

# Efecto del nimodipino sobre la integración de injertos nerviosos en ratas

Dr. Alexander Cárdenas-Mejía,\* Dra. Claudia Gutiérrez Gómez,\* Dr. Carlos Alberto Estrada-Tristán,\*\* Dra. María Lucinda Aguirre-Cruz\*\*\*

## RESUMEN

Este trabajo evalúa la utilidad de los injertos nerviosos en la reparación de un nervio lesionado en forma experimental en ratas y determina la utilidad del nimodipino en la integración de los mismos. Utilizamos treinta ratas Wistar con sección del nervio pectoral menor, divididas en 3 grupos: el Grupo A reparado sin injerto (n = 10), Grupo B reparado con injerto motor (femoral) (n = 10), y Grupo C, reparado con injerto sensitivo (safeno) (n = 10). Se formaron dos subgrupos de cada grupo (n = 5), que recibieron oralmente 20 mg/kg/día de nimodipino o aceite de maíz (grupo control) durante un mes. Se realizó una prueba física para evaluar la recuperación funcional cada dos semanas (Kunkel - Bagden). Al término del tratamiento, se procesó el tejido para analizarlo histológicamente. Las pruebas físicas no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de animales con injerto motor y sensitivo tratados con nimodipino o vehículo. El análisis histológico de los injertos evidenció una mejor integración en los tratados con nimodipino, caracterizada por menor infiltrado inflamatorio, mejor preservación de la estructura nerviosa, menor depósito de colágena y menor cambio inflamatorio de las paredes arteriales. El nimodipino favorece la integración de los injertos nerviosos motores o sensitivos

**Palabras clave:** Reparación nerviosa, injerto nervioso, nimodipino.

## SUMMARY

*This paper evaluates the efficacy of nerve grafts in the repair of experimentally damaged motor nerves in rats, and determines if nimodipine preserves their integration. Thirty Wistar rats (in which the pectoral minor nerve was transected), were allocated in the following three groups; Group A repaired directly (n = 10), Group B repaired with a motor nerve graft (n = 10), Group C repaired with a sensory nerve graft (n = 10). Each group was divided in two subgroups (n = 5). While the first one was treated orally with 20 mg/kg/day of nimodipine during 30 days, the second one (control group) was only administered corn oil. At the end of treatment, motor activity and the histological evaluation of grafts (using routine histological strains) were analyzed. Motor activity was similar in all groups. In contrast, both sensory and motor grafts treated with nimodipine had less inflammatory cells and better nervous tissue conservation than those presented by rats treated only with corn oil. Nimodipine promotes the preservation and enhances the integration of nerve grafts.*

**Key words:** Nerve repair, nerve graft, nimodipine.

www.medigraphic.org.mx

## INTRODUCCIÓN

Las lesiones de un nervio periférico provocan una interrupción en la función de barrera de la membrana celular, permitiendo un influjo de calcio, gracias al gradiente electroquímico entre el interior y el exterior de la célula. La sobrecarga resultante en los niveles de calcio intracelular produce una amplia variedad de reacciones en cadena, las cuales eventualmente conducen a la muerte celular y esto repercute en el grado

\* División de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital General «Dr. Manuel Gea González».

\*\* Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Manuel Velasco Suárez».

\*\*\* Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Manuel Velasco Suárez».

de recuperación nerviosa. De acuerdo a esto, un agente que pueda prevenir la entrada excesiva de calcio podría atenuar el daño celular causado por una lesión mecánica y así mejorar la recuperación neuronal.<sup>1-3</sup>

En diversos estudios clínicos, se demostró que el tratamiento vasoactivo con el calcio-antagonista nimodipino es efectivo en la preservación de la función facial en pacientes sometidos a cirugía de exéresis de schwannomas vestibulares. Esto se ha demostrado en estudios experimentales, donde el nimodipino promueve la regeneración y el crecimiento axonal, así como la remielinización en ratas, y reduce la inervación polineuronal de los músculos blanco.<sup>1-10</sup>

El nimodipino es un bloqueador de los canales de calcio, utilizado como un agente anti-hipertensivo; tiene propiedades lipofílicas y puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica. Su acción primaria es unirse a receptores tipo L y reducir el número de canales abiertos que conducen iones de calcio a través de la membrana celular, restringiendo por lo tanto el flujo de calcio dentro de las células. Tiene además efectos anti-vasoconstrictores y acción vasodilatadora sobre las arteriolas.<sup>1,3,8</sup>

En estudios experimentales, la inhibición de la entrada de calcio ha logrado proteger a las neuronas en diversas situaciones nocivas, lo cual sugiere que el nimodipino puede tener un potencial neuroprotector, principalmente contra la isquemia transitoria y la hipoxia. Los sitios de unión para el nimodipino se encuentran en neuronas y en células vasculares, y su acción puede influir sobre la conducción neural y el flujo sanguíneo cerebral.<sup>1,2</sup>

A diferencia de otros bloqueadores de canales de calcio, el nimodipino ejerce sus efectos a dosis bajas, principalmente sobre las pequeñas arteriolas que determinan el flujo sanguíneo regional.<sup>2,8</sup>

Existen diversos estudios que demuestran esta acción del nimodipino sobre el sistema nervioso periférico. Van Der Zee,<sup>9</sup> en 1987, observó que el nimodipino favorece la recuperación funcional posterior al daño a nervios periféricos en la rata. En un estudio más reciente, Mattsson y Björck,<sup>6</sup> en 2005, observaron que el nimodipino mejoró la recuperación funcional en un injerto de nervio sural utilizado para reparar una lesión de nervio laríngeo recurrente en un paciente.

La revascularización del injerto es un punto clave en el éxito funcional, puesto que se asume que un injerto convencional es isquémico dada la hipoperfusión en el periodo postoperatorio, lo que va en detrimento de su función.<sup>11</sup>

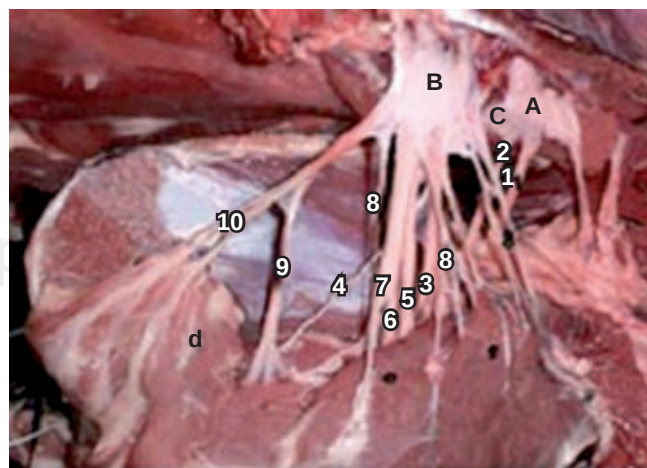
Por otro lado, se ha estudiado el efecto que tiene la reparación de los defectos nerviosos con injertos de nervio motor y con injertos provenientes de nervios

sensitivos, siendo estos últimos los más utilizados en la práctica clínica. El estudio de Brenner y col.<sup>12</sup> muestra que el reparar la discontinuidad nerviosa con nervios de origen motor otorga mejores resultados clínicos e histológicos que cuando la reparación se efectúa con un nervio sensitivo, ya que después de una lesión inicial, los axones motores se regeneran y se unen preferentemente a fibras motoras, fenómeno llamado reinervación motora preferencial, siendo menos evidente para los injertos sensitivos. Sin embargo, la morbilidad secundaria a la toma de un injerto motor (e. g. déficit motor en el sitio donador) ha limitado su aplicación en la práctica clínica, por lo que no hay suficientes estudios que comparen los resultados entre estos dos tipos de injertos.<sup>12</sup>

El objetivo de este estudio incluyó evaluar el efecto del nimodipino sobre la integración de injertos nerviosos motores y sensitivos, evaluar histológicamente la integración de los injertos, evaluar la función motora de los grupos en estudio y evaluar la revascularización de los injertos nerviosos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Treinta ratas Wistar de 300 g se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos: Grupo A (control) (n = 10), en el cual se seccionó el nervio del músculo pectoral menor (*Figura 1*) y se reparó de forma directa (anastomosis término - terminal); Grupo B (injerto sensitivo) (n = 10), en el cual se seccionó el nervio del músculo pectoral menor y se reparó con un fragmento de nervio sensitivo (safeno), y Grupo C (injerto motor) (n = 10), en el cual se seccionó el nervio del músculo



**Figura 1.** Aspecto macroscópico del plexo braquial. A: tronco craneal; B: tronco caudal; C: Rama de unión del tronco craneal al tronco caudal; 1-9: nervios del plexo braquial; 10: nervio para el músculo pectoral menor.

pectoral menor y se reparó con un segmento de nervio motor (femoral).

Se formaron dos subgrupos ( $n = 5$ ) de cada grupo, que recibieron oralmente 20 mg/kg de nimodipino suspendido en aceite de maíz, o aceite de maíz (vehículo), diariamente durante un mes.

### Procedimientos quirúrgicos

- Sección del nervio del músculo pectoral menor realización de una anastomosis término - terminal. (Grupo control).
- Sección del nervio del músculo temporal e interposición de un injerto nervioso motor.
- Sección del nervio del músculo temporal e interposición de un injerto nervioso sensitivo.

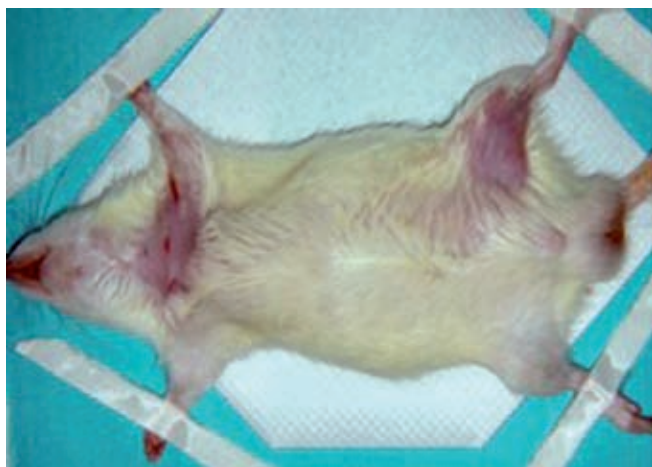
Todos los procedimientos quirúrgicos se realizaron bajo anestesia general mediante la inyección intra-

peritoneal (IP) de ketamina a dosis de 75 mg/kg, en combinación con xylazina. La cara interna de uno de los brazos y región pectoral de cada animal se afeitó y preparó con solución antiséptica (*Figura 2*).

Para la realización de los tres procedimientos quirúrgicos, se accedió la cara interna de uno de los brazos de la rata mediante una incisión en forma oblicua desde la fosa cubital hasta la escotadura esternal (*Figura 3*).

Posteriormente se realizó una disección de los músculos pectorales y sección de los mismos para descubrir el plexo braquial; después se identificó la rama para el músculo pectoral menor y su trifurcación característica, se disecó de la arteria subclavia y se realizó una sección con ayuda de tijeras de microcirugía. Todo esto se llevó a cabo bajo visión directa amplificada con microscopio quirúrgico (*Figura 4*).

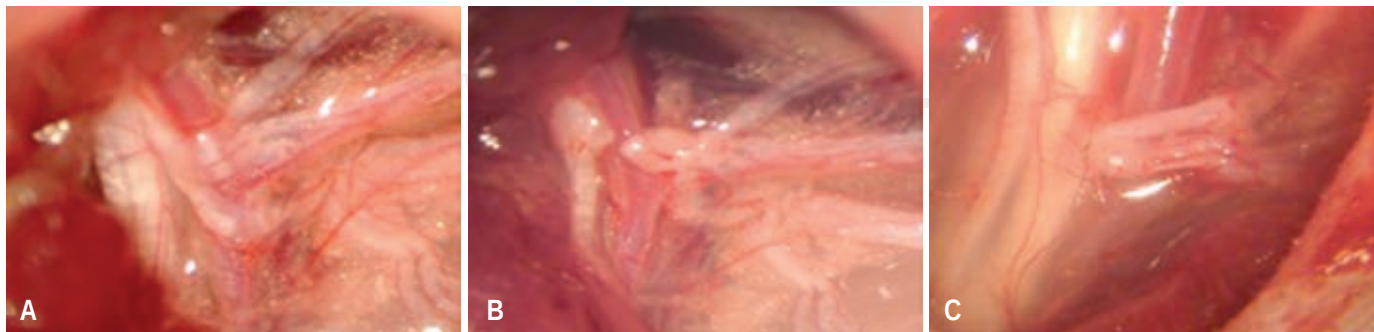
Una vez hecha la sección, en el grupo control se realizó una anastomosis directa entre los segmentos distal y proximal (anastomosis término - terminal).



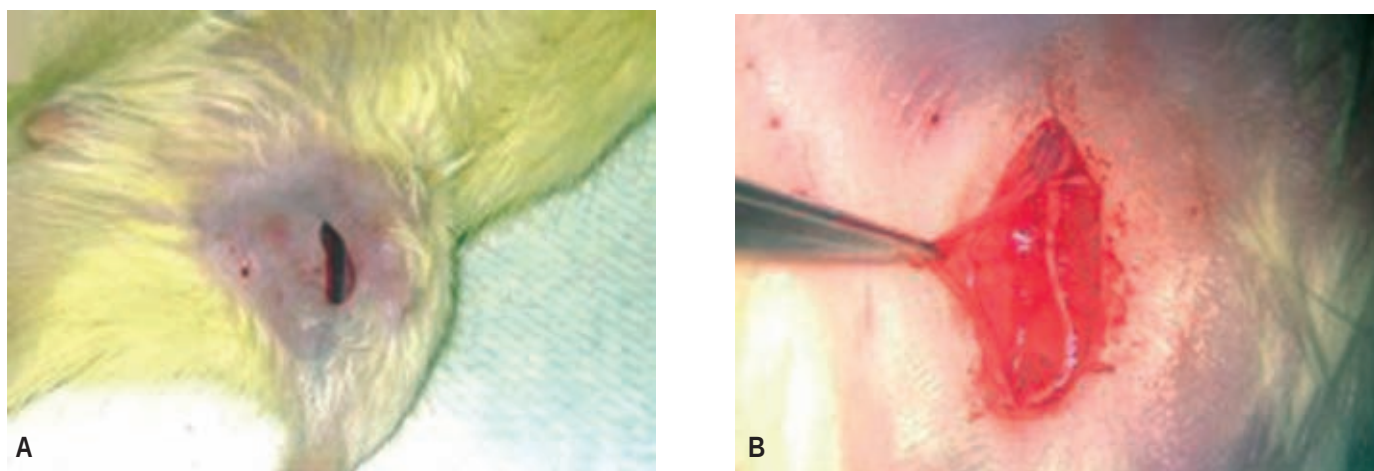
**Figura 2.** Preparación quirúrgica para la toma de un injerto del nervio femoral y su implantación en el plexo braquial.



**Figura 3.** Zona de la incisión requerida para el acceso del plexo braquial en la rata.



**Figura 4.** Tiempos quirúrgicos de la implantación de un injerto nervioso en el plexo braquial. A: aspecto normal del nervio pectoral menor íntegro con su trifurcación sobre la arteria subclavia; B: nervio pectoral menor seccionado; C: nervio pectoral menor con injerto implantado.



**Figura 5.** Obtención de un fragmento de nervio femoral para su utilización como injerto. A: incisión en la región femoral; B: aspecto macroscópico del nervio y la arteria femorales.



**Figura 6.** Imagen de la prueba para evaluación de recuperación motora (Kunkel – Bagden) donde se suspende a la rata en un cordel de sus extremidades superiores. (Kunkel – Bagden, Dai, Gregman, 1993).

En el Grupo B se realizó una interposición entre los dos segmentos de la sección, de un fragmento tomado del nervio donador motor (femoral) o de un fragmento del nervio donador sensitivo (safeno) en el Grupo C y se suturó con nylon 10-0 u 11-0.

La toma de los injertos motores y sensitivos se realizó a través de una incisión oblicua en la cara interna del muslo de la rata en el mismo tiempo quirúrgico, identificándose en este caso la rama motora del nervio femoral y una rama sensitiva superficial, las cuales se resecaron y dividieron en fragmentos para utilizarse como injerto y fueron mantenidos en solución fisiológica hasta su utilización en el mismo tiempo quirúrgico (Figura 5).

### Preparación de la suspensión de nimodipino (20 mg/kg)

Se homogeneizaron 20 mg de nimodipino en un mililitro de aceite de maíz para tener una suspensión del fármaco de 20 mg/kg (mL/kg). Cada rata de 300 g recibió 0.3 mL de la suspensión. La dosis de nimodipino administrada fue de 20 mg/kg/día, la cual se calculó en base a estudios previos en animales y en humanos.<sup>4,8,10</sup>

### Evaluación de la recuperación motora

Durante el mes de seguimiento, se realizó la prueba de prensión y ascensión de los animales a un cordel,<sup>13</sup> para evaluar la actividad motora de las extremidades superiores en dos ocasiones: una a las 2 semanas (5 determinaciones) y otra a las 4 semanas (5 determinaciones). La respuesta normal a esta prueba es la prensión firme de la rata e incluso su ascensión y recorrido sobre el cordel (Figura 6).

### Análisis histológico

Analizamos los tejidos perfundidos, procesados para análisis histológico y teñidos con las técnicas hematoxilina-eosina (HE), Klüver-Barrera (KB), tricrómico de Masson (TM) y azul de toluidina (AT) de la zona del implante, en los cuales evaluamos cualitativamente la estructura del tejido (disposición de las fibras nerviosas, captación de color, continuidad), los vasos sanguíneos, el infiltrado inflamatorio, el depósito y organización de colágena y la conservación del tejido nervioso (mielina). En forma paralela analizamos los tejidos perfundidos de ratas no intervenidas (n =

10) para tener el parámetro de normalidad que nos permitió detectar las diferencias en comparación con nuestros animales experimentales.

### Análisis estadístico

Las comparaciones de los resultados obtenidos entre los diferentes grupos fueron hechas con la prueba paramétrica para variables intervalares del programa SPSS versión 15.0.

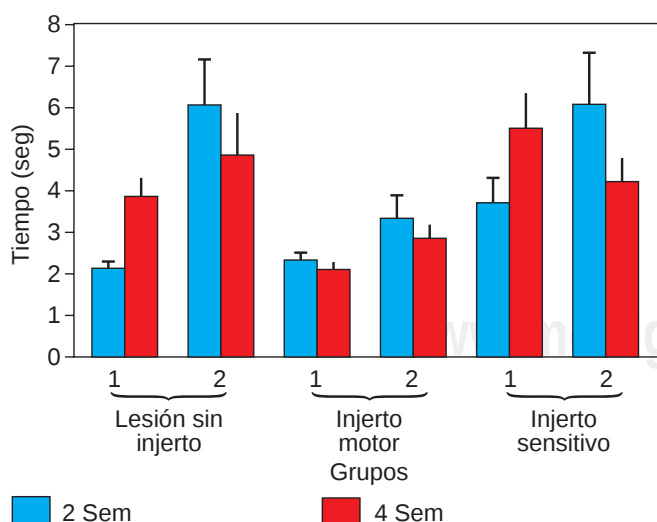
## RESULTADOS

### Evaluación de la recuperación motora

La función motora de las ratas con lesión o con implantación de injerto fue similar. Del mismo modo, el tiempo de prensión en los animales de los diferentes grupos no varió con la administración de nimodipino (Figura 7).

### Análisis histológico

El aspecto microscópico del nervio normal evidenció una continuidad de fibras onduladas que se tiñeron de color rosa uniforme en fascículos. Los núcleos basófilos de las células resaltaron dentro de los fascículos.

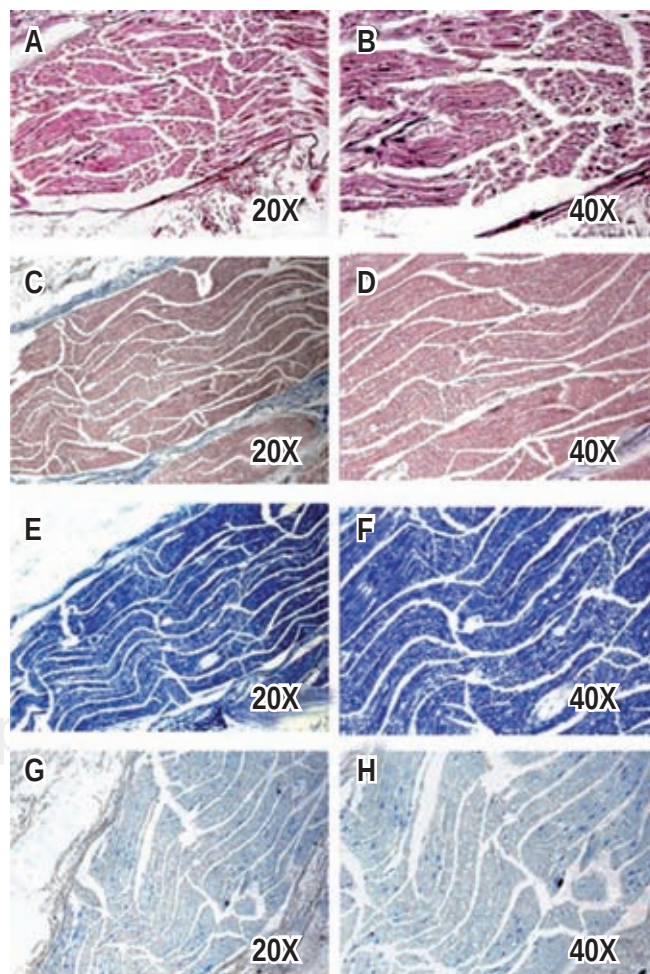


**Figura 7.** Evaluación de la actividad motora en ratas injertadas (gráfica). Evaluación de la actividad motora en ratas con lesión sin injerto (control) y con lesión e injerto motor o sensitivo que recibieron nimodipino (1) o vehículo (2).

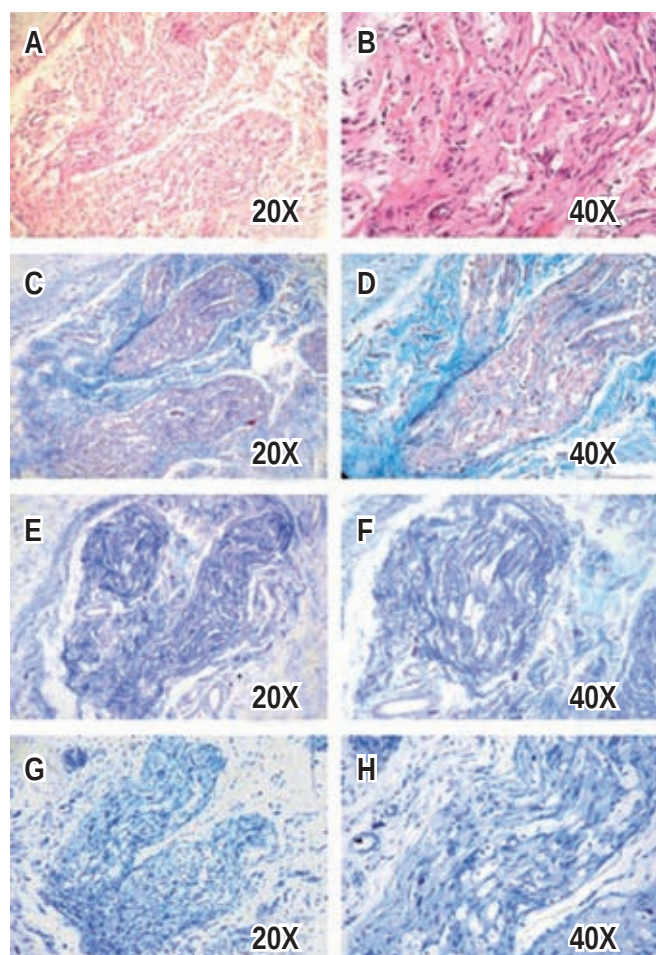
No se observaron infiltrados de células inflamatorias en la periferia del nervio. El perineuro se coloreó de rosa intenso. La tinción con HE evidenció también colágena eosinofílica poco abundante, organizada en la periferia. Las paredes de los vasos sanguíneos estuvieron formadas por estratos de células (de 2 a 3). La tinción con TM permitió diferenciar el tejido nervioso que se tiñó de rosa y la colágena circundante que se tiñó de azul. La tinción de KB específica para mielina, permitió diferenciar el tejido nervioso que se coloreó de azul intenso por la afinidad del colorante a la mielina y la colágena teñida de azul claro. La tinción de AT permitió definir con precisión los trayectos de los nervios y los núcleos celulares (Figura 8).

Grupo con lesión sin injerto (control) (Figuras 9 y 10)

a. Subgrupo administrado sólo con vehículo (aceite de maíz).

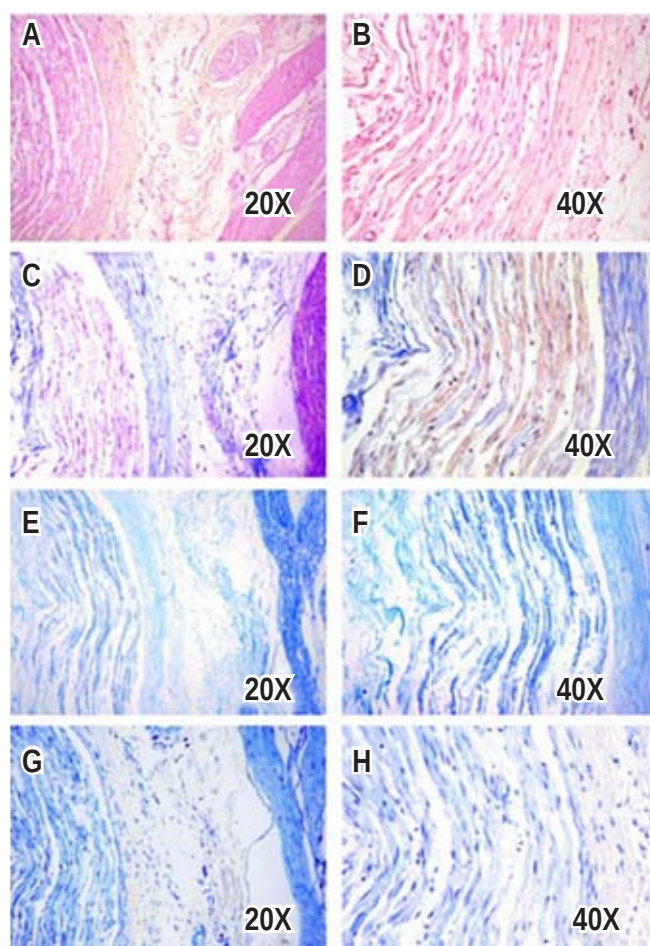


**Figura 8.** Aspecto microscópico de nervio normal íntegro. A y B: HE; C y D: Tricrómico de Masson; E y F: Klüver – Barrera; G y H: Azul de Toluidina.



**Figura 9.** Aspecto microscópico del nervio pectoral menor, seccionado y reparado por anastomosis término-terminal de una rata administrada sólo con vehículo. A y B: HE; C y D: Tricrómico de Masson; E y F: Klüver-Barrera; G y H: Azul de toluidina.

El análisis de las laminillas mostró una buena preservación de la arquitectura nerviosa; en la tinción de HE se observó la presencia de un infiltrado inflamatorio moderado, tanto en la periferia del nervio como en el interior del mismo. En la tinción de TM fue evidente la diferencia entre los extremos distal y proximal a la lesión del nervio, con una menor intensidad en la coloración de la mielina en el extremo distal; se observaron además fibras de colágena y precolágena en forma desorganizada alrededor del nervio y dentro del mismo en moderada cantidad. Los cambios en intensidad y cantidad la mielina se corroboraron con KB, observándose una cantidad menor en el extremo distal, aunque la colágena en este caso se tiñó de azul claro. En AT tiñó tanto tejido nervioso como mielina, siendo únicamente más evidente los núcleos celulares y el infiltrado inflamatorio.



**Figura 10.** Aspecto microscópico de nervio pectoral menor, seccionado y reparado por anastomosis término-terminal de una rata medicada con nimodipino. A y B: HE; C y D: Tricrómico de Masson; E y F: Klüver-Barrera; G y H: Azul de toluidina.

#### b. Grupo con nimodipino.

En este grupo también se conservó la arquitectura nerviosa, se observó también en la tinción HE infiltrado inflamatorio en la periferia y el interior del nervio pero en menor grado que en el grupo sin nimodipino. En la tinción de TM, la mielina se observó mejor conservada en cuanto a su arquitectura en los cortes longitudinales, pero persistió la diferencia en la tonalidad y cantidad de mielina, la cantidad de colágena y precolágena fue menor en la periferia y sobre todo en el interior del nervio y se encontró mejor organizada. En KB se identificó mielina en mayor proporción que en grupo sin nimodipino. En AT se observaron adecuadamente los axones y los núcleos de las células de Schwann.

Grupo con injerto nervioso motor (*Figuras 11 y 12*)

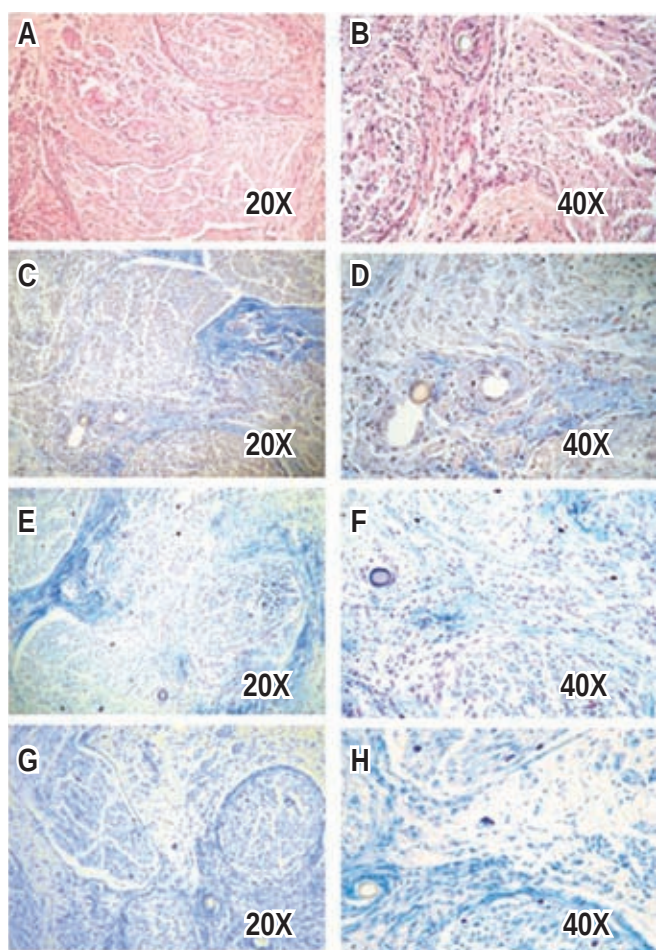
## a. Grupo administrado sólo con vehículo.

En forma similar al grupo previo, se conservó la arquitectura nerviosa, pero el infiltrado inflamatorio observado en HE fue de mayor intensidad; se observó reacción inflamatoria a cuerpo extraño a la sutura, con presencia de células epitelioides alrededor de la misma. En TM se observó gran cantidad de colágena y precolágena mayormente desorganizada en la periferia del injerto, moderada dentro del mismo y mielina en menor cantidad que en el nervio normal; en KB se observó escasa mielina dentro del injerto motor y la colágena intensamente teñida en su periferia. En AT se observó buena preservación de la arquitectura

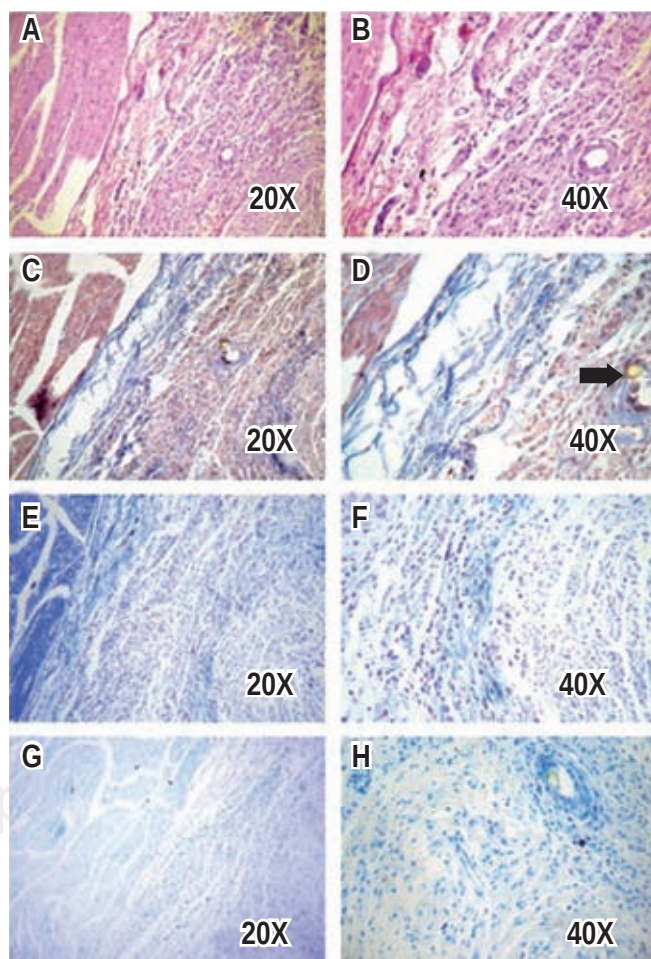
dentro del injerto, con tinción intensa de los núcleos celulares.

## b. Grupo con nimodipino

Hubo mejor conservación de la arquitectura nerviosa; el infiltrado inflamatorio fue menos abundante que en los animales tratados sólo con vehículo y también hubo reacción inflamatoria a cuerpo extraño, con presencia de células epitelioides, pero de menor intensidad. En TM la mielina se tiñó con una intensidad similar a la del nervio normal, la colágena fue escasa dentro del nervio y se observó bien organizada en la periferia. En KB la mielina dentro del injerto se tiñó en moderada cantidad, más que en el grupo sin nimodipino, en AT se observó la estructura del axón



**Figura 11.** Aspecto microscópico de nervio pectoral menor, seccionado y reparado por interposición de un injerto de nervio motor de una rata medicada únicamente con vehículo. A y B: HE; C y D: Tricrómico de Masson; E y F: Klüver-Barrera; G y H: Azul de toluidina. La flecha indica el sitio de la sutura (Nylon 11-0).



**Figura 12.** Aspecto microscópico de nervio pectoral menor, seccionado y reparado por interposición de un injerto de nervio motor de una rata medicada con nimodipino. A y B: HE; C y D: Tricrómico de Masson; E y F: Klüver-Barrera; G y H: Azul de toluidina. La flecha indica el sitio de la sutura (Nylon 11-0).

conservada con buena diferenciación de los núcleos celulares.

Grupo con injerto nervioso sensitivo (*Figuras 13 y 14*)

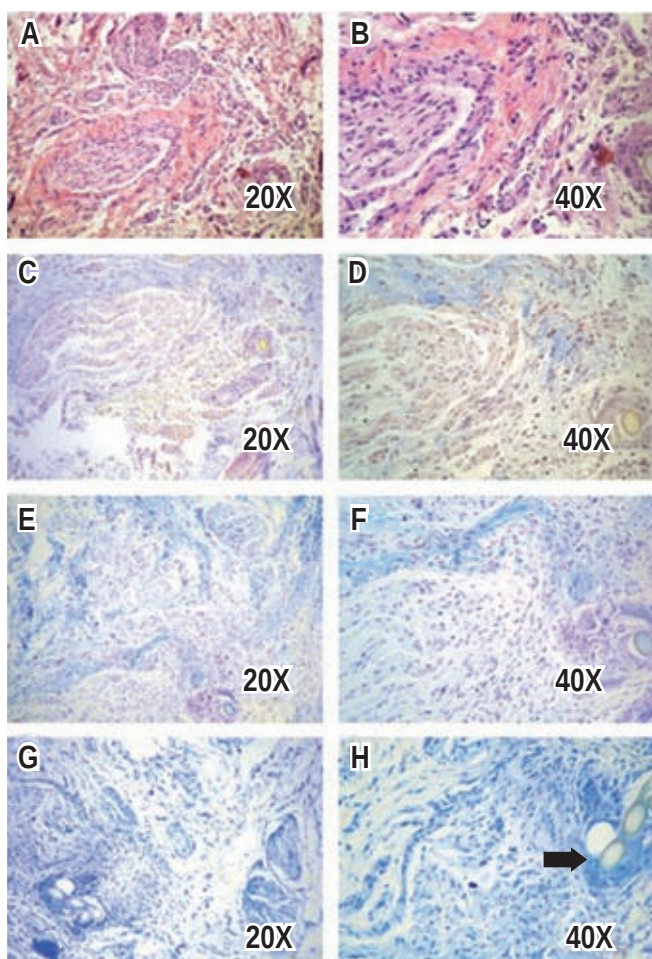
#### a. Grupo solo con vehículo

Los cortes histológicos de este grupo mostraron en HE un infiltrado inflamatorio muy intenso, con modificaciones en las paredes de los vasos arteriales, sugierentes de un proceso de arteritis; estaba presente una gran reacción a cuerpo extraño y distorsión de la arquitectura nerviosa en forma importante. En TM se limitó mejor la zona del injerto, con presencia de infiltrado dentro del mismo, mielina disminuida y colágena y precolágena abundante y desorganizada. En KB

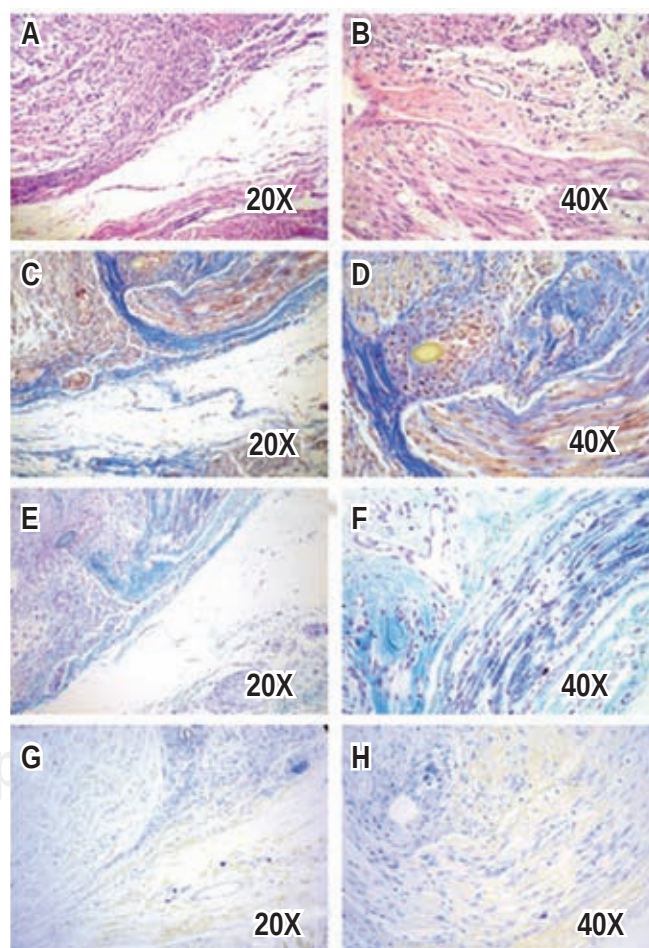
se observó alternancia de zonas con mielina teñida en forma moderada con zonas de pérdida importante de la arquitectura del injerto. En AT se observó tinción de las estructuras axonales en forma moderada dentro del injerto, resaltando el infiltrado inflamatorio y una gran cantidad de basófilos.

#### b. Grupo con nimodipino

Este grupo mostró una gran diferencia en relación al grupo que no recibió nimodipino. Hubo mejor preservación de la arquitectura nerviosa, el infiltrado inflamatorio fue menos abundante y la integración del injerto fue mejor. En la tinción de TM se apreció mejor la integridad del injerto, resaltando la intensidad de la mielina y los depósitos de colágena fueron menos



**Figura 13.** Aspecto microscópico de nervio pectoral menor, seccionado y reparado por interposición de un injerto de nervio sensitivo de una rata medicada sólo con vehículo. A y B: HE; C y D: Tricrómico de Masson; E y F: Klüver-Barrera; G y H: Azul de toluidina. La flecha indica el sitio de la sutura (Nylon 11-0).



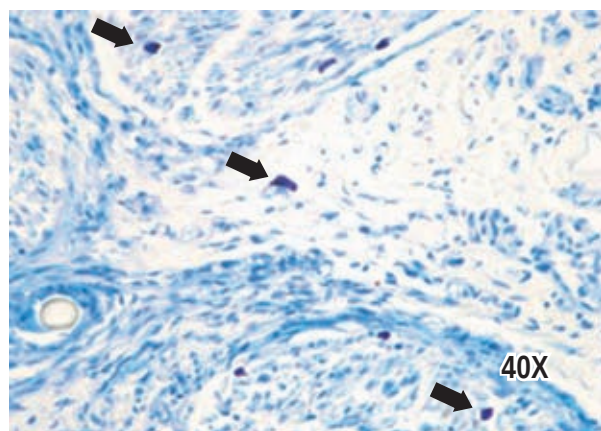
**Figura 14.** Aspecto microscópico de nervio pectoral menor, seccionado y reparado por interposición de un injerto de nervio sensitivo de una rata medicada con nimodipino. A y B: HE; C y D: Tricrómico de Masson; E y F: Klüver-Barrera; G y H: Azul de toluidina.

abundantes y más organizados. En KB resaltó nuevamente la presencia de la mielina en la zona del injerto a diferencia del grupo previo y el infiltrado inflamatorio basófilo dentro del injerto. En AT nuevamente se observaron las estructuras neurales y el infiltrado inflamatorio.

Comparación entre grupos tratados con vehículo y nimodipino (*Figuras 15 y 16*)

Independientemente del tipo de reparación quirúrgica, existieron diferencias notables en el aspecto microscópico entre ambos grupos de tratamiento: se observó un infiltrado inflamatorio más intenso en el grupo tratado únicamente con vehículo, y entre éstos el grupo de injerto sensitivo fue el que mostró un infiltrado más importante. Fue relevante que en ambos grupos se encontrara una cantidad significativa de basófilos, posiblemente relacionados a la reacción contra el material de sutura (*Figura 15*).

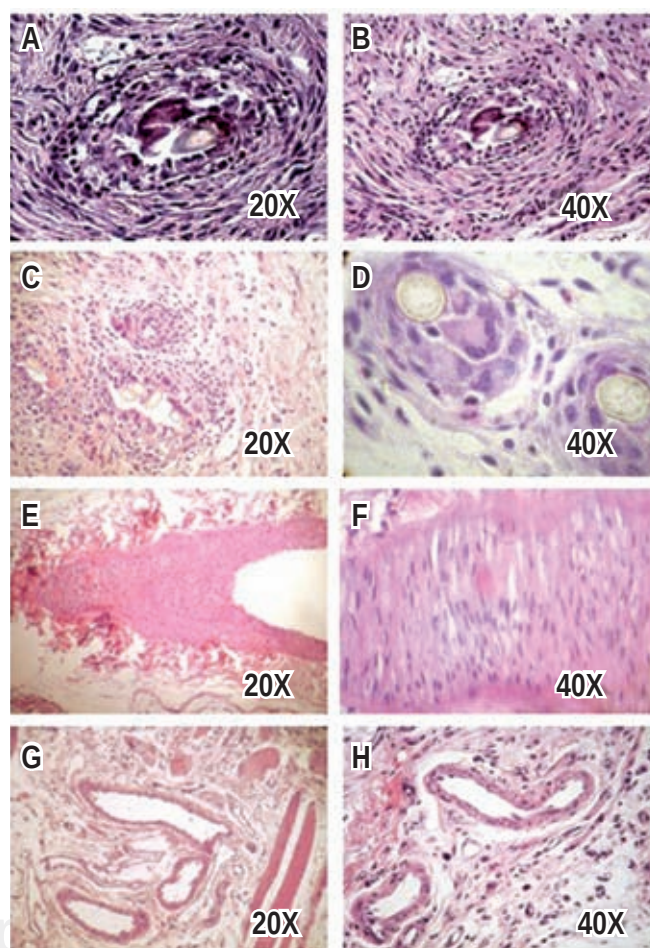
En ambos grupos se observó una reacción tipo cuerpo extraño contra el material de sutura. En el grupo tratado sólo con vehículo, la reacción a cuerpo extraño pareció ser más severa, con células epitelioides de gran tamaño y pérdida de la arquitectura tisular más evidente. Se observó una gran cantidad de colágena y precolágena en ambos grupos, asociada al injerto y al sitio de la reparación, pero de aspecto más organizado en el grupo de nimodipino, donde también se observó colágena en menor cantidad dentro del injerto. Hubo una diferencia notable entre los subgrupos con injerto sensitivo (con o sin nimodipino) (*Figuras 13 E y F, Figuras 14 E y F*). La cantidad de mielina observada en TM y KB fue mayor en el grupo de nimodipino



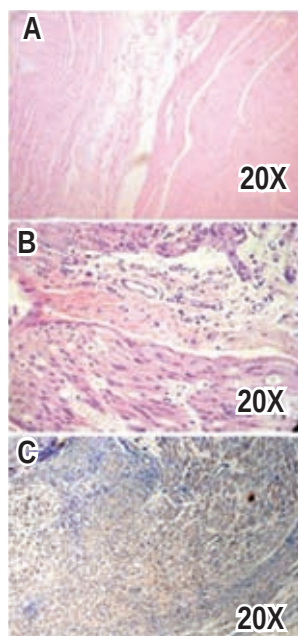
**Figura 15.** Aspecto microscópico del infiltrado de basófilos que destacan por su profunda coloración violácea. Imagen en AT. Las flechas indican la posición de algunos de los basófilos.

no en forma uniforme, mientras que en el grupo sin nimodipino fueron el injerto motor y la anastomosis término-terminal los que mostraron cualitativamente mayor cantidad. Los cambios en las paredes arteriales fueron muy evidentes, caracterizándose por engrosamiento intenso de las paredes (las cuales mostraron capas numerosas de células, absolutamente anormales) (*Figura 16*).

En todos los grupos se observó proliferación de la microcirculación, más evidente en los grupos tratados con nimodipino. La *figura 17* presenta un resumen de los resultados más relevantes.



**Figura 16.** Aspecto microscópico de la reacción a cuerpo extraño al material de sutura, y en rata tratada sólo con vehículo y en rata tratada con nimodipino. Aspecto microscópico de los cambios en la pared arterial en rata tratada sólo con vehículo y en rata tratada con nimodipino. A y B: HE, Aspecto microscópico de la reacción a cuerpo extraño al material de sutura en rata tratada sólo con vehículo; C y D: HE, Aspecto microscópico de la reacción a cuerpo extraño al material de sutura en rata tratada con nimodipino; E y F: HE, aspecto microscópico de los cambios en la pared arterial en rata tratada sólo con vehículo; G y H: HE, Aspecto microscópico de los cambios en la pared arterial en rata tratada con nimodipino.



**Figura 17.** Comparación entre el aspecto microscópico de los diferentes grados de infiltrado inflamatorio. A: Infiltrado leve (+) HE; B: Infiltrado moderado (++) HE, y C: Infiltrado y depósito de colágena severo (+++) TM.

## DISCUSIÓN

Son muchos los factores que influyen negativamente en la integración de los injertos nerviosos, entre los que se encuentran la fuente del injerto (motor o sensitivo), vascularidad, grosor y la longitud del injerto. De éstos, la falta de vascularización inicial en los injertos es el más importante, ya que la isquemia inicial genera toxicidad por calcio que se traduce en una mala integración y pronóstico pobre.

La evaluación de la actividad motora con la prueba de prensión y ascensión,<sup>13</sup> no demostró diferencias funcionales entre los diversos grupos. En contraste, los hallazgos histológicos evidenciaron diferencias importantes en la integración del injerto en los animales tratados con nimodipino. Estos resultados muestran contundentemente la utilidad de este fármaco para preservar la arquitectura de los vasos, así como su funcionalidad al favorecer un aporte sanguíneo adecuado y la llegada de moléculas y células efectoras al injerto. La falta de evidencia en el mejoramiento de la actividad nerviosa en este trabajo se puede explicar debido a que: 1) el número de animales analizados fue pequeño y los resultados experimentales en ratas son muy heterogéneos por variabilidad interindividual, así que será necesario estudiar una muestra más grande; 2) no existen estudios previos que indiquen el tiempo que debe transcurrir después de la implantación de un injerto para realizar pruebas funcionales, por lo que este trabajo indica la necesidad de realizar un estudio sobre cinética de integración del injerto

en nuestro modelo, y el uso de una prueba funcional, resulta a veces insuficiente para establecer conclusiones contundentes, por lo que será necesario reforzar nuestros resultados en este trabajo con otras pruebas de funcionalidad.

La integración del injerto fue diferente entre los grupos; se observó que la reparación directa mediante anastomosis término-terminal y la reparación con injerto motor lograron los mejores resultados, principalmente a nivel microscópico, conservándose la arquitectura nerviosa, menor cantidad de infiltrado inflamatorio y menor cantidad de colágena producida, así como conservación de la estructura vascular, que sin duda ejerce una importante repercusión funcional. Esto confirma los resultados obtenidos por Brenner y col.<sup>12</sup> quien observó una reinervación preferencial en nervios motores implantados con injertos motores, lo que explica la mejor integración en este tipo de injertos. Por el contrario, los injertos de tipo sensitivo, principalmente los grupos sin nimodipino, se caracterizaron por la presencia de infiltrado inflamatorio intenso, una importante reacción a cuerpo extraño y pérdida de la arquitectura nerviosa evidenciada por menor cantidad de mielina que puso de manifiesto una mala integración del injerto. Además plantea la hipótesis de la existencia de un rechazo de injerto cuando se utiliza para el implante un tipo de nervio donador distinto al del tipo del nervio lesionado.

Otro hallazgo prominente fue la proliferación de la microcirculación a nivel del sitio del injerto, este hecho fue más evidente en las ratas tratadas con nimodipino. Estas observaciones están en relación con el efecto predominante del nimodipino sobre arteriolas, promoviendo aumento del flujo sanguíneo local.<sup>2,8</sup> Otra acción principal del nimodipino es su efecto bloqueador de los canales de calcio, lo que en situaciones de daño isquémico y traumático disminuye la entrada intracelular de calcio, toxicidad y muerte celular, por lo que se considera al nimodipino como un protector neuronal; además se ha observado que este agente puede favorecer la regeneración neuronal.<sup>1-10</sup>

El grupo que mostró con mayor claridad diferencias contundentes del uso de nimodipino fue el de los injertos con nervio sensitivo, pero todos los grupos administrados con este agente mostraron mejor integración del injerto que los que recibieron vehículo.

## CONCLUSIONES

La anastomosis término-terminal, la interposición de injerto motor y la interposición de injerto sensitivo son útiles para promover la regeneración nerviosa. No

obstante, el implante de un nervio motor lesionado con un injerto de nervio motor es mejor.

El uso del nimodipino favorece la integración de los injertos nerviosos en ratas en las que se implanta injertos motores o sensitivos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Angelov DN, Neiss WF, Streppel M, Andermahr J, Mader K, Stennert E. Nimodipine accelerates axonal sprouting alter surgical repair of rat facial nerve. *J Neuroscience* 1996; 16(3): 1041-1048.
2. Arakawa Y, Nishijima Ch, Shimizu N. Survival promoting activity of nimodipine and nifedipine in rat motoneurons: implications of an intrinsic calcium toxicity in motoneurons. *J Neurochemistry* 2002; 83: 150-156.
3. Attsson PM, Lidskogius AA, Ikael M. Nimodipine induced improved survival rate of facial motor neurons following intracranial transection of the facial nerve in the adult rat. *J Neurosurgery* 1999; 90: 760-765.
4. Biessels GJ, Ter Laak MP, Kamal A. Effects of the Ca<sup>2+</sup> antagonist nimodipino on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res* 2005; 1035 (1): 86-93.
5. Lopez-Arrieta Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. [Systematic Review] *Cochrane Database System Rev* 2006; 3.
6. Mattsson P, Björck G, Remahl S, Bäckdahl M, Hamberger B, Hydman J, Svensson M. Nimodipino and microsurgery induced recovery of the vocal cord after recurrent laryngeal nerve resection. *Laryngoscope* 2005; 115: 1863-1865.
7. Pane CC, Vales LO, Hinojosa R, Esteinou Madrid C, Cruz JE, Mañé A, Martínez Morán L et al. New approaches to the management of peripheral vertigo: Efficacy and safety of two calcium antagonist in a 12 weeks, multinational, double blind study. *Otol Neurol* 2002; 23(3): 357-363.
8. Sabbatini M, Tomassoni D, Di Tullio MA. Neuroprotective effect of treatment with calcium antagonists on hypertensive retina. *Clin Exp hypertension* 2002; 24(7 & 8): 727-740.
9. Van der Zee CEEM, Schuurman T, Traber J, Gispén WH. Oral administration of nimodipine accelerates functional recovering following peripheral nerve damage in the rat. *Neuroscience Letters* 1987; 83: 143-148.
10. Voitenko N, Kruglikov I, Shutov L. *Relief of diabetes – induced changes in nociceptive system of nimodipino treated rats*. Abstract book: 62<sup>nd</sup> scientific sessions; Friday, June 14 Tuesday, June 18; the Moscone center; San Francisco, California. 2002; 51(Suppl 2): P A195.
11. Best TJ, Mackinnon SE, Midha R, Hunter D, Evans PJ. Revascularization of peripheral nerve autografts and allografts. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104(1): 152-160.
12. Brenner MJ, Hess JR, Myckatyn TM. Repair of motor nerve gaps with sensory nerve inhibits regeneration in rats. *Laryngoscope* 116: 1685-1692, 2006
13. Kunkel – Bagden E, Dai HN, Bregman BS. Methods to assess the development and recovery of locomotor function after spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 1993; 119; 153-164.

*Dirección para correspondencia:*

Dr. Alexander Cárdenas-Mejía  
Peña Pobre Núm. 28-801, Toriello Guerra,  
Tlalpan 14050 México, D. F.  
Teléfono: 56654907  
E-mail: alexcardenas@hotmail.com