

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



FIBROQUEL COMO AGENTE MEJORADOR DE LA REPARACIÓN NERVIOSA

PERIFÉRICA

Por

DR. RAÚL HERRERA GUTIÉRREZ

**Como requisito para obtener el grado de
Subespecialista en**

CIRUGÍA PLÁSTICA ESTÉTICA Y RECONSTRUCTIVA

DICIEMBRE 2022

DEDICATORIA

**A mi esposa Karla, mis hijos; Raúl y Rodrigo, y mis padres,
por su apoyo durante mis estudios de pre y posgrado.**

FIBROQUEL COMO AGENTE MEJORADOR DE LA REPARACIÓN NERVIOSA PE-
RIFÉRICA

Aprobación de la tesis



Dr. med. Mauricio Manuel García Pérez
Director de la tesis



Dr. Aldo Giovanni Beltran Pardo
Co-Director



Dr. med. Yanko Castro Govea
Jefe de Servicio



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Pagina
1. RESÚMEN -----	7
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN -----	8
Capítulo III	
3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS -----	14
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS -----	16
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS -----	17
Capítulo VI	
6. RESULTADOS -----	29
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN -----	44
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN -----	47
Capítulo IX	
10. BIBLIOGRAFÍA -----	48
Capítulo X	

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	Página
1. Ejemplo esquemático de la medición del análisis de la marcha.	21
2. Fórmula de C. Bain, Machinnon, and Hunter.	23
3. Estimación de media en dos poblaciones.	26
4. Paquete estadístico SPSS versión 25.	27
5. Cortes Histológicos 1.	31
6. Cortes Histológicos 2.	34
7. Cortes Histológicos 3.	35
8. Cortes Histológicos 4.	38

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	Página
1. Características Basales de la marcha	40
2. Características Finales de la marcha	42

LISTA DE ABREVIATURAS

CLG-PVP (Colágena-Polivinilpirrolidona)
LNP (Lesión de Nervio Periférico)
AINES (Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos)
OAR (Osteoartritis de rodilla)
HYE (Hematoxilina y Eosina)
TMS (Tinción de Masson)
IFC (Índice de función ciática)
NPL (Normal print leg)
EPL (Experimental print leg)
NTS (Normal toe separation)
ETS (Experimental toe separation)
NIT (Normal internal toe separation)
EIT (Experimental internal toe separation)

Capítulo I

RESUMEN.

En México las lesiones de nervio periférico son frecuentes, con una prevalencia de 1.12% predominantemente en la extremidad superior. La consecuencia ante estas lesiones son un problema de salud, sin embargo, a pesar de los avances en la técnica quirúrgica, los resultados y las perspectivas de una recuperación funcional completa son generalmente deficientes. En los últimos años se ha utilizado la CLG-PVP (Colágena-Polivinilpirrolidona), producto de desarrollo mexicano, para el tratamiento de enfermedades fibrosantes. Este compuesto, se ha utilizado para reducir la fibrosis en la cicatrización de diversos tejidos y no se ha estudiado su uso en tejido nervioso periférico. Por lo que el primer paso en esta línea de investigación fue estudiar su efectividad con ratas, al realizar una lesión nerviosa de tipo axonotmesis en el nervio ciático. Comprobando a nivel histológico que el Fibroquel mejora las características de los nervios lesionados comparados con los que no fueron tratados con este agente.

Capítulo II

INTRODUCCIÓN.

Las lesiones de nervio periférico (LNP) se provocan debido a la interrupción parcial o completa de la fisiología normal del nervio y son una de las causas más frecuentes de déficit sensitivo y motor y de pérdida en la productividad en adultos. Se ha reportado una prevalencia del 1.3 al 2.8% en lesiones traumáticas, siendo éstas por heridas por arma blanca, accidentes vehiculares, traumatismos directos o heridas de bala. El 61% de los casos se ha identificado en miembros superiores, seguido por un 15% y 14% en miembros inferiores y en cara, respectivamente. (1)

En México las LNP son frecuentes, se estima que se presentan con una prevalencia de 1.12% predominantemente en la extremidad superior, en hombres adultos. La consecuencia ante estas lesiones son un problema de salud, ya que afecta socioeconómicamente, costando aproximadamente entre 12,474 ± 5,595 MXN y además causando una discapacidad funcional en el paciente. (2)

Debido a esto, es necesario que una LNP se repare para que el paciente obtenga una mejor calidad de vida. La reparación primaria o convencional puede realizarse cuando la lesión sucede en sección limpia, o cuando el defecto es pequeño, los cabos pueden anastomosarse quirúrgicamente. Cuando la intervención se realiza dentro de los 14 días posteriores al traumatismo nervioso, la recuperación funcional es óptima en

aproximadamente el 80% de los pacientes; el aumento del tiempo entre el traumatismo y la anastomosis disminuye el grado de recuperación. (3)

Sin embargo, a pesar de los avances en la técnica quirúrgica, los resultados y las perspectivas de una recuperación funcional completa son generalmente deficientes, menos del 50% de los pacientes informan una función motora satisfactoria después de la reconstrucción quirúrgica, presentando diversas complicaciones funcionales después que se presenta el proceso de cicatrización. (4)

La cicatrización en el sitio de lesión o reparación del nervio es la respuesta común que la fisiología corporal ofrece. Esta representa un factor importante que contribuye a la curación de la lesión, no obstante, en la mayoría de los casos suele haber una respuesta aumentada que favorece la fibrosis perineural de la zona limitando la recuperación funcional óptima. (5)

En la actualidad se carece de procedimientos o técnicas accesibles y eficaces que ayuden a prevenir la fibrosis en el sitio de lesión del nervio, por lo que se deben documentar distintas estrategias que favorezcan mejores resultados.

Planteamiento del problema.

En particular, en las LNP la cicatrización intrínseca sigue siendo problemática, ya que la fibrosis intraneural puede alterar la microvasculatura perineural, impedir la migración axonal y deteriorar la regeneración nerviosa. La regeneración nerviosa exitosa requiere que los axones progresen de forma anterógrada a lo largo del tubo endoneural, sin embargo, la fibrosis intraneural excesiva puede impedir o desviar la migración neuronal normal de su vía axonal óptima. (6)

La CLG-PVP tiene la ventaja de ser una barrera biológica con riesgos mínimos, no se han detectado efectos secundarios en voluntarios sanos y en pacientes con cicatrices hipertróficas tratados durante largos períodos. Aunque es bien sabido que los implantes de colágeno no humanos son capaces de inducir anticuerpos anti-colágeno, no hay evidencia de asociación alguna entre los implantes dérmicos de colágeno y las enfermedades autoinmunes. (5)

En los últimos años se ha utilizado la CLG-PVP, producto de desarrollo mexicano, para el tratamiento de enfermedades fibrosantes, por sus efectos en la regulación de la IL- β , TNF- α , PDGF, moléculas de adhesión VCAM-1 y ELAM-1. (9)

Hasta la fecha sus aplicaciones en el proceso de cicatrización de tejidos, incluido el óseo y la modulación en enfermedades como la artritis reumatoide ha significado importantes beneficios terapéuticos y un uso eficiente de los recursos con generación de ahorros en

la atención de estos pacientes (9), sin embargo, hasta la fecha su uso para LNP no está descrita en roedores ni en humanos.

ANTECEDENTES

Los autores Burbano-Levy et al. (11) realizaron una investigación utilizando un modelo económico que evaluaba el costo-utilidad del uso de los fármacos de primera línea, paracetamol y anti-inflamatorios no esteroides (AINEs, naproxeno 250 mg), en el tratamiento de osteoartritis de rodilla (OAR) contra el uso de la CLG-PVP 225 mg intraarticular (IA) como tratamiento de la patología. Se obtuvo una cohorte de 2000 pacientes con el diagnóstico de OAR, mayores de 67 años sin distinción de género, según los datos proporcionados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Los resultados de ambos grupos evidenciaron después del seguimiento del tratamiento hasta la remisión de los síntomas, que en el grupo que se trató con los medicamentos de primera línea, AINEs hubo un costo de MEX \$170,010.76 aproximadamente, y en el grupo que se trató con la CLG-PVP tuvo un costo de MEX \$130,953.63 aproximadamente; estableciendo una diferencia significativa en el precio del tratamiento en ambos grupos. Cabe destacar que la CLG-PVP a pesar de ser más costosa en el mercado presenta una mejor reducción de la sintomatología que el tratamiento convencional en OAR.

En el artículo de los autores Ruiz-Eng et al. (8) se reporta la efectividad de la CLG-PVP como tratamiento innovador para las secuelas después de haber realizado una mastectomía radical en mujeres que presentaban cáncer mamario. Se realizó un ensayo clínico, unicéntrico, longitudinal y prospectivo, se reclutaron 7 mujeres con edad media de 49 años que presentaban secuelas como linfedema (14.28%), hundimiento de la

herida (28.57%), cicatriz queloide (28.57%), parestesias (42.85%), dolor (71.4%), dificultad para la movilidad de la extremidad superior ipsilateral (71.4%); a causa de una mastectomía radical por cáncer de mama. A estas pacientes se les aplicó en la región deltoidea ipsilateral a la cirugía, de forma subcutánea una dosis inicial de 1.5 ml (8.3 mg) de la CLG-PVP más 0.3 ml de lidocaína simple a 2%. Posteriormente se hicieron aplicaciones semanales de 1.0 ml (5.5 mg) de la CLG-PVP más 0.3 ml de lidocaína simple a 2% durante un periodo de seis meses.

Las siete pacientes tuvieron buen estado general, ninguna perdió peso corporal ni tuvo enfermedades asociadas, presentaron mejoría estética estadísticamente significativa después de la aplicación de la CLG-PVP. Proponen que la CLG-PVP sea un tratamiento seguro con resultados clínicos y estéticos eficientes.

Los autores Zerón et al. (9) determinaron cuál sería el mejor tratamiento para las úlceras por presión crónicas y las complicaciones que estas presentan. Fue un ensayo clínico controlado, aleatorizado y ciego, en donde se estudiaron dos grupos, un grupo control y otro experimental, con 12 pacientes cada uno y que estos tuviesen el diagnóstico de úlceras por presión crónicas grado 2 o 3 sin tratamiento. En el grupo control se utilizó un tratamiento de limpieza local con jabón, aplicación de óxido de zinc en pasta y placebo (solución salina con CLG-PVP) y se comparó con el grupo experimental el cual tenía de tratamiento limpieza local con jabón, aplicación de óxido de zinc en pasta y la CLG-PVP de aplicación intradérmica 1 vez por 3 semanas. Se midieron los diámetros de las úlceras evaluadas, al inicio la media fue de 3.4 cm en el grupo tratado con la CLG-PVP y de 2.9 cm en el grupo de control; después de 3 semanas de tratamiento, los diámetros medios

fueron 1.41 cm en el grupo CLG-PVP y 1.58 cm en el grupo de control, demostrando una diferencia estadísticamente significativa en el grupo experimental.

En el estudio de Cervantes-sa et al. (10) se explica que las adherencias de la cavidad peritoneal son causa frecuente de infertilidad femenina secundaria. Se sometieron 14 conejos para realizar un procedimiento de apendicectomía para evaluar la formación de adherencias en forma laparoscopia al primer mes y un mes después en forma histológica. Se crearon dos grupos: el grupo control con apendicectomía y el experimental en el cual se utilizó en una esponja intraperitoneal CLG-PVP. En la evaluación histológica se demostró en base a las tinciones de hematoxilina y eosina (HyE) que el grupo control tuvo un mayor número de infiltrado que el grupo experimental; así como con la tinción de Masson (TMS) se demostró que el grupo control presentó una mayor cantidad de infiltrado de colágena, así como fibrosis más compacta que en comparación con el grupo experimental. Se concluyó que la CLG-PVP disminuye la incidencia y tamaño de las adherencias intraabdominales en conejos.

Capítulo III

JUSTIFICACIÓN

El uso del CLG-PVP como agente reductor de secuelas en heridas quirúrgicas está descrito. En este estudio se pretende recrear una LNP en un modelo murino para comprobar el uso del Fibroquel^{MR} como agente coadyuvante en la mejoría de la función y minimización de secuelas debidas a la lesión, principalmente fibrosis.

HIPÓTESIS

El Fibroquel^{MR} o CLG-PVP ayuda en la mejoría de la función de la extremidad con la LNP disminuyendo las secuelas de fibrosis y mejorando la cicatrización.

HIPÓTESIS NULA

No existe una correlación entre los hallazgos clínicos, índice dedo brazo, calidad de pulsos y presencia de calcificaciones en la evaluación inicial de estos pacientes con el manejo realizado lo cual no nos ayudara a diseñar una escala de clasificación y pronóstico para el síndrome de mano diabética tropical.

Capítulo IV

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Determinar los efectos de la aplicación de Fibroquel^{MR} en relación con la función motora de la extremidad afectada por la LNP en las ratas.

Objetivos específicos.

1. Determinar la función somática de la extremidad afectada entre los grupos de experimentación utilizando el Índice de Función Ciática (IFC).
2. Determinar la reducción de fibrosis en la LNP a nivel histológico entre el grupo de control y los grupos experimentales.
3. Describir las características morfológicas histológicas entre los grupos de control y los grupos experimentales.

Capítulo V

MATERIALES Y MÉTODOS.

- **Diseño de estudio:** Ensayo clínico controlado con animales de experimentación de laboratorio (modelo murino), prospectivo, longitudinal, analítico y comparativo.
- **Sujetos u objeto de investigación:** Ratas modelo Wistar.
- **Criterios de inclusión:**
 - Ratas de la cepa Wistar.
 - Sexo masculino.
 - Edad entre 3 y 6 meses.
 - Peso entre 200 y 500 gramos.
- **Criterios de exclusión:**
 - Edad fuera del rango establecido
 - Peso fuera del rango establecido
 - Presencia de alteraciones de la marcha apreciables clínicamente de cualquier índole (previo a la cirugía).
- **Criterios de eliminación:**
 - Infección del sitio quirúrgico
 - Enfermedad sistémica en cualquier momento a lo largo del tiempo del estudio
 - Presencia del fenómeno de la autotomía.

- Tamaño de la población y fundamento del cálculo:
 1. Ratas para el grupo control Sham, 6 ratas por este grupo.
 2. Ratas para el grupo control de axonotmesis, 6 ratas para este grupo.
 3. Ratas para el grupo de axonotmesis con intervención de Fibroquel^{MR} directa en el sitio de la lesión solo 1 dosis (experimental 1), 6 ratas para este grupo.
 4. Ratas para el grupo de axonotmesis con intervención de Fibroquel^{MR} intramuscular 1 vez por semana durante 8 semanas (experimental 2), 6 ratas para este grupo.

Fases del estudio:

1. Búsqueda del nervio ciático en el modelo murino y realización de la lesión de axonotmesis y cierre del procedimiento.
2. Aplicación y seguimiento del tratamiento con Fibroquel^{MR} de forma directa en la lesión y de forma intramuscular en el modelo murino.
3. Evaluación de la funcionalidad de los grupos experimentales mediante la aplicación del IFC.
4. Sacrificio y toma de muestra del nervio lesionado para evaluación de los grupos de estudio mediante un análisis morfológico.

Fase 1: Búsqueda del nervio ciático en el modelo murino y realización de la lesión de axonotmesis y cierre del procedimiento.

Todas las cirugías fueron realizadas por el mismo cirujano. Los animales de experimentación se colocaron en una mesa quirúrgica y se anestesiaron por vía intraperitoneal con ketamina (90 mg/Kg) y xilacina (10 mg/Kg), se procedió a la tricotomía de la región inguinal derecha y la región posterior del muslo; las ratas se colocaron en una malla térmica para mantenerlas a 38 °C. Posterior a esto, se realizó asepsia y antisepsia con isodine durante 10 minutos en estas mismas regiones y se procedió con técnica quirúrgica estéril.

Se realizó una incisión de 2 cms en sentido cráneo-caudal en la región posterior del muslo, a la mitad de la distancia entre la cabeza femoral y el isquion de la extremidad posterior derecha de la rata, siguiendo el eje longitudinal del fémur. Después de disecar el tejido celular subcutáneo, se procedió a la identificación de los músculos glúteos e isquiotibiales, para realizar su disección de forma roma y exponer el nervio ciático en el trayecto correspondiente al tamaño de la incisión.

En el grupo Sham (n=6) una vez identificado el nervio se movilizó un poco y se dejó en su lugar, para posteriormente cerrar la herida con sutura Nylon de 10.0, esto con la finalidad de someter lo más semejante posible a este grupo a el procedimiento que se realizó en los otros sin la necesidad de la variable de intervención.

Una vez identificado el nervio ciático en el grupo control de axonotmesis (n=6), el grupo experimental 1 (n=6), y el grupo experimental 2 (n=6) se realizó una lesión por aplastamiento de acuerdo con el método descrito por De Koning et al. para replicar la

lesión de tipo 3 de Sunderland o de tipo axonotmesis (12). El nervio ciático derecho de las ratas de los tres grupos, una vez cuidadosamente expuesto se aplastó durante exactamente 30 s en un punto inmediatamente distal de donde emerge por debajo del glúteo mayor utilizando unas pinzas hemostáticas dentadas. Una vez realizada la compresión en los 3 grupos, se dejó el nervio en su lugar y se realizó el cierre de la herida con sutura Nylon de 10.0.

Fase 2: Aplicación y seguimiento del tratamiento en el modelo murino con Fibroquel^{MR} de forma directa en la lesión o de forma intramuscular.

Con la lesión de compresión una vez realizada en el grupo experimental 1 se administraron de forma directa 0.2 ml de Fibroquel^{MR} (debido a que como la lesión es menor a 5 cm en su longitud se suele aplicar esta cantidad establecida), una vez aplicada se procedió a cerrar la herida, esta aplicación del Fibroquel^{MR} de forma directa fue de dosis única en todo el estudio, posteriormente se les dio un seguimiento de 8 semanas para solo ser evaluada mediante el IFC como se explica más adelante.

En el grupo experimental 2 una vez cerrada la herida se administraron 0.2 ml de Fibroquel^{MR} (debido a que igual la lesión es menor de 5 cm de longitud) en ese mismo día de forma intramuscular con aguja de calibre fino (27-29), la aplicación se realizó a 1 cm de la lesión con el uso de anestesia local. La aplicación de Fibroquel^{MR} en este grupo se consideró como el día 1 de tratamiento, se dio un seguimiento en donde se administró la misma cantidad de dosis en la misma zona a tratar de forma semanal (cada 7 días) hasta cumplir las 8 semanas, que es lo que usualmente cubre el tratamiento estándar en

Se realizó una medición evolutiva durante 8 semanas. Se debió evaluar una vez por semana la función ciática de la siguiente forma:

A cada rata se le sumergieron los miembros posteriores en tinta no tóxica y se les hizo pasar por un túnel oscuro de un extremo a otro sobre una hoja de papel blanca. Una vez obtenidas las huellas se realizaron las siguientes mediciones milimétricas sobre la hoja de papel:

- Longitud de la huella (PL): distancia del talón al dedo del medio.
- Longitud externa (TS): corresponde a la distancia de la separación total de los dedos, es decir la distancia entre primer y el quinto dedo.
- Longitud interna (ITS): corresponde a la distancia intermedia de los dedos, es decir a la distancia entre el segundo y el cuarto dedo.
- Distancia total al pie opuesto: distancia entre el punto más anterior de una huella con el punto más anterior de la siguiente.

Estos valores fueron utilizados en la fórmula matemática de Bain, Machinnon y Hunter de 1989 para obtener el IFC de cada rata (Fig. 2).

El IFC es considerado una evaluación general de la función nerviosa en las ratas, puesto que caminar requiere una reinervación compleja de la unidad motora coordinada por retroalimentación sensitiva integrada en la corteza cerebral.

<p>C. Bain, Machinnon, and Hunter, 1989</p> $SFI = -38.3 \left(\frac{EPL - NPL}{NPL} \right) + 109.5 \left(\frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + 13.3 \left(\frac{EIT - NIT}{NIT} \right) - 8.8$
--

Figura 2. Fórmula de C. Bain, Machinnon, and Hunter, 1989 para el Índice de Función Ciática. EPL. Extremidad experimental. E: extremidad experimental. N: Extremidad no experimental. Valor en mm.

Fase 4: Sacrificio y toma de muestra del nervio lesionado para evaluación de los grupos de estudio mediante un análisis morfológico.

Sacrificio y manejo de cadáveres

Las ratas de los grupos de experimentación fueron sacrificadas posterior a un período de 8 semanas, mediante inhalación de CO₂ emitido por un cilindro de gas comprimido en una cámara cerrada, el cual es el recomendado para estas especies según la regulación nacional e internacional. Posterior a esto, se realizó una doble verificación mediante una dislocación cráneo cervical manual. La comprobación de muerte se realizó de manera triple, al confirmar mediante observación de cinco minutos la ausencia de respiración, pulso y movimiento. Los cadáveres de los animales se recolectaron y se colocaron en bolsas amarillas para su desecho, siguiendo lo establecido en la NOM-087-ECOL-1995.

Toma de muestra del nervio lesionado y análisis morfológico

Después del sacrificio de los animales de laboratorio se procedió a tomar una muestra del segmento de nervio ciático afectado en el sitio de intervención tanto en los grupos control como en los grupos experimentales. Las muestras se fijaron en formaldehído al 10% en PBS 1X por 24 h. Posteriormente, se post-fijaron en glutaraldehído al 2.5% en buffer de cacodilatos durante 24 h y se aplicó la técnica histológica convencional, finalmente todas muestras se incluyeron en bloques de parafina.

Mediante el uso de un micrótopo se obtuvieron cortes histológicos longitudinales enfocándose en el sitio de la lesión para visualizar posible fibrosis nerviosa, cambios celulares, alteración en la lámina externa nerviosa, vaina de mielina y axones de las muestras de los grupos de estudio. Los cortes se analizaron mediante un microscopio de campo claro Nikon Eclipse 50i a aumentos de 10x y 40x, y un sistema de análisis de imagen con el software NISPAAG. 86 elements advanced research Digital Sight dDS-2Mu y el programa Image J, versión 1.51 (National Institutes of Health). El análisis morfológico fue realizado por Doctores especialistas en Morfología del Departamento de Histología de la Facultad de Medicina, UANL.

Se realizaron las tinciones histológicas de Hematoxilina-Eosina (HyE) para la evolución general del sitio de interés, así como el Tricromico de Masson (TMS) para el análisis de fibrosis y cambios del parénquima nervioso y del tejido conectivo en las diversas envolturas del nervio. También se realizó la técnica histoquímica del Ácido Periódico de Schiff (PAS) para evaluar la integridad de la lámina externa presente en el endoneuro.

Además, se empleó la técnica histoquímica de Klüver-Barrera (KV) específica para la identificación de las valinas de mielina y la impregnación argéntica de Marsland-Gless-Erikson (MGE) que permite analizar el trayecto axonal.

Lugar de Referencia

El presente trabajo se realizó en el Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, así como en el área de Histotecnología del Departamento de Histología de la Facultad de Medicina de la UANL.

Cálculo del análisis de la muestra

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra por medio de una fórmula de estimación de media en dos poblaciones, considerando la presencia de 2.57 ± 0.71 adhesiones en el grupo control, una reducción a 0.71 ± 0.49 en el que se realizó la intervención, un poder de 95% y un nivel de significancia a dos colas de 0.05, se requieren al menos 4 rata por grupo. Considerando una pérdida del 20%, se requieren al menos 6 ratas por grupo, en total 24 en el estudio.

ESTIMACIÓN DE MEDIA EN DOS POBLACIONES				
	$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$			
valor K	14	196	12.0988	
sigma 1	0.79	0.6241	0.8642	n = 3.4971673
sigma 2	0.49	0.2401		
valor μ_1	2.57	3.4596		
valor μ_2	0.71			

Figura 3. Estimación de media en dos poblaciones.

σ_1 = desviación estándar de la población 1.

σ_2 = desviación estándar de la población 2.

μ_1 =Media del grupo 1.

μ_2 =Media del grupo 2.

K= Constante K determinada por valores de z_α y z_β .

Plan de análisis

En la estadística descriptiva se reportan frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportan medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango intercuartil), previa valoración de la distribución de las variables por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Se comparan variables categóricas por medio de la prueba de Chi cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se comparan grupos por medio de las pruebas de ANOVA de un factor o Kruskal-Wallis. Se compara el antes y después de los grupos con la prueba de Friedman o ANOVA para muestras relacionadas.

Se considera un valor de $P < 0.05$ y un intervalo de confianza al 95% como estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25.

Poder					
Nivel significación dos colas	50%	80%	90%	95%	Nivel significación una cola
0.1	2.7	6.2	8.6	10.8	0.05
0.05	3.8	7.9	10.5	13.0	0.025
0.025	5.4	10.0	13.0	15.8	0.01
0.01	6.6	11.7	14.9	17.8	0.005

Figura 4. Paquete estadístico SPSS versión 25, con valores de K.

Análisis estadístico

Fue realizado utilizando el programa computacional SPSS (Versión 19.00) para Windows XP (SPSS, Chicago, IL). Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas (frecuencia, porcentaje, gráficos de barra y de pastel), así como de las variables cuantitativas (medidas de tendencia central y dispersión e histogramas). Las comparaciones entre los grupos, de los resultados del IFC y los resultados del análisis densitométrico sobre los cortes histológicos fueron realizadas utilizando pruebas para datos paramétricos (ANOVA y t-Student de dos colas para variables independientes), para determinar la significancia de las diferencias, considerando significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Consideraciones éticas

El presente protocolo de investigación fue aprobado por el comité de Ética en Investigación, Comité de Investigación, Comité de Bioseguridad y CICUAL de la Facultad de Medicina de la UANL. Las ratas fueron manejadas de acuerdo con las regulaciones internacionales vigentes y a la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999) para el manejo de animales de experimentación. No existió ningún tipo de conflicto de intereses por la realización del presente estudio

Los animales fueron conservados en jaulas estándar, con un ciclo constante de luz y oscuridad de 12 h. La comida y el acceso al agua fue *ad libitum*. La temperatura y la humedad se mantuvieron en un nivel constante (22°C y 60%, respectivamente).

RESULTADOS.

ANÁLISIS HISTOLÓGICO

El Fibroquel^{MR} reduce las alteraciones histológicas de la LNP.

En el análisis histológico de las muestras de los grupos de estudio empleando la tinción de HyE se observó una morfología normal en el grupo I (Sham): tractos nerviosos de tinción pálida acidófila con organización paralela y en sentido zig-zag característico para esta estructura, también se observan los nódulos de Ranvier y los núcleos ahusados y basófilos de las células de Schwann. Las envolturas de tejido conectivo y vasos sanguíneos del epineuro, perineuro y endoneuro no mostraron alteraciones (Fig. 5 A y B).

En el grupo control de axonotmesis (grupo II) se observaron alteraciones derivadas de la lesión nerviosa: engrosamiento del epineuro y dilatación de los vasos, en los tractos nerviosos se observa interrupción del trayecto con signos de fibrosis, en esta zona se observa abundante tejido conectivo denso de forma irregular entre los fascículos. También se observan áreas de axones desorganizados con espacios entre ellos, además de zonas de adelgazamiento en el nervio con (Fig. 5 C y D).

De manera interesante en los grupos tratados con Fibroquel^{MR} se observan disminución de las alteraciones histológicas previamente descritas. El grupo III (axonotmesis + Fibroquel^{MR} directo) muestra mejora en la organización de los tractos nerviosos, recuperación del patrón zig-zag característico, además de disminución de las áreas con

fibrosis. Sin embargo, permanecen algunas áreas con pérdida de la mielina y adelgazamiento del nervio en este grupo (Fig. 5 E y F).

Por otra parte, en el grupo IV (axonotmesis + Fibroquel^{MR} intramuscular) se observa una mejor organización de los tractos nerviosos comparado con los grupos II y III y con una histología muy similar al grupo I Sham. En este grupo destaca la ausencia de fibrosis, y grosor del nervio similar al grupo control I, aunque permanecen escasas zonas con pérdida de mielina en los axones (Fig. 5 G y H).

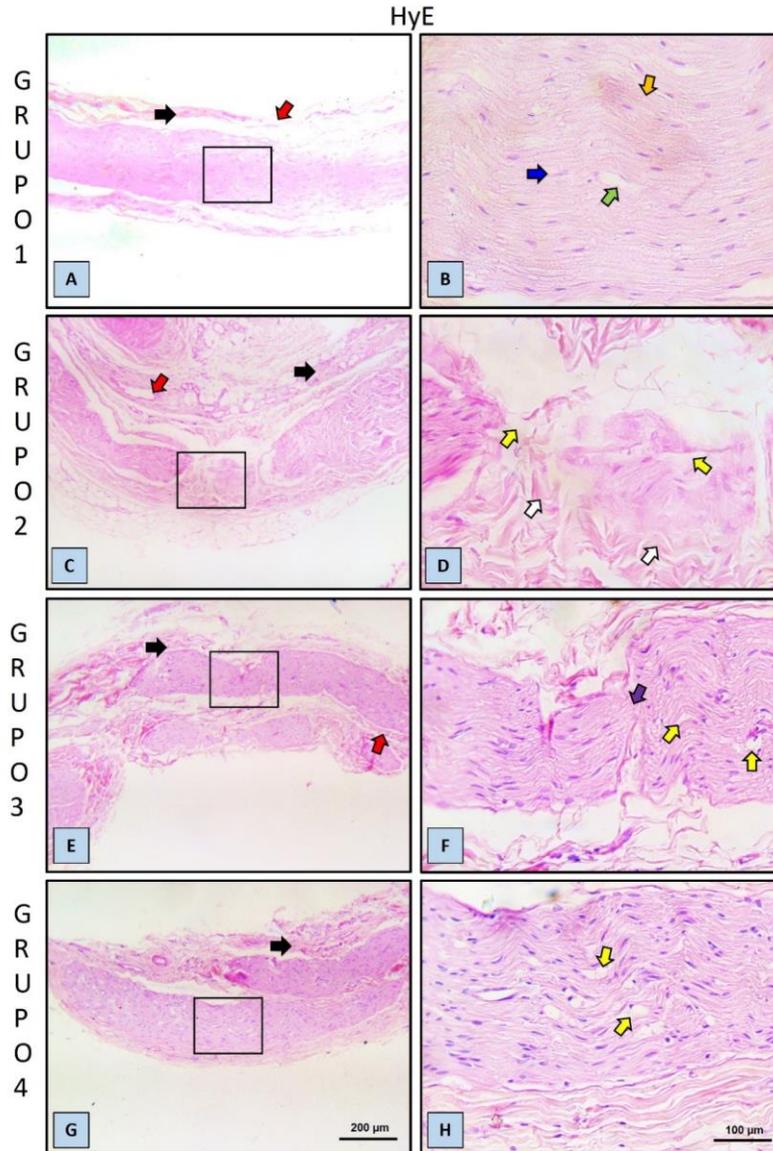


Figura 5. El Fibroquel^{MR} reduce las alteraciones histológicas de la LNP. Cortes histológicos de los grupos de estudio. Epineuro (flechas negras), vasos sanguíneos (flechas rojas), tractos nerviosos con mielina (flecha naranja), nodo de Ranvier (flecha verde), células de Schwann (flecha azul), zonas de lesión con pérdida de mielina (flechas amarillas), reducción de grosor del nervio (flecha morada), áreas de fibrosis (flechas blancas). Note la reducción de las alteraciones en los grupos tratados con Fibroquel^{MR}. HyE. Escalas: 200 μm y 100 μm .

El tratamiento con Fibroquel^{MR} disminuye la fibrosis intraneural en la LNP.

Con la tinción de TMS, específica para la identificación de los componentes del tejido conectivo y parénquima del nervio periférico, en cada uno de los grupos de este estudio se observaron los siguientes resultados. El grupo I mostró haces de fibras de colágeno en color azul en el endomisio, perimisio y endomisio de organización normal (Fig. 6 A y B).

En el grupo control de axonotmesis (grupo II) se observan signos francos de fibrosis intraneural en el sitio de lesión: abundantes fibras de colágeno en el epineuro, perineuro y endoneuro con interrupción del trayecto axonal, además de dilatación de los vasos sanguíneos (Fig. 6 C y D).

En los grupos experimentales III y IV se corrobora lo observado en la tinción con HyE: disminución de las áreas con fibrosis y una mejor organización de los axones. Cabe destacar que en el grupo IV no se observan signos de fibrosis con un arreglo normal de las envolturas del nervio y entre los axones (Fig. 6 E-H).

El Fibroquel^{MR} mejora la organización de la lámina externa nerviosa.

Un aspecto importante en la regeneración nerviosa es la integridad de la lámina externa que reviste a las células de Schwann, y que junto con las fibras de colágeno tipo III forman parte del endoneuro. Esta membrana basal permite la migración de las células nerviosas para facilitar la reconexión axonal, por lo que el analizar su continuidad con la histoquímica de PAS (que identifica en color magenta los polisacáridos complejos de la lámina lúcida), proporciona información sobre la morfología normal del endoneuro.

En el análisis de las muestras del grupo I (Sham) se observa el aspecto lineal, continuo y sin alteraciones entre los axones de los tractos nerviosos de tinción pálida (Fig. 7 A y B).

Contrario al grupo I, el grupo II mostró alteraciones importantes en la lámina externa: se observan extensas áreas con fragmentación y pérdida de la continuidad de esta membrana entre los axones desorganizados (Fig. 7 C y D).

En contraste, los grupos experimentales III y IV, tratados con Fibroquel^{MR} muestran un mejor aspecto lineal y continuo de esta envoltura, siendo mayor su recuperación en el grupo IV y con aspecto similar al del grupo I (Fig. 7 E-H). Estos resultados sugieren un mejor funcionamiento en la conducción nerviosa.

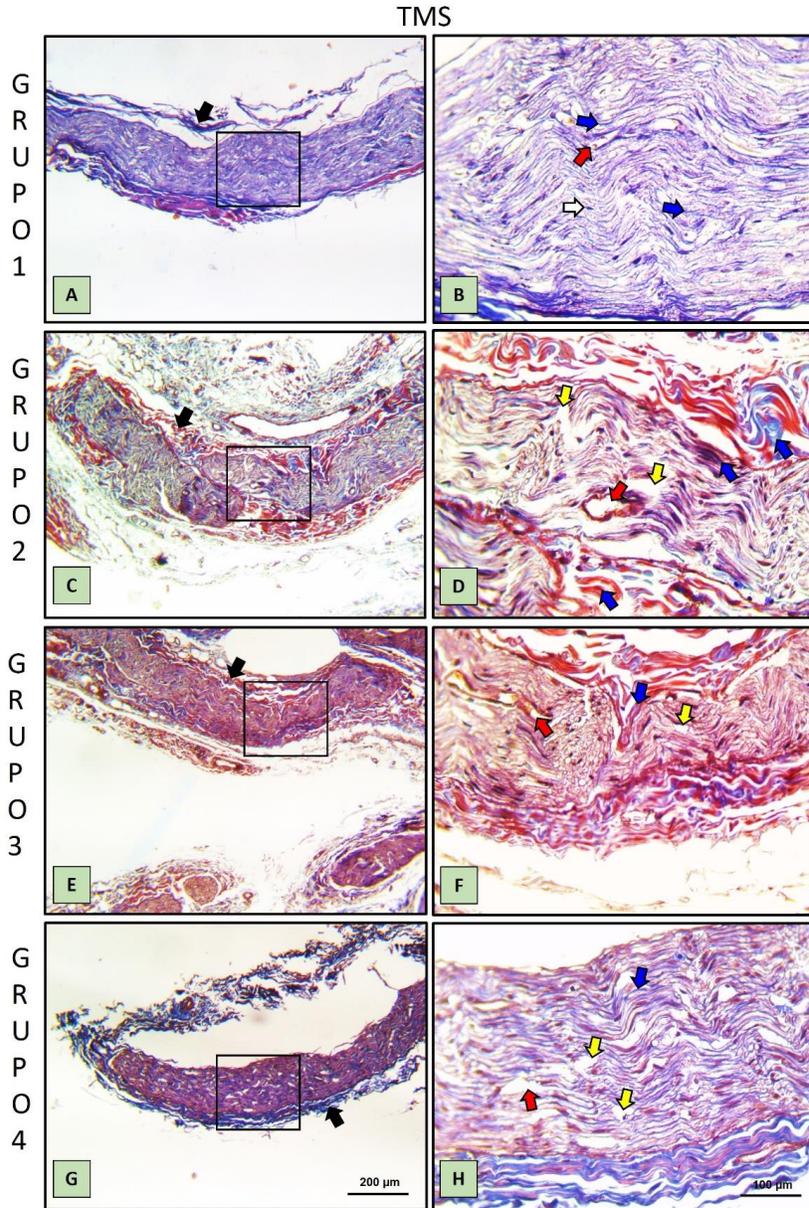


Figura 6. El tratamiento con Fibroquel^{MR} disminuye la fibrosis en la LNP. Cortes histológicos de los grupos de estudio. Epineuro (flechas negras), fibras de colágeno (flechas azules), vasos sanguíneos (flechas rojas), células de Schwann (flecha blanca), zonas de lesión (flechas amarillas). Destaca la fibrosis intraneural en el grupo 2 y la reducción de esta en los grupos tratados con Fibroquel^{MR}. TMS. Escalas: 200 μm y 100 μm.

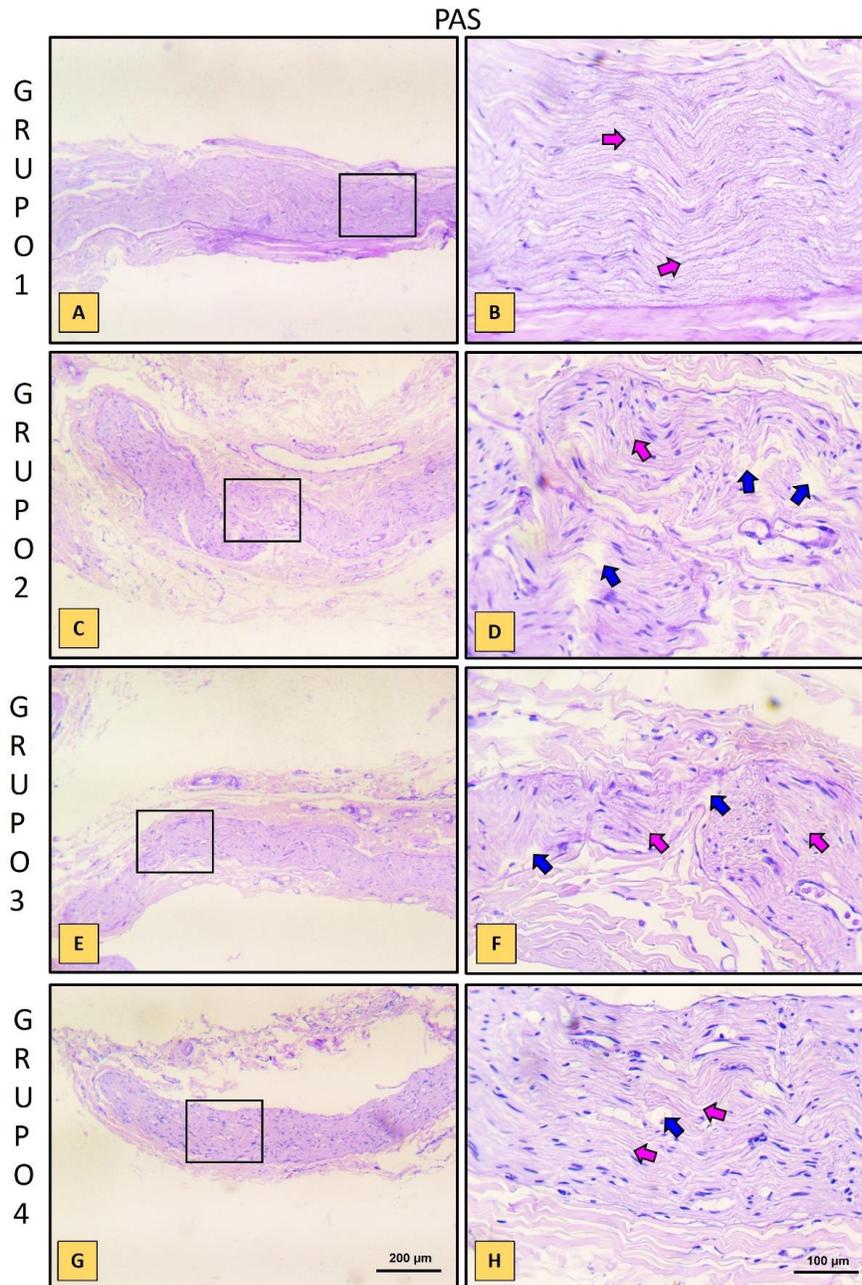


Figura 7. El Fibroquel^{MR} mejora la LNP. Cortes histológicos de nervio periférico de los grupos de estudio. Lámina externa (flechas rosas), zonas de lesión (flechas azules). Observe la fragmentación y discontinuidad de esta membrana basal en el grupo 2, y la mayor organización en los grupos 3 y 4 tratados con Fibroquel^{MR}. PAS. Escalas: 200 μm y 100 μm.

La administración de Fibroquel^{MR} induce la remielinización axonal en la LNP.

En este estudio también se empleó la histoquímica de Azul Luxol o de Klüver-Barrera, este método permite identificar de manera específica la vaina de mielina que reviste los axones, por lo que la ausencia en la coloración azul evidencia las zonas de desmielinización o daño a esta envoltura. Esta técnica permitió corroborar los resultados previamente observados en los grupos de estudio.

El grupo I muestra una coloración normal y uniforme de los tractos nerviosos, en los cuales también es posible observar los nodos de Ranvier, entre los axones se identifican los núcleos oscuros de las células de Schwann (Fig. 8 A y B).

En el grupo control de axonotmesis (grupo II) se observaron las alteraciones descritas previamente: extensas áreas de interrupción de los fascículos nerviosos derivadas de la lesión, zonas con axones desorganizados, con signos de desmielinización y espacios entre ellos, además de cambios en el diámetro del nervio (Fig. 8 C y D).

De la misma manera, en los grupos tratados con Fibroquel^{MR} se observa disminución de las alteraciones en la vaina de mielina. En el grupo III, además de la mejora en la organización de los tractos nerviosos, se observa recuperación del patrón zig-zag y mayores áreas de positividad, comparado con el grupo II. Sin embargo, permanecen algunas áreas con pérdida de la mielina (Fig. 8 E y F). Interesantemente el grupo IV muestra mejor organización de los tractos nerviosos y con mayor tinción que los grupos II y III, destacando la positividad cercana a la observada en el grupo I, aunque permanecen escasas zonas con pérdida de mielina en los axones (Fig. 8 G y H). Estos

resultados demuestran una remielinización en la lesión inducida de forma experimental en este modelo murino.

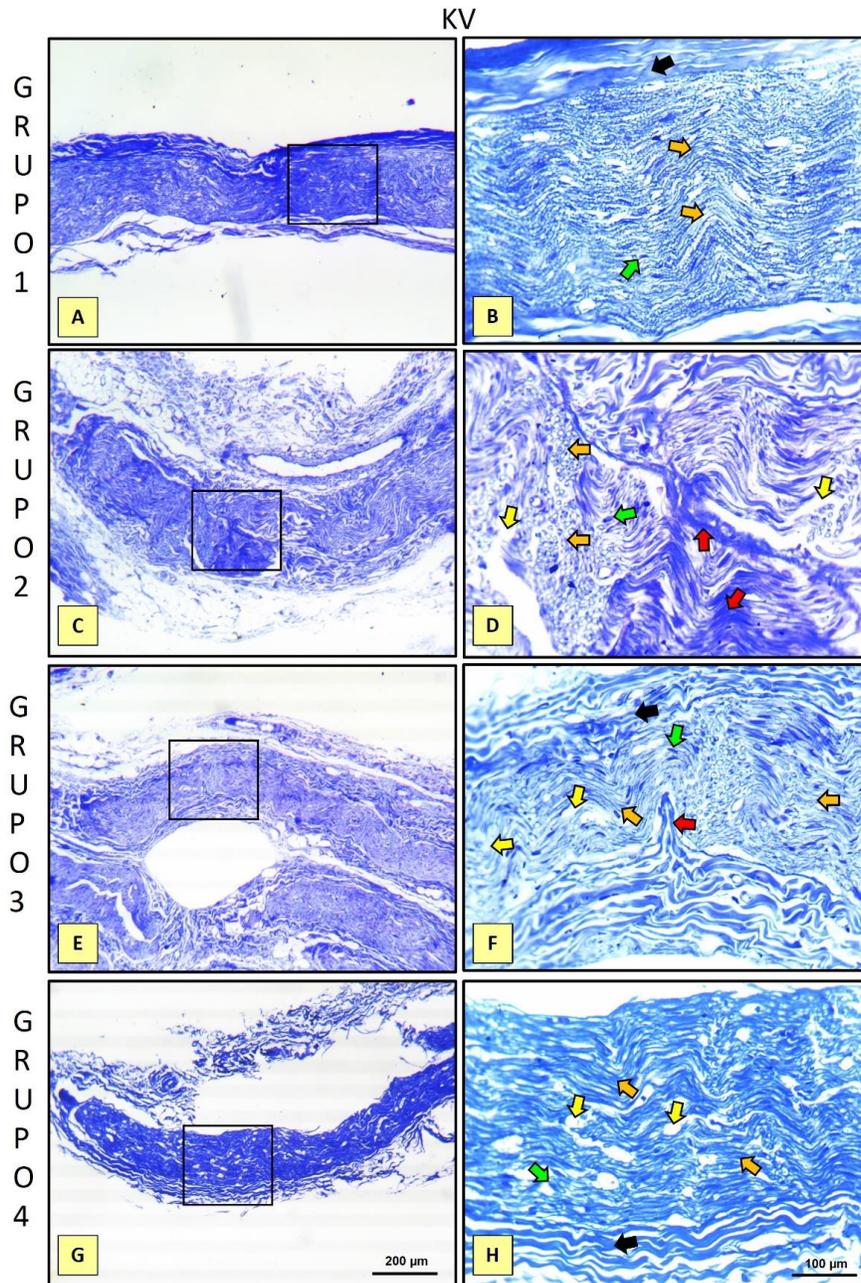


Figura 8. El Fibroquel^{MR} induce remielinización en la LNP. Cortes histológicos de los grupos de estudio. Epineuro (flechas negras), haces nerviosos con mielina (flechas naranjas), células de Schwann (flechas verdes), zonas de desmielinización (flechas amarillas), fibrosis intraneural (flechas rojas). Destaca mayor presencia de mielina en los grupos 3 y 4 comparados con el grupo 2. KV. Escalas: 200 μm y 100 μm.

El Fibroquel^{MR} induce la reorganización axonal en la LNP.

Finalmente, en este estudio se utilizó la impregnación argéntica de MGE, la cual destaca los axones debido a los neurofilamentos que son afines a la plata (argirófilos). La apariencia café oscura de los axones permite analizar su trayecto en los fascículos nerviosos y su posible alteración. Con este método se confirmaron los resultados previamente observados en los grupos de estudio.

ANÁLISIS DE LA MARCHA

Características basales

Se analizaron un total de 24 ratas divididas en 4 grupos. La distancia Pie-Pie media al inicio del estudio fue de 69.6 mm (± 17.75) para el grupo Sham, 58.17mm (± 12.12) para el grupo de Axonotmesis control, 61.67mm (± 9.31) para el grupo con aplicación directa de Fibroquel y 48.7mm (± 14.51) para el grupo con aplicación intramuscular de Fibroquel.

Las mediciones del IFC medias fueron de -12.51 (± 7.58) para el grupo Sham, -10.11 (± 12.06) para el grupo de Axonotmesis control, -11.01 (± 11.27) para el grupo de aplicación directa de Fibroquel y -18.13 (± 12.63) para el grupo de aplicación intramuscular de Fibroquel. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Se encontraron diferencias significativas en la medición del NPL (Kruskal-Wallis $p = 0.013$). El análisis post-hoc por medio de la prueba de Dunn mostró que la diferencia se

encontraba entre el grupo control y el grupo de aplicación directa de Fibroquel (Dunn $p = 0.014$). La descripción completa de las mediciones se encuentra en la [Tabla 1].

En el análisis de los datos entre los grupos Control (Sham + Axonotmesis control) e Intervención (Fibroquel directo + Fibroquel intramuscular) se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las mediciones de EPL (U de Mann-Whitney $p = 0.029$) y NPL (U de Mann-Whitney $p = 0.005$)

Tabla 1. Características basales

	Sham	Axonotmesis control	Fibroquel directo	Fibroquel intramuscular	p
Basal					
EPL	29.2 (2.48)	27.83 (3.87)	31.33 (1.03)	29.83 (3.31)	0.082
ETS	19.0 (1.26)	18.83 (1.72)	20.33 (2.07)	18.0 (2.19)	0.222
EIT	10.2 (0.75)	10.5 (1.52)	12.17 (2.14)	9.67 (0.82)	0.144
NPL	28.0 (1.10)	28.5 (1.22)	31.17 (2.48)	29.17 (0.98)	0.013
NTS	19.2 (0.98)	19.17 (1.83)	20.67 (1.86)	19.33 (1.75)	0.449
NIT	11.0 (0.63)	11.5 (2.07)	12.5 (1.38)	11.0 (2.28)	0.322
Distancia Pie-Pie	69.6 (17.75)	58.17 (12.12)	61.67 (9.31)	47.8 (14.51)	0.127
IFC	-12.51 (7.58)	-10.11 (12.06)	-11.01 (11.27)	-18.13 (12.63)	0.775
Los resultados se muestran como Media (Desviación Estándar)					

Características finales

La distancia Pie-Pie media a las 8 semanas fue de 50.5 mm (± 25.21) para el grupo Sham, 65.5mm (± 15.74) para el grupo de Axonotmesis control, 65.5mm (± 6.8) para el grupo con aplicación directa de Fibroquel y 58.83mm (± 11.79) para el grupo con aplicación intramuscular de Fibroquel. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos

Las mediciones del IFC medias fueron de -9.79 (± 4.85) para el grupo Sham, -10.55 (± 4.5) para el grupo de Axonotmesis control, -7.16 (± 4.67) para el grupo de aplicación directa de Fibroquel y -11.03 (± 5.83) para el grupo de aplicación intramuscular de Fibroquel. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. La descripción completa de las mediciones se encuentra en la [Tabla 2].

En el análisis de los datos entre los grupos Control (Sham + Axonotmesis control) e Intervención (Fibroquel directo + Fibroquel intramuscular) no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 2. Características finales

	Sham	Axonotmesis control	Fibroquel directo	Fibroquel intramuscular	<i>p</i>
Semana 8					
EPL	26.5 (13.03)	30.83 (0.75)	31.33 (0.82)	31.67 (1.37)	0.669
ETS	18.83 (9.34)	21.33 (1.51)	22.83 (1.6)	22.17 (0.98)	0.298
EIT	10.0 (4.9)	10.0 (0.52)	11.5 (1.05)	11.5 (0.55)	0.052
NPL	26.5 (13.02)	30.5 (0.98)	31.5 (0.55)	31.83 (1.83)	0.642
NTS	19.33 (9.48)	21.5 (1.05)	22.5 (1.38)	22.5 (1.05)	0.259
NIT	9.33 (4.68)	11.17 (1.33)	11.67 (1.03)	12.33 (0.82)	0.192
Distancia Pie-Pie	50.5 (25.21)	65.5 (15.74)	65.5 (6.8)	58.83 (11.79)	0.406
IFC	-9.79 (4.85)	-10.55 (4.5)	-7.16 (4.67)	-11.03 (5.83)	0.670

Los resultados se muestran como Media (Desviación Estándar)

Comparación final - basal

En la comparación entre los resultados basales contra los resultados al término de las 8 semanas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el grupo Sham. Dentro del grupo de axonotmesis control se encontraron diferencias significativas entre las mediciones finales y basales de EPL (Wilcoxon $p = 0.039$), ETS (Wilcoxon $p = 0.044$) y NPL (Wilcoxon $p = 0.023$). En el grupo de aplicación directa de Fibroquel se encontraron diferencias significativas entre las mediciones de ETS (Wilcoxon $p = 0.042$). En el grupo de aplicación intramuscular de Fibroquel se encontraron diferencias significativas entre las mediciones de ETS (Wilcoxon $p = 0.027$), EIT (Wilcoxon $p = 0.041$), NPL (Wilcoxon $p = 0.024$) y NTS (Wilcoxon $p = 0.027$)

En el análisis por grupo de Control e Intervención se encontraron diferencias significativas dentro del grupo de control entre las mediciones de EPL (Wilcoxon $p = 0.049$), ETS (Wilcoxon $p = 0.040$) y NPL (Wilcoxon $p = 0.032$). Dentro del grupo intervención se encontraron diferencias significativas en las mediciones de ETS (Wilcoxon $p = 0.003$), NPL (Wilcoxon $p = 0.037$) y NTS (Wilcoxon $p = 0.006$).

Capítulo VII

DISCUSIÓN

Como ya se mencionó, el aumento de la respuesta fibrosante perineural durante el proceso de cicatrización es un factor que limita la recuperación funcional óptima tras la lesión nerviosa (5). Existen múltiples reportes que evidencian los factores benéficos que aporta la CLG-PVP dentro de los procesos de recuperación y cicatrización tras intervenciones quirúrgicas. No obstante, los modelos que evalúen la efectividad de la CLG-PVP en la función motora del nervio ciático son muy escasos.

Como se pudo observar en el análisis de la marcha, dentro del grupo que recibió aplicación de Fibroquel existe un alargamiento significativo en el tamaño de la huella tanto en el lado correspondiente con la lesión del nervio ciático como en el lado sin intervención. Esto pudiera llevar a pensar en mecanismos compensatorios involucrando en la redistribución de las cargas, asegurando así la estabilidad de la marcha. Se ha encontrado en otros modelos animales que hay un cambio de la distribución de las cargas que consisten en la descarga de la extremidad afectada y desplazamiento del centro de masa hacia el lado contralateral y craneocaudalmente hacia el lado opuesto a la extremidad afectada (14).

Resulta interesante que la aplicación de Fibroquel de forma intramuscular a lo largo del periodo de estudio resultó en un mayor número de diferencias significativas en

comparación con la aplicación directa de Fibroquel al momento de la lesión. Esto se ve respaldado por el análisis histológico de la organización axonal nerviosa. Al proporcionar resultados organizacionales que asemejan en gran medida a la organización axonal nerviosa sana, nos brinda una oportunidad para la creación de nuevos esquemas terapéuticos así como la complementarización de los esquemas ya utilizados.

Estos resultados del análisis histológico concuerdan con estudios previos realizados en donde se ha visto que el uso de hidrogeles de colágeno reduce todos los cambios histológicos inducidos por la lesión del nervio y mostraron más semejanza con el nervio ciático normal, con fibras bien dispuestas y vaina de mielina intacta (15). Nuestros resultados histológicos de la mejora de conducción nerviosa dentro del grupo de intervención con Fibroquel son congruentes con los anteriormente reportado en la literatura, en donde se ha visto que el uso de matrices de colágeno exhibió latencias de inicio y amplitudes de conducción nerviosa similares a las de los controles contralaterales y el autoinjerto (16).

Una de las fortalezas que posee este estudio es que el modelo utilizado proporciona un sistema factible para estudiar la regeneración de axones, la remielinización y la recuperación funcional asociada con lesiones nerviosas periféricas.

No obstante, nuestro modelo posee limitaciones. La determinación precisa de cada una de las mediciones, al ser observador-dependiente, corresponde con una posible fuente de sesgo. Así mismo, las técnicas para la obtención de las impresiones representan un

obstáculo para la obtención de mediciones constantes y replicables. Esto se debe en gran medida a que, a pesar de que las ratas estaban acostumbradas al procedimiento, existe una gran variabilidad en la forma en la que se comienza la marcha, así como en la forma en la que la misma va tomando lugar a lo largo del segmento de papel.

Capítulo VIII

CONCLUSIÓN.

Es necesaria la creación de métodos que permitan el análisis sistematizado de la marcha en este tipo de modelos, así como la implementación de métodos que no dependan completamente del criterio de un evaluador para la cuantificación de los parámetros. Asimismo es importante la creación de modelos que evalúen otros parámetros de la marcha como la distribución de cargas, así como la implementación de otros agentes que ayuden a la reparación axonal nerviosa periférica. Otro aspecto fundamental que se debe estudiar es el tiempo en el que se logra una regeneración axonal periférica que se traduzca en mejoras clínicamente significativas.

Capítulo IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Noble J, Munro CA, Prasad VS, Midha R. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. *J Trauma*. 1998 Jul;45(1):116–22.
2. Castillo-Galván ML, Martínez-Ruiz FM, de la Garza-Castro Ó E-O, RE G-LS. Estudio de la lesión nerviosa periférica en pacientes atendidos por traumatismos. *Gac Med Mex*. 2014;150:527–32.
3. Horteur C, Forli A, Corcella D, Pailhé R, Lateur G, Saragaglia D. Short- and long-term results of common peroneal nerve injuries treated by neurolysis, direct suture or nerve graft. *Eur J Orthop Surg & Traumatol Orthop Traumatol* [Internet]. 2019 May;29(4):893—898. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00590-018-2354-0>
4. Ruijs ACJ, Jaquet J-B, Kalmijn S, Giele H, Hovius SER. Median and ulnar nerve injuries: a meta-analysis of predictors of motor and sensory recovery after modern microsurgical nerve repair. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Aug;116(2):484–6.
5. Wang ML, Rivlin M, Graham JG, Beredjikian PK. Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. *Connect Tissue Res* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2019 Jul 15];60(1):3–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1489381>
6. Siemionow M, Brzezicki G. Chapter 8 Current Techniques and Concepts in

- Peripheral Nerve Repair. International Review of Neurobiology. 2009.
7. Dumontier C, Froissart M-T, Dauzac C, Monet J, Sautet A. Tratamiento y rehabilitación de las lesiones de los nervios periféricos. EMC - Kinesiterapia - Med Física. 2002;23(3):1–15.
 8. Ruiz-Eng R, Montiel-Jarquín Á, De La Rosa-Pérez R, López-Colombo A, Gómez-Conde E, Zamudio-Huerta L. Colágeno-polivinilpirrolidona, nueva opción para tratar secuelas de la mastectomía radical en mujeres con cáncer mamario. Infomie preliminar. Cir Cir. 2010;78(4):310–4.
 9. Zerón HM, Kröttsch Gómez FE, Hernández Muñoz RE. Pressure ulcers: A pilot study for treatment with collagen polyvinylpyrrolidone. Int J Dermatol. 2007;46(3):314–7.
 10. Cervantes-sa CR, Olaya E, Testas M, Coste G, Arrellin G, Kro FE. Collagen – PVP , a Collagen Synthesis Modulator , Decreases. 2003;210:207–10.
 11. Burbano-Levy X, QF DC, Act EP, Alba IR, QF LZ. Costo Utilidad de Colágena Polivinil-Pirrolidona en el Tratamiento de Osteartrosis de Rodilla en México. Value Heal Reg Issues [Internet]. 2014;5:74–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2014.06.006>
 12. De Koning P, Brakkee JH, Gispen WH. Methods for producing a reproducible crush in the sciatic and tibial nerve of the rat and rapid and precise testing of return of sensory function. Beneficial effects of melanocortins. J Neurol Sci. 1986;74(2–3):237–46.

13. Dinh P, Hazel A, Palispis W, Suryadevara S, Gupta R. Functional assessment after sciatic nerve injury in a rat model. *Microsurgery*. 2009;29(8):644–9.
14. Fischer, S., Anders, A., Nolte, I., & Schilling, N. (2013). Compensatory load redistribution in walking and trotting dogs with hind limb lameness. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 197(3), 746–752.
15. Samadian, H., Vaez, A., Ehterami, A. et al. Sciatic nerve regeneration by using collagen type I hydrogel containing naringin. *J Mater Sci: Mater Med* 30, 107 (2019).
16. Burks, S. S., Diaz, A., Haggerty, A. E., Oliva, N. de la, Midha, R., & Levi, A. D. (2021). Schwann cell delivery via a novel 3D collagen matrix conduit improves outcomes in critical length nerve gap repairs. *Journal of neurosurgery*, 135(4), 1241–1251.

Capítulo X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

DR. RAÚL HERRERA GUTIÉRREZ.

Candidato para el Grado de:

SUBESPECIALIDAD EN CIRUGÍA PLÁSTICA ESTÉTICA Y RECONSTRUCTIVA.

Tesis: **"FIBROQUEL COMO AGENTE MEJORADOR DE LA REPARACIÓN
NERVIOSA PERIFÉRICA".**

Campo de estudio: Ciencias de la Salud.

Biografía:

Nacido en Monterrey, Nuevo León, México, el 3 de marzo del año 1988, hijo de María Elena Gutiérrez González y Raúl Herrera Gutiérrez. Casado con Karla Saldaña Garza en el año 2013.

Educación:

Egresado con trayectoria sobresaliente de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, obteniendo el grado de Médico Cirujano y Partero en el año 2012. Especialista en Cirugía General y Laparoscopia, egresado del Hospital General de Cd. Victoria, Tamaulipas, "Dr. Norberto Treviño Zapata", en el 2017, con mención honorífica como jefe de residentes del hospital y de cirugía general. Certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía General. Alta especialidad en Cirugía de Mama por el TEC de Monterrey en el 2019.

Residente del programa de Cirugía Plástica Estética y Reconstructiva en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey, Nuevo León, de marzo 2019 a febrero 2023.