].Disponible a partir de: <http://www.laprensagrafica.com/pnc-registra-8-114-accidentes-viales-en-2013>
7. Martinez Avelar L. Salud gasto mas de \$9 mill por violencia y accidentes. La Prensa Grafica. Lunes 2 de septiembre de 2013 [Consultado 18 abril 2014]. Disponible a partir de: <http://www.laprensagrafica.com/2013/09/02/salud-gasto-mas-de-9-mill-por-violencia-y-accidentes>
8. Varejão AS, Cabrita AM, Meek MF, Bulas-Cruz J, Melo-Pinto P, Raimondo S, et al. Functional and MorphologicalAssessment of a StandardizedRatSciaticNerveCrushInjurywith a Non-SerratedClamp. JNT [Revista on-

- line]. 2004 [Consultado 26 enero 2015]; 21(11): 1652-1672. Disponible a partir de: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/neu.2004.21.1652>
9. Silva Câmara I CN, Henriques Brito MV, Lima Silveira E, Guimarães da Silva DS, Ferreira Simões VR, Farias Pontes RW. Histological analysis of low-intensity laser therapy effects in peripheral nerve regeneration in Wistar rats. *Acta Cirúrgica Brasileira* [Revista on-line]. 2011 [Consultado 26 enero 2015]; 26(1): 12-18. Disponible a partir de: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-86502011000100004&script=sci_arttext
10. Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, Saldanha C. Multidisciplinary utilization of dimethylsulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. *Biochem Pharmacol* [Revista on-line]. 2003 [Consultado 19 abril 2014]; 65: 1035-1041. Disponible a partir de: <http://dmsso.org/articles/pharmacology/CellularMolecularAspects.pdf>
11. Jacob SW, de la Torre JC. Pharmacology of dimethyl sulfoxide in cardiac and CNS damage. *Pharmacological Reports* [Revista on-line]. 2009 [Consultado 19 abril 2014]; 61: 225-235. Disponible a partir de: http://www.ifpan.krakow.pl/pjp/pdf/2009/2_225.pdf
12. ImportAlert 62-06 [Internet]. [Citado 18 abril 2014]. Disponible a partir de: http://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_169.htm
13. Introducción y organización del sistema nervioso. En: Snell RS. *Neuroanatomía clínica*. 6a ed. Buenos Aires: Editorial médica panamericana; 2007. p. 1-32
14. Osbourne A. Peripheral Nerve Injury and Repair. *TSMJ* [Revista on-line]. 2007 [Consultado 30 mayo 2014]; 8: 29-33. Disponible en: <https://www.tcd.ie/tsmj/archives/2007/NerveRepair.pdf>
15. Widerberg, A. Cell activation and nerve regeneration following peripheral nerve injury [Internet] Department of Hand Surgery, Malmö University Hospital. 2002 [Consultado 30 Mar 2014] Disponible en: <http://www.lub.lu.se/luft/diss/med642.pdf>

16. Quan D, Bird SJ. Nerve Conduction Studies and Electromyography in the Evaluation of Peripheral Nerve Injuries. UPOJ [Revista on-line]. 1999 [Consultado 29 mayo 2014]; 12: 45-51. Disponible en: http://scottsevinsky.com/pt/reference/shoulder/upenn_oj_ncv_emg_pni_evaluation.pdf
17. Beirowski B. Concepts for regulation of axon integrity by enwrapping glia. Front Cell Neurosci [Revista on-line]. 2013 Dec 19 [Consultado 1 Junio 2014];7(256): 1-22. Disponible en: https://www.scienceopen.com/document_file/c7198f26-7604-4698-aa5b-634dbc1e5762/PubMedCentral/c7198f26-7604-4698-aa5b-634dbc1e5762.pdf
18. Kline DG. Clasificación. En: Kim DH, Midha R, Murovic JA, Spinner RJ. Lesiones nerviosas. 2a ed. Barcelona: Elseviersaunders; 2010. p. 65-74
19. Kline DG. Consideraciones básicas seleccionadas. En: Kim DH, Midha R, Murovic JA, Spinner RJ. Lesiones nerviosas. 2a ed. Barcelona: Elseviersaunders; 2010. p. 1-21
20. Morral Fernández A. Electrodiagnóstico y electroestimulación de músculos denervados. Fisioterapia [Revista on-line] 2001 [Consultado 30 mayo 2014]; 23(monográfico 2): 23-35. Disponible a partir de: <https://www.uclm.es/profesorado/javendano/Compartidos/Documentos/Art%C3%ADculos/Electro%20denervados.pdf>
21. Donoff RB. Nerve regeneration: Basic and applied aspects. Crit Rev Oral Biol Ued [Revista on-line]. 1995 [Consultado 30 mayo 2014]; 6(1): 18-24. Disponible a partir de: http://personalpages.manchester.ac.uk/staff/j.gough/lectures/te/nerve/nerve/donoff_nerveregen.pdf
22. Ciaramitaro, P., Mondelli, M., Logullo, F., Grimaldi, S., Battiston, B., Sard, A., et al. Traumatic peripheral nerve injuries: epidemiological findings, neuropathic pain and quality of life in 158 patients. J PeripherNervSyst [Intenet] 2010 Jun [Citado 3 May 2014];15(2):120-7. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/45184016_Traumatic_peripheral_nerve_in

juries_epidemiological_findings_neuropathic_pain_and_quality_of_life_in_158_patients
/file/9fcfd50aaa03735817.pdf

23. Noble, J., Munro, C., Prasad, V., Midha, R. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. *J Trauma*. [Internet] 1998 Jul [Citado 3 May 2014];45(1):116-22. Disponible en: <http://www.stancic.eu/marin/documents/1996-PROGNOST-1998-ANALYSIS.pdf>
24. Navarro, X., Vivó, M., Valero-Cabré, A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol*. [Internet] 2007 Jul [Citado 21 Abr 2014];82(4):163-201. Epub 2007 Jun 22. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/6194379_Neural_plasticity_after_peripheral_nerve_injury_and_regeneration/file/79e41511146fc8ed70.pdf
25. Quan, D., Bird, S. Nerve Conduction Studies and Electromyography in the Evaluation of Peripheral Nerve Injuries. *UPOJ* [Internet] 1999; [Citado 27 Abr 2014] 12: 45-51, 1999. Disponible en: http://scottsevinsky.com/pt/reference/shoulder/upenn_oj_ncv_emg_pni_evaluation.pdf
26. Dornseifer U, Matiasek K, Fichter MA, Rupp A, Henke J, Weidner N, Kovacs L, Schmahl W, Biemer E, Ninkovic M, Papadopoulos NA. Surgical therapy of peripheral nerve lesions: current status and new perspectives. *Zentralbl Neurochir*. [Internet] 2007 Aug [Citado 31 May 2014];68(3):101-10 Epub 2007 Jul 30. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-984453>
27. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000 Jul-Aug [Citado 31 May 2014];8(4):243-52. Disponible en: <http://www.jaaos.org/content/8/4/243.html>
28. Daly W1, Yao L, Zeugolis D, Windebank A, Pandit A. A biomaterials approach to peripheral nerve regeneration: bridging the peripheral nerve gap and enhancing functional recovery. *J R Soc Interface*. 2012 Feb [Citado 25 Ene 2014]; 7;9(67):202-21.

doi: 10.1098/rsif.2011.0438. Epub 2011 Nov 16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pitt.idm.oclc.org/pmc/articles/PMC3243399/pdf/rsif20110438.pdf>

29. Pope DC, Oliver WT. Dimethyl sulfoxide (DMSO). *Can J Comp Med Vet Sci.* 1966 [Citado 31 May 2014];30(1):3-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1494485/pdf/vetsci00014-0007.pdf>
30. Garcia J, Efecto del dimetilsulfóxido en la respuesta quimioluminiscente y el consumo de oxígeno de neutrófilos humanos activados. *Rev. costarric. cienc. méd.* 2001 [Citado 01 Jun 2014];22(12):17-32. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482001000100002&lng=en&nrm=iso
31. Wood DC, Wood J. Pharmacologic and biochemical considerations of dimethyl sulfoxide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1975 [Citado 02 Jun 2014];243:7-19. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1975.tb25339.x/pdf>
32. Gaylord Chemical Company L.L.C. Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Health and Safety Information. Bulletin No. 106, Oct. 2007. [Citado 02 Jun 2014]; Disponible en: <http://www.gaylordchemical.com/uploads/images/pdfs/literature/106B.pdf>
33. Tamai I, Tsuji A. Transporter-mediated permeation of drugs across the blood-brain barrier. *J PharmSci.* 2000;89(11):1371-88. [Citado 03 Jun 2014]; Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1520-6017\(200011\)89:11%3C1371::AID-JPS1%3E3.0.CO;2-D/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1520-6017(200011)89:11%3C1371::AID-JPS1%3E3.0.CO;2-D/full)
34. Pajouhesh H, Lenz GR. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRX.* 2005 Oct;2(4):541-53. [Citado 03 Jun 2014]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1201314/>
35. Pardridge WM. CNS Drug Design Based on Principles of Blood-Brain Barrier Transport. *J Neurochem.* 1998;70(5):1781-92. [Citado 03 Jun 2014]; Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1471-4159.1998.70051781.x/full>

36. Summerfield SG, Read K, Begley DJ, Obradovic T, Hidalgo IJ, Coggon S, et al. Central Nervous System Drug Disposition: The Relationship between in Situ Brain Permeability and Brain Free Fraction. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Jul 1;322(1):205–13. [Citado 03 Jun 2014]; Disponible en: <http://jpet.aspetjournals.org/content/322/1/205.long>
37. Sanmartín-Suárez C, Soto-Otero R, Sánchez-Sellero I, Méndez-Álvarez E. Antioxidant properties of dimethylsulfoxide and its viability as a solvent in the evaluation of neuroprotective antioxidants. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2011 Mar;63(2):209–15. [Citado 03 Jun 2014];63(2):209-215. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056871910001620>
38. Halliwell B, Gutteridge JMC, Aruoma OI. The deoxyribose method: A simple “test-tube” assay for determination of rate constants for reactions of hydroxyl radicals. *Anal Biochem*. 1987 Aug 15;165(1):215–9. [Citado 03 Jun 2014]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0003269787902223>
39. Bektaşoğlu B, Esinçelik S, Özyürek M, Güçlü K, Apak R. Novel hydroxyl radical scavenging antioxidant activity assay for water-soluble antioxidants using a modified CUPRAC method. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jul 7;345(3):1194–200. [Citado 03 Jun 2014]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X06010850>
40. Repine JE, Eaton JW, Anders MW, Hoidal JR, Fox RB. Generation of Hydroxyl Radical by Enzymes, Chemicals, and Human Phagocytes In Vitro. *J Clin Invest*. 1979 Dec 1;64(6):1642–51. [Citado 04 Jun 2014];64(6):1642-1651. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/109626/pdf>
41. Kloverpris H, Fomsgaard A, Handley A, Ackland J, Sullivan M, Goulder P. Dimethylsulfoxide (DMSO) exposure to human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) abolish T cell responses only in high concentrations and following incubation for more than two hours. *J Immunol Methods*. 2010 Apr 30;356(1–2):70–8. [Citado 04 Jun 2014]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022175910000311>

42. Lin C-KE, Kalunta CI, Chen F-S, Nguyen TT, Kaptein JS, Lad PM. Dimethylsulfoxide suppresses Apoptosis in Burkitt's Lymphoma Cells. *Exp Cell Res*. 1995 Feb;216(2):403-10. [Citado 04 Jun 2014]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014482785710518>
43. Lin G-J, Sytwu H-K, Yu J-C, Chen Y-W, Kuo Y-L, Yu C-C, et al. Dimethylsulfoxide inhibits spontaneous diabetes and autoimmunorecurrence in non-obese diabetic mice by inducing differentiation of regulatory T cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015 Jan 15;282(2):207-14. [Citado 04 Jun 2014]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X1400427X>
44. Amemori S, Iwakiri R, Endo H, Ootani A, Ogata S, Noda T, et al. Oral dimethylsulfoxide for systemic amyloid A amyloidosis complication in chronic inflammatory disease: a retrospective patient chart review. *J Gastroenterol*. 2006 May 1;41(5):444-9. [Citado 04 Jun 2014]; Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00535-006-1792-3>
45. Iwakiri R, Sakemi T, Fujimoto K. Dimethylsulfoxide for renal dysfunction caused by systemic amyloidosis complicating Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 1999 Oct;117(4):1031-2. [Citado 04 Jun 2014]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650859970377X>
46. Salim PDAS. Protection against stress-induced acute gastric mucosal injury by free radical scavengers. *Intensive Care Med*. 1991 Aug 1;17(8):455-60. [Citado 04 Jun 2014]; Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF01690766>
47. Salim AS. Role of oxygen-derived free radical scavengers in the treatment of recurrent pain produced by chronic pancreatitis: A new approach. *Arch Surg*. 1991 Sep 1;126(9):1109-14. [Citado 04 Jun 2014]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1991.01410330067010>
48. Shirley SW, Stewart BH, Mirelman S. Dimethylsulfoxide in treatment of inflammatory genitourinary disorders. *Urology*. 1978 Mar;11(3):215-20. [Citado 04

- Jun 2014]; Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0090429578901188>
49. John H, Laudahn G. Clinical Experiences with the Topical Application of DMSO in Orthopedic Diseases: Evaluation of 4180 Cases. *Ann N Y Acad Sci.* 1967;141(1):506–16. [Citado 04 Jun 2014]; Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1967.tb34919.x/abstract>
50. Rubin LF. Toxicity of Dimethyl Sulfoxide, Alone and in Combination. *Ann N Y Acad Sci.* 1975;243(1):98–103. [Citado 04 Jun 2014] Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1975.tb25348.x/abstract>
51. Pope DC, Oliver WT. Dimethylsulfoxide (DMSO). *Can J Comp Med Vet Sci.* 1966 Jan [Citado 04 Jun 2014];30(1):3-8. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1494485/pdf/vetsci00014-0007.pdf>
52. Bensley BA, Craigie EH. The Posterior Limb. en *Bensley's Practical anatomy of the rabbit: an elementary laboratory text-book in mammalian anatomy* [Internet]. 8th ed. Philadelphia, PA: The Blakiston Company; 1948. p. 277–81. [Citado 10 Jun 2014] Disponible en: <http://archive.org/details/bensleyspractica00bens>
53. Thalhammer JG, Vladimirova M, Bershadsky B, Strichartz GR. Neurologic evaluation of the rat during sciatic nerve block with lidocaine. *Anesthesiology.* 1995 Apr;82(4):1013–251 [Citado 10 Jun 2014] Disponible en:
<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/issue.aspx#issueid=931304>
54. Koka R, Hadlock TA. Quantification of Functional Recovery Following Rat Sciatic Nerve Transection. *Exp Neurol.* 2001 Mar;168(1):192–5. [Citado 10 Jun 2014] Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488600976003#>
55. Masters DB, Berde CB, Dutta SK, Griggs CT, Hu D, Kupsy W, et al. Prolonged regional nerve block by controlled release of local anesthetic from a biodegradable

- polymermatrix. *Anesthesiology*. 1993 Aug;79(2):340-6. [Citado 10 Jun 2014]
 Disponible en: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/Article.aspx?articleid=1950408>
56. Suslu H, Altun M, Erdivanli B, Turan Suslu H. Comparison of the Effects of Local and Systemic Dexamethasone on the Rat Traumatic Sciatic Nerve Model. *JTN [Revista on-line]*. 2013 [Consultado 26 enero 2015]; 23(5): 623-629. Disponible a partir de: http://www.turkishneurosurgery.org.tr/pdf/pdf_JTN_1203.pdf
57. Rossoni Marcioli MA, Coradini JG, Kunz RI, Chasko Ribeiro LF, Costa RM, Flor Bertolini GR. Nociceptive and Histomorphometric Evaluation of Neural Mobilization in Experimental Injury of the Median Nerve. *TSWJ [Revista on-line]*. 2013 [Consultado 27 enero 2015]; 7: 1-6. Disponible a partir de: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2013/476890/>
58. Wood D, Wood J. Pharmacologic and biochemical considerations of dimethylsulfoxide. *Ann N Y Acad Sci. [Revista on-line]*. 1975 [Consultado 27 enero 2015]; 243: 7-19. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1975.tb25339.x/pdf>
59. Cavaletti G, Oggioni N, Sala F, Pezzoni G, Cavalletti E, Marmiroli P. Effect on the peripheral nervous system of systemically administered dimethylsulfoxide in the rat: a neurophysiological and pathological study. *Toxicol. Lett [Revista on-line]*. 2000 [Consultado 27 enero 2014], 118: 103-107. Disponible en: http://ac.els-cdn.com.proxy.lib.ohio-state.edu/S0378427400002691/1-s2.0-S0378427400002691-main.pdf?_tid=cc83f53e-a982-11e4-bce1-00000aacb35d&acdnat=1422734177_5d3e26486465a0cfdca259e1915d6cde