

Trabajo Fin de Grado
Grado en Odontología

**Tratamiento de lesiones del nervio dentario inferior:
revisión sistemática y propuesta de un modelo
microquirúrgico con xenoinjerto y láser de bajo nivel en
conejos**

Autor:

Anas Ahmed Mohamed

Director/a:

Alberto Anta escuredo

Índice

1. Introducción	1
1.1. Anatomía e histología del sistema nervioso.....	2
1.2. Anatomía e histología del nervio dentario inferior	3
1.3. Antecedentes históricos de la reparación nerviosa.....	4
1.4. Clasificación de las lesiones nerviosas	5
1.5. Etiología de la lesión del nervio dentario inferior	6
1.6. Incidencia de la lesión del nervio dentario inferior	8
1.7. Fisiopatología de la degeneración nerviosa	9
1.8. Fisiología de la regeneración nerviosa.....	10
1.9. Tratamiento de la lesión del nervio periférico	11
2. Objetivos	11
3. Material y métodos	12
3.1. Modelo experimental	12
4. Resultados	13
4.1. Modelo experimental	26
4.2. Protocolo de investigación (ver Anexo I).	29
5. Discusión	29
5.1. Modelo experimental	37
6. Conclusiones	40
7. Bibliografía	41
Anexo I.....	50
Anexo II.....	59

Resumen

Propósito. Durante procedimientos rutinarios en la odontología se puede incurrir en lesiones iatrogénicas del nervio dentario inferior y causar importantes morbilidades en la vida diaria de los pacientes. El objetivo principal de este trabajo es determinar las posibles opciones terapéuticas por medio de una revisión de la literatura, seleccionar un modelo experimental animal para la evaluación de la terapia microquirúrgica de las lesiones del nervio dentario inferior y establecer el diseño metodológico para el desarrollo del modelo microquirúrgico experimental animal.

Material y métodos. Se buscaron las principales opciones terapéuticas y el mejor modelo experimental animal en base a una búsqueda electrónica en PubMed-MEDLINE. Para la búsqueda del mejor modelo animal se estableció un rango de años desde el 2000 hasta la actualidad. No se excluyeron artículos por idioma en ambos casos. Así mismo, se elaboró el protocolo para el desarrollo de una investigación animal futura referente al tratamiento de lesiones del nervio dentario inferior por medio de un xenoinjerto humano descelularizado de nervio periférico (Avance®) y laser de baja potencia de GaAlAs (Galio, Aluminio, Arsénico).

Resultados. La primera revisión concluyó con 30 estudios y la segunda con 6. Tras la evaluación de los mismos se estableció que la mejor opción terapéutica es la terapia microquirúrgica y la terapia láser de bajo nivel puede ser un método coadyuvante favorable. En base a esto, se estableció la propuesta de investigación animal.

Conclusiones. La recuperación funcional de las lesiones depende de varios factores y cuando no ocurre la curación espontánea, la microcirugía es la terapia que mejores resultados ofrece. Referente a la investigación animal, el conejo puede ser un buen modelo animal para el estudio en nervios de cabeza y cuello. De este modo, la elaboración de un proyecto animal en conejos relativo a la reparación de nervios dentarios inferiores por medio de xenoinjertos y terapia láser de bajo nivel puede proporcionar información favorable que pueda extrapolarse a humanos y así facilitar la recuperación neurosensorial.

1. Introducción

Al igual que otros nervios periféricos, el nervio dentario inferior (NDI) no está exento de sufrir daños. Existen diversos factores, técnicas o procedimientos que pueden alterar el normal funcionamiento del nervio.

Habitualmente son los procedimientos quirúrgicos los que causan estos defectos neurosensoriales. Sin embargo, el bloqueo nervioso mediante anestesia local o los tratamientos de conductos en endodoncia también pueden afectar a la función nerviosa ya sea por acción química o térmica de los componentes o mediante acciones mecánicas durante el procedimiento de la técnica. Por ello, no hay que olvidar que durante el acto odontológico siempre estamos expuestos a causar una posible agresión al nervio.

Por lo general, cuando la lesión es menor el defecto neurosensorial producido cura espontáneamente a lo largo del tiempo, pero hay veces que el daño es permanente. El nervio dentario inferior es puramente sensitivo y su afectación puede provocar parestesias o anestesia de la región labiomandibular dando lugar a que el paciente experimente una calidad de vida reducida, molestias psicológicas o discapacidades sociales.

El retorno de la función neurosensorial depende de la regeneración de sus fibras y eliminación o remisión de las causas secundarias de la condición parestésica. Actualmente se han descrito diversos procedimientos regenerativos para restablecer la función nerviosa, siendo el tratamiento microquirúrgico el más utilizado. Por ello, no debe olvidarse en este sentido la importancia de la investigación animal para establecer el éxito de las nuevas técnicas y se puedan extrapolar al uso en humanos.

Todas estas cuestiones hacen que resulte relevante la revisión de qué tipo de tratamientos existentes son los más utilizados para la recuperación de los nervios periféricos, qué protocolo seguir en caso de afectación nerviosa y proponer nuevas alternativas en experimentación animal.

1.1. Anatomía e histología del sistema nervioso

Para clasificarlo, el sistema nervioso se puede dividir en: sistema nervioso central (SNC), que incluye el encéfalo y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico (SNP), constituido por nervios cráneo-espinales, que se bifurcan desde el encéfalo y la médula espinal¹.

El encéfalo se encarga de procesar toda la información cognitiva, mientras que la médula espinal realiza tareas reflejas como recoger la información del dolor o los actos reflejos, además de servir de conducto para las fibras que van y vienen del encéfalo. Por otra parte, el SNP está formado por fibras aferentes y eferentes que llevan la señal sensitiva a la médula y las acciones motoras a los músculos².

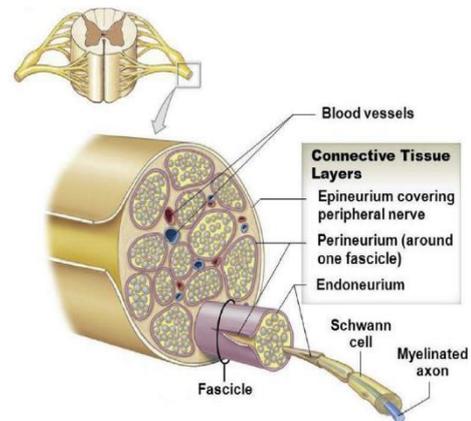


Figura 1. Anatomía de un nervio periférico. Las tres capas (de la más externa a la más interna) son epineuro, perineuro y endoneuro. Dentro del tubo de endoneuro, los axones están protegidos por las células de Schwann (14).

Tanto el SNC como el SNP están compuestos por neuronas, que es la unidad funcional del sistema nervioso, y por células de sostén (células gliales) que cumplen diferentes funciones, entre las que destacan: protección, aislamiento para una mejor transmisión del impulso nervioso o reparación ante una lesión, además de proporcionar aporte sanguíneo a las fibras nerviosas^{1,3}.

En el SNP está constituido por fascículos⁴, en que la mayoría de los nervios son mixtos, es decir, que están formados por fibras tanto sensitivas como motoras, y alguno de ellos también de naturaleza simpática^{2,4}. Estas están rodeadas por la glía periférica que comprende las Células de Schwann (CS). A su vez, estas células producen una capa de lípidos, denominada vaina de mielina, que es lo que confiere las funciones a las células gliales^{1,3}.

Cada nervio periférico, compuesto por un haz de fibras nerviosas y células de Schwann, se mantiene unido por un tejido conectivo. Este tejido está dividido en tres componentes distintos los cuales poseen funciones diferentes¹ (**Figura 1**).

El endoneuro es tejido conectivo laxo alrededor de cada fibra nerviosa

individual. Estos se agrupan en fascículos, que a su vez son envueltos de tejido conectivo especializado, denominado perineuro, que contribuye a la formación de una barrera hematoneural que se encarga de promover un ambiente de difusión metabólicamente activa confiriendo unas condiciones óptimas al axón para una adecuada capacidad conductora. Por último, el epineuro es la capa externa que rodea a los fascículos y le proporciona elasticidad al nervio^{1,2,3,4}.

1.2. Anatomía e histología del nervio dentario inferior

El nervio dentario inferior es puramente sensitivo y confiere sensibilidad, además de a todos los dientes mandibulares y al hueso, a la encía vestibular anterior y a las partes blandas de la región mentoniana. Surge de la región cigomática, 4-5mm del agujero oval y antes de entrar por el conducto mandibular se ramifica en una rama colateral que corresponde al nervio milohioideo, pudiendo anastomosarse más adelante^{5,6,7,8,9}.

El trayecto a través del conducto es variable con el sexo, edad, raza y/o tipo constitucional. También se han descrito diferencias en un mismo individuo entre las dos hemiarquias⁸. Estas variantes anatómicas del recorrido intraóseo del nervio se conocen desde 1928, donde Olivier describió que el nervio se divide

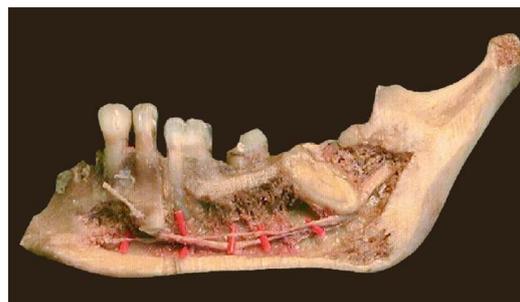


Figura 2. Mandíbula preparada para estudio anatómico. Vista vestibular (6).

en dos ramas en la que una se dirige hacia el exterior a través del agujero mentoniano (nervio mentoniano) y la otra queda en el interior dando lugar al nervio incisivo. Además, sostenía que durante el trayecto por el conducto inervaba cada diente con ramas que salían posteriores a las mismas^{5,6} (**Figura 2**).

Rodella y col. (2012) también informaron sobre tres tipos de variaciones sobre el recorrido del nervio dentro del conducto mandibular: 1) El nervio puede entrar en el agujero mandibular y recorrer el conducto como un solo tronco que da ramas para los

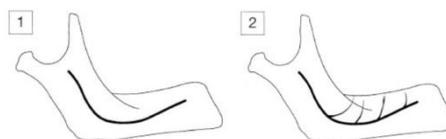


Figura 3. Clasificación del NDI en mandíbulas edéntulas. Orden de frecuencia de aparición según tipo y según hombre o mujer respectivamente. Tipo 1: 1,8% y 6%; Tipo 2: 59,6% y 52%; Tipo 3: 21,1% y 26%; Tipo 4: 17,5% y 16% (6).

dientes molares y premolares y en la región premolar y un nervio incisivo para los dientes premolares caninos e incisivos y el nervio mental, 2) el nervio puede dar un tronco mayor que se dirige hacia el conducto mandibular y emerge del agujero mental, mientras que el tronco menor (rama dental) inerva los dientes molares y premolares y luego se convierte en el nervio incisivo y 3) el nervio da tres ramas cerca del agujero mandibular para los dientes molares y premolares, para los dientes caninos e incisivos y para el agujero mental⁹.

Debemos diferenciar lo anteriormente dicho de las mandíbulas edéntulas (**Figura 3**), ya que la inervación sufre variaciones cuando se pierden los dientes (Nonaka et al., 2003; Wadu et al., 1997) y el nervio se organiza en plexos con diferentes disposiciones en vez de como un tronco nervioso único (Kieser et al., 2005)⁵.

Histológicamente, el nervio dentario inferior es un nervio polifascicular (más de 10 haces) aunque también podemos encontrarlo con una arquitectura oligofascicular (de 2 a 10 haces) o mono fascicular (un solo haz)⁸. Se necesitan más estudios clínicos e histológicos para comprender mejor la relevancia histológica⁶.

1.3 Antecedentes históricos de la reparación nerviosa

La reparación del tejido nervioso ha sido motivo de investigación desde hace siglos. A pesar de que los avances más significativos se han adquirido a lo largo de las últimas décadas, el estudio de la reparación de los nervios y el potencial de regeneración se remonta a tiempos antiguos, a saber, Galeno en el siglo II quién incluyó en sus escritos anotaciones sobre la reparación de los nervios². Fue el primero en establecer una clasificación para siete pares de nervios craneales¹⁰ e introdujo el concepto del sistema nervioso central al proponer que la médula espinal era una extensión del cerebro que transmitía sensaciones a las extremidades y las enviaba de vuelta al cerebro¹¹.

Las posibles estrategias para la regeneración nerviosa crecieron a partir de las observaciones históricas de Augusto Waller (1850)¹². Describió la degeneración de axones y mielina producida en el segmento distal de una fibra lesionada (degeneración Walleriana). En el mismo ámbito demostró el sobrecrecimiento de axones desde el extremo proximal del nervio afectado (regeneración Walleriana), hasta el cabo distal^{2,4,13}.

Las primeras técnicas quirúrgicas de reparación nerviosa fueron descritas en 1871 por Hueter que consiguió la unión de dos cabos nerviosos mediante la colocación de suturas en el epineuro. Esta técnica se considera la forma clásica de realizar una reparación nerviosa y tiene actualmente máximo vigor en la práctica clínica^{2,4,13}.

En 1987, Mackinnon et al., describieron los principios básicos para el manejo del nervio periférico donde se destaca que en cualquier reparación nerviosa no debe haber tensión en la sutura para no causar fibrosis consiguiendo una correcta alineación y enfrentamiento de los fascículos nerviosos evitando la formación neuromas que influyan en la transmisión nerviosa, y que en los caso de lesión extensa será necesario la utilización de un material que sujete y guíe la regeneración de las fibras hasta el segmento distal².

1.4 Clasificación de las lesiones nerviosas

Las lesiones del sistema nervioso periférico siguen siendo una preocupación clínica importante causada por la pérdida de estructura y/o función de los nervios periféricos debido a accidentes, traumas y otras causas, lo que conduce a la pérdida parcial o completa de las funciones sensoriales, motoras y autónomas y al

dolor neuropático¹⁴. Para un mejor entendimiento, las lesiones nerviosas podrían clasificarse en tres grupos principales, introducida por Seddon en 1943: neurapraxia, axonotmesis y neurotmesis¹⁴.

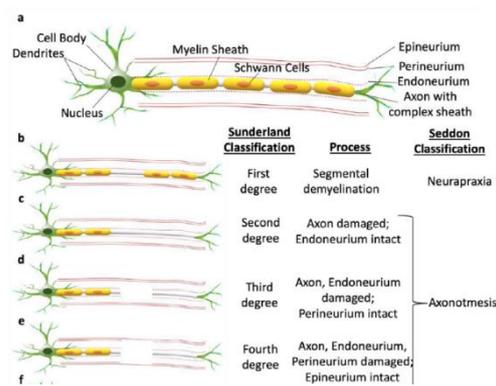


Figura 4. Clasificación de las lesiones nerviosas periféricas (14)

- **Neurapraxia.** El nervio está intacto, es decir, no existe ningún tipo de degeneración distal a la lesión, pero el axón no puede transmitir impulsos¹⁴. La recuperación de la lesión se produce por si sola sin secuelas³.
- **Axonotmesis.** Hay daño en el axón, pero el perineuro se encuentra integro^{3,14}. La lesión suele deberse a un fuerte aplastamiento o tracción, con la intensidad suficiente para romper la fibra nerviosa² y se produce una degeneración walleriana en la zona distal^{2,13}.

- **Neurotmesis.** Conlleva una sección completa del nervio o destrucción total de sus estructuras inferiores. La regeneración espontánea es imposible y en tal situación es necesaria la intervención quirúrgica^{2,3,14}.

Esta clasificación fue mejorada por Sunderland en 1951, distribuyendo la clasificación en cinco grupos en base al pronóstico y el tratamiento de cada tipo de lesión³ (**Figura 4, Figura 5**). En esta clasificación los dos primeros grados son iguales que en la de Seddon, pero el tercero (neurotmesis) fue subdividido en tres grupos: grado III hay pérdida de la continuidad axonal y del endoneuro; el perineuro está íntegro, pero hay sangrado intrafascicular, edema e isquemia, lo que va a desencadenar fibrosis; el grado IV es más grave, pues se pierde además la integridad del perineuro; y el grado V supone la lesión de todas las estructuras del nervio^{2,3,14}.

Clasificación					
Seddon	Suderland	Estructura lesionada	Clínica	Afectación nerviosa	Recuperación
Neurapraxia	I	Mielina	Desmielinización segmentaria	Motora > sensitiva	+ (semanas)
Axonotmesis	II	Axón	Axón lesionado	Completa	+ (meses)
	III	Endoneuro	Patrón mixto: Axonotmesis/ neurotmesis	Completa	+/- desorganizada
	IV	Perineuro	Neurona en continuidad	Completa	-
Neurotmesis	V	Epineuro	Sección del tronco nervioso	Completa	-

Figura 5. Clasificación de las lesiones nerviosas (13)

1.5 Etiología de la lesión del nervio dentario inferior

Son muchos los procesos patológicos y iatrogénicos los que pueden causar una alteración o lesión en el nervio dentario inferior, a pesar de estar protegido por el conducto dentario o conducto mandibular^{7,8}.

Desde el punto de vista de la patología sistémica, hay ciertos procesos que pueden causar una lesión en el nervio, como pueden ser la osteomielitis mandibular, tumores benignos o malignos que por su crecimiento pueden afectar al conducto mandibular o tumores que se originan directamente en el paquete vásculo-nervioso como los hemangiomas (origen vascular) o Schwannomas/fibromas (origen nervioso). Además, los traumatismos faciales son otro factor causal por el proceso

de reducción o por el traumatismo per sé. En todo caso, son muy infrecuentes que estén sean las causa que produzcan el daño nervioso ^{7, 8,15}.

Pero la causa más frecuente es la iatrogénica, teniendo en cuenta la multiplicidad y frecuencia de los procedimientos empleados⁷. Entre estos procedimientos destaca sobretodo la exodoncia de terceros molares inferiores^{7,8,16,17}. A esta le siguen el tratamiento implantológico, la cirugía ortognática, los bloqueos anestésicos y la endodoncia.

Con respecto a las exodoncias de terceros molares mandibulares, la afectación puede ser directa por la manipulación ósea con el instrumental quirúrgico, como por ejemplo en la extracción de cordales incluidos, que debido a la mayor proximidad al conducto dentario y el sangrado abundante que se puede producir por afección del paquete vasculonervioso son factores de riesgo de lesión nerviosa. A esto debemos incluir la posición del diente, que cuanto más horizontal sea, hay más riesgo de lesión. La afectación indirecta puede estar provocada por edema o hematoma postquirúrgico o por edema debido a los micromovimientos de los ápices durante la exodoncia⁷.

La afectación del nervio dentario inferior a consecuencia del tratamiento endodóntico, es otro punto relevante a considerar. La sobreinstrumentación durante la conductimetría puede causar un daño físico al nervio debido a una perforación en dientes próximos al conducto dentario. También, la difusión de los materiales de obturación a través del periápice pueden producir un perjuicio mecánico por compresión del nervio, un daño químico por toxicidad y un daño térmico, sobre todo en relación con la gutapercha termoplástica que puede ser perjudicial para el tejido óseo y hacer más sensible al nervio. Por último, el uso del hipoclorito de sodio en forámenes dentales amplios permite una mayor facilidad de difusión que también es favorecida por el hueso esponjoso dando lugar a una afectación química del nervio incluso antes de obturar el conducto ^{7,8,15,18}.

El uso de anestesia local, utilizada en muchos procedimientos odontológicos, es otro factor etiológico reportado en la literatura que puede lesionar al nervio. Se han descrito lesiones ocasionadas por la aguja durante el bloqueo del tronco nervioso produciendo un desgarramiento del tejido nervioso y/o lesiones por efectos neurotóxicos,

debido a la contaminación iónica de cobre, zinc, y níquel al dejar cargadas las jeringas con los carpules durante unas horas y por la irritación de la zona por sus componentes alcohólicos en contacto con las fibras sensitivas^{7,8,15}.

En relación a la implantología, el daño en el nervio se puede producir cuando se intenta aprovechar al máximo la porción ósea disponible colocando un implante de la mayor largura y anchura posible para posteriormente conseguir las necesidades oclusales. Esto se puede ver agravado en mandíbulas atróficas ya que la cantidad de hueso es menor y también cuanto más lingual sea la posición del implante en el plano coronal, ya que se acerca más al trayecto del nervio en este plano. Además, aun teniendo suficiente tejido óseo disponible, debido a la baja resistencia del hueso esponjoso se puede producir una sobre penetración del taladro y por consecuencia un deslizamiento del mismo que puede dañar al nervio^{7,8,19,20}.

Por último, en la cirugía ortognática o preprotésica, se realizan procedimientos como osteotomías sagitales de la rama mandibular u osteotomías con posterior regeneración ósea para aumentar el espesor de hueso, en las que a veces se maneja el paquete vásculo-nervioso produciendo alteraciones en el nervio por estiramiento y compresión al desplazar los cabos óseo y usar tornillos de osteosíntesis⁸.

El resultado clínico debido a todos estos factores en los que el nervio puede sufrir una lesión da lugar a hipoestésias, hiperestésias, parestésias y anestésias reversibles o irreversibles⁸.

1.6 Incidencia de la lesión del nervio dentario inferior

Como ya se ha comentado anteriormente, la extracción de terceros molares mandibulares es uno de los procedimientos en odontología que más daño puede producir en el nervio dentario inferior y más si estos están incluidos en el hueso. Se registran datos de incidencia de pérdida de sensibilidad temporal de entre 0,26% y 8,4% y de pérdida permanente de hasta 3,6%. En coronectomías, los datos muestran una incidencia de entre 1,3% y 3,6% donde no solo influye en el éxito del procedimiento la correcta realización de la técnica, sino que también el paciente. En mujeres jóvenes el hueso cortical vestibular y lingual mandibular es más fino y con el ello los vértices de los dientes se acercan más al nervio²¹.

En implantología, la incidencia dentro de los 10 días postoperatorios y tras el año de la intervención es del 13% y 3% respectivamente. La pérdida de sensibilidad encontrada en los pacientes inmediatamente tras la operación remite a los 6 meses en el 80% de los pacientes y en un 91% al de un año²⁰.

Los tratamientos de endodoncia producen cada vez más parestesias, representando un 35,3% de las quejas, aunque los pacientes recuperan la sensibilidad en un 85,1% de las lesiones^{15,18}.

1.7 Fisiopatología de la degeneración nerviosa

Cuando existe una solución de continuidad del axón o del tronco nervioso producido por laceraciones, contusiones o lesiones por elongación, se produce un proceso denominado con Degeneración Walleriana o retrógrada³ (**Figura 6**).

Este término define los cambios que se producen en el segmento distal independientemente de los que ocurra en el segmento proximal. Tras la lesión, el proceso se inicia a las 48-96 horas con un desamblaje de microtúbulos, desorganización axonal y degeneración

de la mielina. Posteriormente, los macrófagos fagocitan los detritus celulares y sintetizan importantes citocinas (interleucina-1 (IL-1) y factor de crecimiento IGF tipo I, que favorecen el metabolismo de factores de crecimiento nervioso, el factor de crecimiento endotelial y son los responsables de que se produzca la cascada de la inflamación y la atracción de células responsables de producir fibrosis^{1,4}. Se sabe que las células de Schwann también adquieren la facultad de participar activamente en la resorción de las fibras de mielina, al adquirir una capacidad fagocítica, ayudando a eliminar los restos en la zona lesionada².

Parte de la degeneración retrógrada también ocurre en el axón proximal y se denomina degeneración traumática. Este proceso parece ser histológicamente similar a la degeneración anterógrada (walleriana)¹.

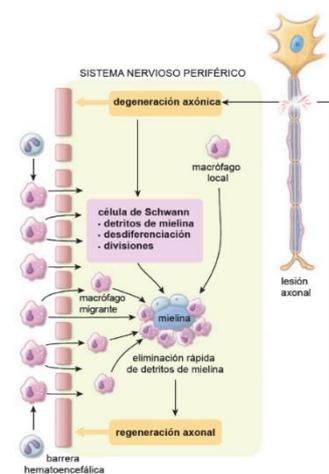


Figura 6. Respuesta a una lesión neuronal en SNP (1)

1.8 Fisiología de la regeneración nerviosa

La división de las células de Schwann desdiferenciadas es el primer paso en la regeneración de un nervio periférico seccionado o aplastado¹. Es en el segmento proximal donde se producen las bases para la regeneración del nervio y el intento de reparación funcional de esta. Se sucede básicamente en 3 fases⁴:

a) Resellado de la membrana

Tras la perderse la solución de continuidad de la membrana axonal, se ponen en contacto el citoplasma axonal con el medio extracelular, por el cual entran iones de sodio y calcio al interior del axón debido a las altas concentraciones existentes. Esta entrada masiva de iones activa el proceso de resellado de la membrana axonal para que se establezcan de nuevo las concentraciones iónicas normales capaces de restablecer la actividad eléctrica nerviosa. A esto hay que añadirle el papel de las enzimas proteasa calpaína y la fosfolipasa A2 que actúan aumentando el desensamblaje del citoesqueleto y así facilitar el resellado de la membrana.

b) Generación del cono de crecimiento.

A nivel del extremo distal de cada brote axonal (citoesqueleto que se forma por brotes del axón para crear una unidad regeneradora delimitada por el perineuro) se encuentran unas proyecciones citoplasmáticas (filopodia) rica en actina que se denomina cono de crecimiento, el cual es afín a la superficie interna de la lámina basal creada por las células de Schwann. En un principio, estas fibras son amielínicas, pero más adelante las células de Schwann a través de la mitosis y cambios morfológicos van formando la vaina de mielina. Hay que resaltar, que tanto el calcio como la calpaína activada anteriormente, favorecen la disolución de la matriz y la fibrosis cicatricial para promover la regeneración.

Además, las células de Schwann generan factores de crecimiento que son fundamentales para la supervivencia y el crecimiento axonal ya que guían el crecimiento de la fibra nerviosa y afecta a la morfología del cono de crecimiento. Estos componentes son los que originan la banda de Büngner que guían el crecimiento de nuevas evaginaciones nerviosas de los axones en regeneración.

c) Interacción del axón con la matriz extracelular y respuesta a las señales de crecimiento

Durante su desarrollo, los conos de crecimiento detectan señales extracelulares que le sirven de guía, como la interacción entre las integrinas que estos segregan con los componentes de la matriz celular como la laminina, que junto al colágeno IV, los proteoglicanos y la entactina, crea una estructura tridimensional que acelera el proceso de regeneración. A esto hay que añadirle que el fibrinógeno unido a la fibronectina forma una matriz de fibrina para formar una importante base para la migración celular en la regeneración nerviosa.^{4,13}

1.9 Tratamiento de la lesión del nervio periférico

A menudo, los pacientes con lesiones nerviosas graves tratados o no con cirugía, presentan una limitada regeneración nerviosa y una recuperación funcional incompleta. Por ello, las nuevas investigaciones se centran en implementar nuevas perspectivas para la reparación del daño nervioso²².

La edad del paciente, el mecanismo de la lesión y la proximidad de la lesión al cuerpo neuronal, son factores que influyen en la posibilidad de regeneración²⁸.

Actualmente, el tratamiento de elección es la reparación microquirúrgica mediante suturas epineurales de extremo a extremo sin tensión^{23,24}. Cuando esto no es posible porque la brecha de la lesión es demasiado grande, el procedimiento a seguir es la utilización de injertos de nervio autólogo o conductos nerviosos que permitan la reparación nerviosa. Por contra, para ello se debe sacrificar un nervio sano, la cirugía es más extensa y el suministro de nervios donantes es limitado^{23,24}.

Reconstruir la lesión lo más parecida posible a la anatomía original, sigue siendo el objetivo principal de las técnicas de reparación y va a depender de la índole de la lesión y de la falta o no de tejido nervioso²⁵.

2. Objetivos

1. Determinar las principales opciones terapéuticas respecto a las lesiones del nervio dentario inferior por medio de una revisión actualizada y pormenorizada de la literatura.
2. Seleccionar un modelo experimental animal para la evaluación de la terapia microquirúrgica de las lesiones del nervio dentario inferior.

3. Establecer el diseño metodológico para el desarrollo del modelo microquirúrgico experimental animal adecuado a los requisitos administrativos y legales pertinentes.

3. Material y métodos

Se realizó una búsqueda entre octubre y diciembre de 2019 en las bases de datos PubMed-MEDLINE. La estrategia en la búsqueda de artículos se realizó usando las palabras clave en inglés: " inferior alveolar nerve injuries" OR "inferior alveolar nerve" OR "low alveolar nerve" AND "treatments" AND "microsurgery" OR "microsurgical". Además, se incluirán estudios obtenidos mediante la búsqueda manual.

Los criterios de inclusión fueron artículos publicados referidos a opciones terapéuticas para la recuperación neurosensorial del nervio dentario inferior y estudios de investigación en humanos. No se descartaron trabajos ni por fecha de publicación ni idioma

Los criterios de exclusión fueron estudios sobre modalidades terapéuticas en otros nervios periféricos y estudios en animales.

La evaluación de la calidad de la evidencia fue analizada en base a la propuesta OCEBM (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)

3.1. Modelo experimental

Para identificar el mejor modelo experimental se realizó una búsqueda entre diciembre de 2019 y abril de 2020 en la base de datos PubMed-MEDLINE. La estrategia en la búsqueda de artículos se realizó usando las palabras clave en inglés: "(nerve AND microsurgery AND animal model)". Asimismo, se incluirán estudios obtenidos mediante la búsqueda manual.

Los criterios de inclusión fueron estudios en animales sobre tratamiento de nervios periféricos sensitivos de cabeza y cuello lesionados. Solo se incorporaron artículos comprendidos entre el año 2000 y el presente año y no se descartaron trabajos por idioma.

Los criterios de exclusión fueron aquellos estudios que no cumplían los criterios de inclusión.

La evaluación de la calidad de la evidencia fue analizada en base a la propuesta OCEBM (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine).

Así mismo, se elaborará el protocolo para el desarrollo de una investigación animal futura referente al tratamiento de lesiones del nervio dentario inferior por medio de un xenoinjerto humano descelularizado de nervio periférico (Avance®) y laser de baja potencia de GaAlAs (Galio, Aluminio Arsénico) (PHOTON * PLUS TM, Rønvig a/s, Daugaard, Dinamarca) (**Anexo I**).

Por último, se confeccionará una memoria económica (**Tabla 1, Anexo II**) aproximada relativa al proyecto de investigación y se cumplimentará la solicitud de evaluación de procedimientos experimentales (**Anexo II**) correspondiente para presentarlo ante el Comité de Ética en Experimentación Animal del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CEEA-CCMIJU).

4. Resultados

La búsqueda efectuada concluyó con 30 trabajos para su análisis final, tal y como se muestra en el diagrama de flujo a continuación.

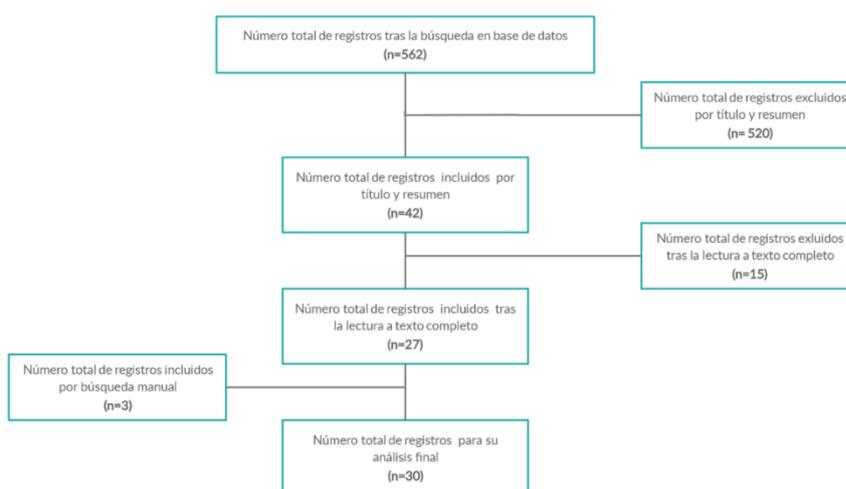


Tabla 1. Tratamientos con láser.

Autor y año	Material y métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia
Miloro M, Criddle TR (2018)²⁶	<p>Ensayo clínico aleatorizado doble ciego</p> <p>15 pacientes tratados con TLBN y 13 con placebo.</p> <p>4 grupos de pacientes dependiendo si la lesión es en NDI o en NL y el tiempo entre lesión y tratamiento</p> <p>Láser de onda continua de 400mW de infrarrojo cercano a 830nm.</p> <p>Evaluación neurosensorial con escala EVA</p> <p>Tiempo entre tratamiento y lesión (3-12 o >12 meses)</p>	<p>46,7% tratados con TLBN mejoraron</p> <p>38,5% tratados con placebo mejoraron</p>	<p>Resultados estadísticamente no significativos</p>	<p>Nivel de evidencia 1B.</p> <p>Grado de recomendación A.</p>
Guarini D. et al., (2017)²⁷	<p>Ensayo clínico prospectivo, paralelo, doble ciego</p> <p>42 pacientes sometidos a OSBD con déficit neurosensorial por complicación de esta cirugía sin neurotmesis o sección parcial durante el procedimiento</p> <p>divididos en dos grupos:</p> <p>Grupo 1: Fotobiomodulación (n=33)</p> <p>Grupo 2 Placebo (n=9)</p> <p>Evaluación EVA</p>	<p>La EVA general para el dolor fue normal en 31 pacientes del grupo láser después de 2 años de seguimiento (93,94%, p = 0,0254)</p>	<p>La fotobiomodulación fue efectiva para la recuperación neurosensorial en la muestra estudiada</p>	<p>Nivel de evidencia 1b.</p> <p>Grado de recomendación A.</p>
Mohajerni SH. et al., (2017)²⁸	<p>Ensayo clínico aleatorizado doble ciego</p> <p>20 sujetos con lesión del nervio alveolar inferior expuestos a láser de 810 nm y haces de LED de 632 nm intra y extraoral durante 12 minutos por sesión.</p> <p>Pruebas de evaluación neurosensorial: EVA, pincelada, discriminación de 2 puntos, detección de contacto, nocicepción por pinchazo, discriminación térmica</p>	<p>Se mejoran los puntajes EAV, la discriminación de 2 puntos y los resultados de la prueba de pincelada</p> <p>Sin ningún efecto en los resultados de la prueba de detección de contacto o pinchazo</p>	<p>La TLBN junto con LED puede disminuir el tiempo de recuperación de la alteración neurosensorial</p> <p>Más estudios con más sujetos son obligatorios para evaluar el efecto</p>	<p>Nivel de evidencia 1b</p> <p>Grado de recomendación A.</p>
Pol R. et al., (2016)²⁹	<p>Ensayo clínico con asignación por grupos</p> <p>57 pacientes con lesión del nervio alveolar inferior divididos en dos grupos:</p> <p>Grupo 1: parestesia < 6 meses</p>	<p>El 83,3% de los pacientes tuvieron una recuperación neurosensorial significativa, como se</p>	<p>La TLBNS mejora la recuperación neurosensorial en pacientes con parestesia en NDI. No es invasivo y es bien tolerado por los</p>	<p>Nivel de evidencia 1b.</p> <p>Grado de recomendación A.</p>

	<p>Grupo 2: parestesia > 6 meses</p> <p>Sometidos a 10 tratamientos con láser de diodo GaAs.</p> <p>Las pruebas clínicas neurosensoriales y la EVA se utilizaron antes de cada tratamiento.</p>	evidencia en las pruebas objetivas y subjetivas.	pacientes debido a su falta de efectos adversos.	dación A.
Khullar, S. et al., (1996)³⁰	<p>Estudio doble ciego aleatorizado.</p> <p>13 pacientes con traumatismo por compresión o por tracción del NDI</p> <p>Los pacientes fueron divididos en dos grupos.</p> <p>Grupo 1 Láser (n=8)</p> <p>Grupo 2 Placebo (n=5)</p> <p>Pruebas de evaluación neurosensorial: EVA, mecanopercepción con monofilamentos Semmes Weinstein y termocepción con ThermoTest,</p>	<p>Grupo 1: fuerte tendencia hacia la mejora del déficit neurosensorial</p> <p>Ninguno de los grupos mostró ningún cambio significativo o tendencia a mejorar la termocepción al finalizar el curso del tratamiento.</p>	<p>El tratamiento con láser GaAlAs de bajo nivel da como resultado una mejora tanto subjetiva como objetiva en la percepción sensorial mecánica en el déficit neurosensorial de larga recorrido en el nervio alveolar inferior</p>	<p>Nivel de evidencia a 1b.</p> <p>Grado de recomendación A.</p>
Khullar, S et al (1996)³¹	<p>Ensayo clínico doble ciego</p> <p>13 pacientes anomalías sensoriales posquirúrgicas > 6 meses en NDI</p> <p>2 grupos:</p> <p>Grupo 1: LBN</p> <p>Grupo 2: Placebo</p> <p>Pruebas de evaluación neurosensorial: mecanopercepción con monofilamentos Semmes Weinstein y termocepción con ThermoTest</p>	<p>Grupo 1: mejora significativa en las pruebas sensoriales de mecanorreceptores y una mejora subjetiva en la función sensorial.</p> <p>Grupo 2: No hubo una mejora significativa. No hubo sensibilidad térmica post-LBN para los grupos</p>	<p>La LBN puede mejorar la percepción de los mecanorreceptores en las aberraciones sensoriales de prolongadas en el tiempo en la NDI.</p>	<p>Nivel de evidencia a 1b.</p> <p>Grado de recomendación A.</p>
Gasparini, G. et al., (2014)³²	<p>Ensayo clínico aleatorizado, cruzado, doble ciego</p> <p>10 pacientes.</p> <p>Sometidos a osteotomía sagital bilateral dividida con osteotomía Le Fort I y recibieron TLBN en un lado de la mandíbula.</p> <p>Pruebas de evaluación neurosensorial: discriminación de 2 puntos y prueba sensorial mediante estimulación con aguja en 6 puntos de la región labiomenton.</p> <p>Fueron evaluados durante un período de 60 días.</p>	<p>70 días después de la cirugía, había diferencias significativas en la sensibilidad de la piel del mentón.</p>	<p>La TLBN es un método seguro que acelera la recuperación de las alteraciones neurosensoriales de la NDI en la cirugía ortognática.</p>	<p>Nivel de evidencia a 1b</p> <p>Grado de recomendación A.</p>

Miloro, M., Repasky, M., (2000)³³	<p>Ensayo clínico prospectivo 6 pacientes Utilización de LBN a lo largo del NDI en 4 sitios, para un total de 7 tratamientos.</p> <p>Pruebas de evaluación neurosensorial: discriminación direccional de pincelada y discriminación de 2 puntos, detección de contacto, nociocepción con pinchazo, discriminación térmica y EVA</p> <p>La prueba clínica neurosensorial y EVA se completaron justo antes de cada una de las sesiones de tratamiento y en los días 14 y 28, por un examinador.</p>	<p>Hubo una aceleración significativa en el transcurso del tiempo, así como en la magnitud, del retorno neurosensorial</p>	<p>La recuperación neurosensorial después de la OSBD puede mejorarse significativamente, tanto en términos de tiempo como de magnitud del retorno de la función, con el uso complementario de la terapia LBN</p>	<p>Nivel de evidencia a 1b. Grado de recomendación A.</p>
---	---	--	--	---

Tabla 2. Índice de abreviaturas

TLBN	Terapia Láser de Bajo Nivel
NDI	Nervio Dentario Inferior
NL	Nervio Lingual
EVA	Escala Visual Analógica
OSBD	Osteotomía Sagital Bilateral Dividida
TLBNS	Terapia Láser de Bajo Nivel Superpulsada
LBN	Láser de Bajo Nivel

Tabla 3. Tratamientos con injertos de nervio sural

Autor y año	Material y métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia
Chang, Y.M. et al., (2012)³⁴	<p>Estudio de cohortes retrospectivo 12 pacientes se les realizaron injerto de nervio sural interposicional después de defectos segmentarios mandibulares.</p> <p>Pruebas de evaluación neurosensorial: discriminación de dos puntos estática y en movimiento.</p> <p>Tiempo de seguimiento promedio fue de 64.3 meses</p>	<p>Todos los trasplantes microquirúrgicos fueron exitosos.</p> <p>Según los pacientes, la recuperación sensorial subjetiva generalmente se observó por primera vez a los 3 meses.</p>	<p>Esta técnica se ha convertido en un método eficaz.</p> <p>Restaura eficazmente la sensación neurosensorial.</p> <p>Es importante si ambos nervios alveolares inferiores están involucrados</p>	<p>Nivel de evidencia a 2b. Grado de recomendación B.</p>

LaBanc, J. P. et al., (1987)³⁵	<p>Reporte de un caso Mujer de 39 años Anestesia dolorosa de los lados derecho e izquierdo de su labio inferior y mentón. Injerto de nervio sural autógeno interpuesto entre el gran nervio auricular ipsilateral y NDI para restaurar la sensación en el labio inferior. Pruebas de evaluación neurosensorial: prueba de presión mediante pin, detección de trazo del pincel, discriminación de 2 puntos, detección de tacto ligero de Weinstein-Semmes, prueba de respuesta evocada somatosensorial, pruebas de frío, calor y vibración.</p>	<p>La sensación en su labio inferior 24 meses después aceptable para el paciente. Hay nociocepción de presión bilateralmente, detección de trazo de pincel direccional 80-100% bilateral, detección de dos puntos de 15 mm a la derecha, detección de dos puntos de 20 mm a la izquierda, detección de toque de luz de 4.08 mg a la derecha y detección de toque de luz de 4.17 mg a la izquierda.</p>	<p>Es posible que se hayan proporcionado circunstancias óptimas para una tasa máxima de regeneración porque solo se cortó una rama del nervio auricular y porque la lesión fue una sección atraumática aguda, lo que llevó a la conclusión de que la regeneración era del gran nervio auricular a través del injerto y no del NDI</p>	<p>Nivel de evidencia a 5. Grado de recomendación D.</p>
Hayashida K. et al., (2014)³⁶	<p>Reporte de 1 caso Tratamiento de un neuroma causado por una lesión iatrogénica del nervio dentario inferior Injerto de nervio sural vascularizado basado en un perforador de la arteria peronea. Pruebas de función perceptiva con estetosímetro de presión Semmes-Weinstein y una discriminación de dos puntos en el labio inferior y el mentón</p>	<p>A los 10 meses después de la cirugía se mostró una recuperación casi al nivel del lado sano.</p>	<p>Injerto de nervio sural vascularizado puede ser una buena alternativa para la reconstrucción de defectos del nervio dentario inferior.</p>	<p>Nivel de evidencia a 5. Grado de recomendación D.</p>
Biglioli, F. et al., (2017)³⁷	<p>Serie de 7 casos 7 pacientes con lesiones dolorosas de NDI post-tratamiento endodóntico. Exámenes neurosensoriales antes de la operación y 12 meses postoperatorio. 2 de los siete pacientes fueron tratados con neurectomía del NDI; 5 pacientes restantes reparación de NDI con</p>	<p>Inmediatamente después de la cirugía, 5 pacientes no informaron dolor. 2 pacientes (uno de cada grupo) menos dolor que preoperatoriamente. Ligera molestia a los 12 meses</p>	<p>Tratamiento quirúrgico temprano mejores resultados con respecto a la recuperación neurosensorial en pacientes con lesión del NDI. Menos exitoso en lesiones > a 20 meses</p>	<p>Nivel de evidencia a 4. Grado de recomendación C.</p>

injerto de nervio sural o vena cefálica.
Pruebas de evaluación neurosensorial:
electromiografía y pruebas de reflejo inhibitor masetero

Tabla 4. Tratamientos por descompresión nerviosa

Autor y año	Material y métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia
Bianchi, B. et al., (2017) ³⁸	<p>Reporte de 2 casos Sensación alterada por tratamiento endodóntico previo. Descompresión quirúrgica el nervio eliminando el material endodóntico. Pruebas de evaluación neurosensorial: prueba de reflejo inhibitor masetero y prueba de reflejo del parpadeo</p>	<p>Paciente 1, se resolvieron los síntomas después de 1 año. Paciente 2, se resolvieron los síntomas después de 19 meses</p>	<p>La descompresión quirúrgica del nervio alveolar inferior es una opción valiosa para pacientes que sufren lesiones nerviosas después de fugas de material endodóntico dentro del canal mandibular.</p>	<p>Nivel de evidencia 5. Grado de recomendación D.</p>
Byun, S.H. et al., (2015) ³⁹	<p>Serie de 9 casos Procedimientos quirúrgicos: extirpación de cuerpos extraños, descompresión microquirúrgica externa / interna, escisión del neuroma seguida de reparación nerviosa y escisión del segmento nervioso dañado con injerto interpositivo del nervio sural Pruebas de evaluación neurosensorial: umbral de contacto con cabellos von Frey, discriminación de 2 puntos, dirección, percepción de pinchazos, sensibilidad al frío y EVA Tiempo medio entre el daño a los nervios y la intervención quirúrgica fue de 61,6 días Período de seguimiento medio 696.9 días</p>	<p>Siete pacientes mejoría significativa</p>	<p>Tratamiento quirúrgico efectivo en el tratamiento de las lesiones nerviosas por extrusión endodóntica La reparación tardía puede estar indicada y ser útil para la recuperación neurosensorial Menos efectivo en caso de lesiones nerviosas generalizadas.</p>	<p>Grado de recomendación C. Nivel de evidencia 4</p>

Tabla 5. Tratamiento de lesiones con Ácido poliglicólico (PGA-c)

Autor y año	Material y métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia
-------------	--------------------	------------	--------------	--------------------

Seo K. et al., (2016) ⁴ 0	Evaluación retrospectiva Cirugía reparadora en LN (n=2) Cirugía reparadora en NDI (n=8) Tratamiento microquirúrgico utilizando un tubo PGA-c para la neuropatía NDI o NL acompañado de dolor intratable o disestesia. Pruebas sensoriales cuantitativas: percepción del trazo de pincel, el umbral de contacto mecánico y la percepción térmica	En casi todos los casos, la función sensorial se recuperó En algunos surgió otro tipo de disestesia después de la cirugía y, a veces, continuó durante mucho tiempo.	El tratamiento quirúrgico mejoró la percepción sensorial en muchos pacientes, pero la disestesia, que difiere del dolor preoperatorio, a veces surgió después de la cirugía. Por lo tanto, se debe tener en cuenta al decidir si esta técnica es el tratamiento adecuado para una neuropatía dolorosa.	Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación C.
Mundinger GS. et al., (2012) ⁴ 1	Serie de casos, 5 pacientes NDI lesionados reconstruidos con tubos nerviosos de ácido poliglicólico. Resultados funcionales y la satisfacción del paciente evaluados por encuestas de pacientes realizadas por teléfono y correo mediante informes de autoevaluación utilizando toques ligeros en movimiento como estímulos neurosensoriales 14 meses desde la lesión hasta la reconstrucción	Tiempo promedio para la recuperación máxima de la sensación y la reducción del dolor fue de 8 meses y 7 meses, respectivamente. Interrupción de analgésicos narcóticos y neuropáticos en 100% pacientes tras operación.	El uso de tubos nerviosos de ácido poliglicólico logra disminución del dolor y recuperación sensorial variable. Técnica rentable y no conlleva morbilidad en el sitio del donante.	Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación C.

Tabla 6. Tratamientos con Gore-Tex® (GT)

Autor y año	Material y métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia
Pogrel MA et al., (1998) ⁴ 2	Ensayo clínico 5 pacientes La duración desde la lesión hasta la reparación varió de 4 a 30 meses. Se repararon 2 NDI y 5 NL El defecto se reconstruyó con un tubo de Gore-Tex® (GT) en el que se colocaron los extremos proximal y distal del	2 de los 7 pacientes tuvieron algún retorno de la sensación, en defectos de 3 mm o menos.	Puede ser efectivo en defectos < 3 mm	Nivel de evidencia 2b. Grado de recomendación B.

	<p>nervio y se aseguraron con suturas de nylon 8-0. Pruebas de evaluación neurosensorial: tacto ligero (pelos de Von Frey), temperatura (discos térmicos de Minnesota), discriminación de dos puntos y sentido de dirección</p>			
<p>Pitta MC. et al., (2001)⁴ 3</p>	<p>Reporte de 6 casos con disestesia dolorosa secundaria a lesiones de la NDI (n = 3) o NL (n = 3)</p> <p>Reconstrucción con tubos Gore-Tex® de 3 mm de diámetro suturados al epineuro de los troncos nerviosos proximales y distales . Pruebas de evaluación neurosensorial: nivel de dolor subjetivo mediante EVA, sensación aguda con una aguja de calibre 25, tacto ligero con pelos de Von Frey (monofilamentos Semmes-Weinstein), sensación de frío con spray de cloruro de etilo, sentido direccional con pincelada de pelo de camello y discriminación de 2 puntos estática y en movimiento.</p> <p>La reconstrucción 20 meses después de la lesión</p>	<p>Sin cambios en el nivel subjetivo de dolor (n=4)</p> <p>Disminución mínima en el dolor (n=2)</p> <p>Cierta sensación de estímulo agudo (n=2)</p> <p>1 paciente hipersensible.</p> <p>Respuesta al tacto (n=3) y al frío (n=2)</p> <p>Dirección de la pincelada (n=1)</p> <p>Discriminación de 2 puntos (n=3).</p>	<p>El uso de tubos GT en este grupo de pacientes determinó malos resultados clínicos y no se recomienda para la reconstrucción nerviosa de defectos de continuidad NDI y NL</p>	<p>Grado de recomendación B. Nivel de evidencia 2b</p>

Tabla 7. Otros tratamientos

Autor y año	Material y métodos	Resultados	Conclusiones	Nivel de evidencia
<p>Kim JH et al (2011)⁴⁴</p>				<p>Nivel de evidencia 5. Grado de recomendación D.</p>

Rath, E. M., (2002)⁴⁵	<p>Reporte de un caso.</p> <p>Sensación alterada dentro de la distribución del NDI izquierdo (labio inferior y mentón). Utilización de un segmento de musculo digástrico congelado y descongelado en nitrógeno líquido suturado en el espacio entre el nervio mental y el NDI lateralizado.</p> <p>Pruebas de evaluación neurosensorial: respuesta al dolor por presión con un algómetro, discriminación de la dirección de la pincelada, discriminación de 2 puntos y toque simple con monofilamentos de estetoscopio de presión Semmes-Weinstein</p>	<p>Disminución progresiva en su sensación subjetiva alterada a los 14 meses</p> <p>El paciente no observó dificultades con la autolesión, el habla o la masticación en presencia de su limitación neurosensorial subjetiva limitada.</p>	<p>Un autoinjerto muscular desnaturalizado puede ser una alternativa viable en algunos casos. La ventaja es que no se sacrifica un nervio secundario.</p>	<p>Nivel de evidencia 5. Grado de recomendación D.</p>
Leung, Y. Y., Cheung, L. K., (2016)⁴⁶	<p>Estudio prospectivo de cohortes longitudinal de 1 año.</p> <p>12 pacientes que recibieron reparación mediante sutura epineural de NL o NDI después de una lesión nerviosa inducida por cirugía del tercer molar.</p> <p>Pruebas de evaluación neurosensorial: EVA, umbral de toque ligero con fibras de monofilamento de Von Frey, discriminación de dos puntos, umbral de dolor con aguja roma de 19G y</p>	<p>A los 12 meses mejora de resultados subjetivos para la reparación de NL y NDI. El dolor y la hiperestesia mejoraron más drásticamente.</p>	<p>100% de la RFS (Recuperación funcional sensorial) 6 meses después</p> <p>Ninguna conclusión por pequeña muestra</p>	<p>Nivel de evidencia 3b. Grado de recomendación B.</p>

	sensación de sabor (salado, amargo, agrio o dulce)			
Biglioli, F., et al., (2015)⁴⁷	<p>Serie de casos 19 pacientes. Tratamientos realizados:</p> <p>Injerto de nervio sural (n=6)</p> <p>Injerto de vena interposicional (n=3)</p> <p>Neurorrafia directa (n=1)</p> <p>Descompresión mandibular (n=6)</p> <p>Liberación de cicatrices (n=1)</p> <p>Eliminación de material endodóntico (n=2)</p> <p>El intervalo entre lesiones y su visita inicial de 90 días.</p> <p>Prueba de evaluación neurosensorial: reflejo inhibitor del masetero</p>	<p>No se informó dolor (n=15)</p> <p>Dolor postquirúrgico (n=4) mejoró entre 2 a 12 meses posteriores.</p> <p>Operación sin éxito (n=7) a los 2-3 meses</p> <p>Descompresión nerviosa (n=3)</p> <p>Eliminación cicatrices (n=2)</p> <p>Injerto de vena interposicional (n=2)</p>	<p>Injerto interposicional del nervio sural procedimiento más efectivo.</p> <p>Liberación de cicatrices, descompresión nerviosa y sustitución nerviosa con injerto de vena menos efectivas.</p> <p>Material endodóntico extravasado en canal mandibular e implantes que comprimen el nervio deben eliminarse a más tardar 12 meses después del daño nervioso iatrogénico.</p>	Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación C.
Zuniga JR., (2015)⁴⁸	<p>Serie de casos 26 sujetos con 28 discontinuidades del NL y NDI reconstruidas con un aloinjerto nervioso. Todas las reconstrucciones nerviosas menos 3 utilizaron una envoltura nerviosa.</p> <p>Pruebas de evaluación neurosensorial: sensación direccional de pincelada, discriminación estática de 2 puntos, detección de contacto, umbral de dolor por presión y tolerancia al dolor por presión.</p>	<p>El 87% había mejorado las puntuaciones neurosensoriales sin experiencias adversas reportadas. Se logró una RFS del 100% en lesiones reparadas dentro de los 90 días posteriores a la lesión</p>	<p>Los aloinjertos nerviosos procesados son una opción de tratamiento aceptable para reconstruir las discontinuidades del nervio trigémino</p>	Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación C.

<p>Bagheri, S. et al., (2012)⁴⁹</p>	<p>Serie de casos 167 pacientes sometidos a 186 reparaciones del NDI: Neurorrafia (n=18) Injerto de nervio autógeno (n=71) Descompresión externa (n=20) Neurolisis interna (n=60) Escisión de neuroma exofítico (n=17) El tiempo medio desde la lesión hasta la cirugía fue de 10.7 meses. Pruebas de evaluación neurosensorial: discriminación estática de 2 puntos, identificación de pincelada, localización de estímulo, toque ligero mediante el uso de briznas de algodón o filamentos de Semmes-Weinstein, sensación de dolor / pinchazo</p>	<p>RFS, se observó en 152 NDI reparados (81.7%).</p>	<p>La recuperación de la RFS se relacionó inversamente con el tiempo entre la lesión y su reparación y el aumento de la edad del paciente</p>	<p>Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación C.</p>
<p>Shanti, R. M. et al., (2011)⁵⁰</p>	<p>Reporte de un caso Mujer de 62 años. Material de injerto óseo proximal al conducto dentario inferior tras preservación inmediata de la cavidad con injerto óseo alogénico postexodoncia en diente 1.6, 7 meses antes. Exploración microquirúrgica del nervio trigémino para eliminar el material del injerto + esponja de espuma de gelatina sobre el injerto.</p>	<p>A los 5 meses después de la cirugía de reparación, la paciente informó hormigueo y picazón en el lado afectado de la barbilla y quedó satisfecha con la mejora sensorial.</p>	<p>Se recomienda derivación más temprana si no se hubiera observado una mejora sensorial espontánea.</p>	<p>Nivel de evidencia 5. Grado de recomendación D.</p>

	Pruebas de evaluación neurosensorial: discriminación de 2 puntos, pelos von Frey, pinchazos, sensación térmica y sensación de vibración			
Tay AB. et al., (2008)⁵¹	Serie de 3 casos de reparación microneural inmediata de NDI transectados durante osteotomías sagitales divididas (OSD). Transposición inmediata de NDI distal y neurografía, Pruebas de evaluación neurosensorial: EVA Seguimiento durante al menos 1 año.	Los 3 casos mostraron una mejoría significativa en la TNS (test neurosensorial), con los casos 2 y 3 alcanzando una discapacidad sensorial leve, y el caso 1 sin discapacidad sensorial, al año después de la reparación. Ninguno de los 3 pacientes tuvo problemas funcionales.	Opción factible que puede producir resultados útiles. Sin embargo, requiere la disponibilidad de un microcirujano, instrumentación microquirúrgica y tiempo de quirófano.	Nivel de evidencia 5. Grado de recomendación D.
Strauss ER. et al., (2006)⁵²	Serie de casos 28 pacientes. Procedimientos quirúrgicos: neurólisis externa, neurólisis interna y reparación microquirúrgica para aquellas lesiones que requieren neurografía primaria y escisión de un neuroma. Pruebas de evaluación neurosensorial: sensibilidad al calor, frío, tacto, vibración, discriminación de 2	Todas las medidas mostraron una mejoría significativa después de la cirugía, en relación con las evaluaciones neurosensoriales prequirúrgicas.	La reparación microquirúrgica del NDI puede proporcionar una mejora sensorial para muchos pacientes	Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación C

	<p>puntos, filamentos de von Frey, dirección y percepción de pinchazos</p> <p>El tiempo promedio entre lesión y cirugía fue de 6.6 meses</p> <p>El período de seguimiento promedio posquirúrgico 9,5 meses</p>			
Pogrel MA (2002)⁵³	<p>Serie de casos</p> <p>Pacientes incluidos desde 1994 a 1995 (n=51)</p> <p>Se repararon 34 NL y 17 NDI</p> <p>Descompresión (n=5)</p> <p>Escisión y anastomosis (NL (n=16), NDI (n=10))</p> <p>Escisión e injerto venoso, injerto nervioso o conducto nervioso con tubos Gore-Tex® (NL (n=13), NDI (n=7))</p> <p>Pruebas de evaluación neurosensorial: pelos de Frey para detectar el tacto y la dirección, discriminación de 2 puntos, y agua caliente y fría y discos térmicos de Minnesota para sensación de temperatura</p>	<p>Más del 50% (28 de 51) de los pacientes mostraron alguna mejoría después de la cirugía. Solo 1 paciente fue peor después de la cirugía.</p>	<p>Cirugía temprana (<10 semanas) mejores resultados. Ningún paciente experimentó disestesia postquirúrgica.</p>	<p>Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación C.</p>
Mozsar y PG, Syers CS (1985)⁵⁴	<p>Serie de casos. 17 NDI reparados por: sutura epineural (n=6 y descompresión (n=11)</p>	<p>Descompresión produjo retorno de la sensación más rápidamente que en la anastomosis nerviosa</p>	<p>El enfoque microquirúrgico ofrece la única modalidad de tratamiento para restaurar la sensibilidad.</p>	<p>Nivel de evidencia 5. Grado de recomendación D.</p>
Pogrel MA, Maghen	<p>Serie de casos de 15 pacientes 16 injertos</p>	<p>En las 6 reparaciones del nervio</p>	<p>Resultados más exitosos con brechas más</p>	<p>Nivel de evidencia 4. Grado</p>

A., (2001) ⁵⁵	NL: injerto de vena safena (n=10) NDI: injerto de vena facial (n=6) Tiempo promedio de tratamiento entre 4-10 meses tras lesión. Pruebas de evaluación neurosensorial: pelos de Von Frey para detectar un ligero toque y sentido de dirección, discriminación de 2, pruebas térmicas con discos de minnesota y agua fría y caliente. Período de seguimiento medio de 22 meses	dentario hubo un cierto retorno de la sensación en todos los casos y hubo un buen retorno de la sensación en 3 casos. Un paciente volvió a desarrollar disestesia en el NDI y posteriormente se sometió a una neurectomía	cortas, Mayor tasa de éxito en la reparación del nervio alveolar inferior ya que la vena permanece recta y patente en el canal dentario inferior	de recomendación C.
-----------------------------	---	---	--	---------------------

4.1. Modelo experimental

La búsqueda efectuada concluyó con 6 trabajos para su análisis final, tal y como se muestra en el diagrama de flujo a continuación.

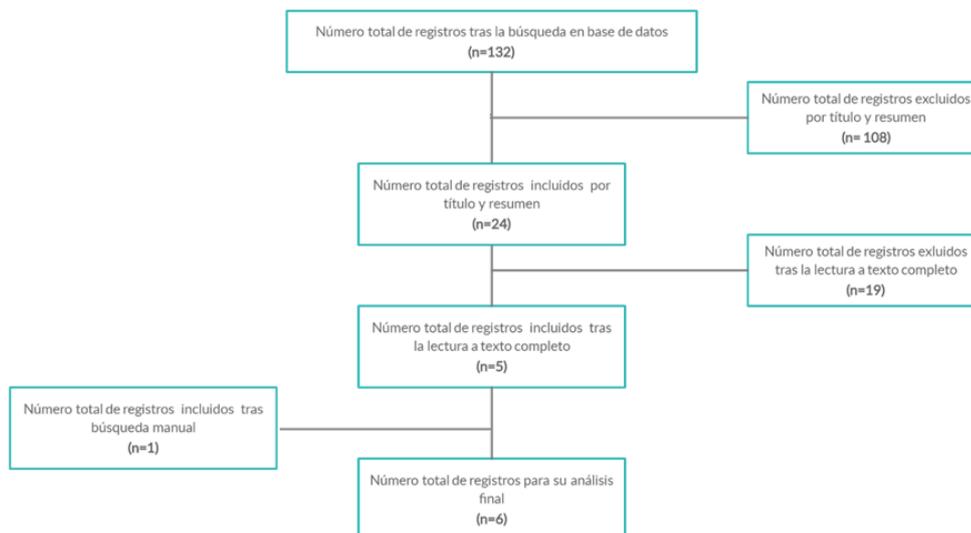


Tabla 8. Artículos modelos experimentales

Autor y año	Material y métodos	Resultados	Conclusiones	Justificación elección del animal	Nivel de evidencia
Dourado et al., (2004) ⁵⁶	<p>17 conejos de Nueva Zelanda</p> <p>Grupo 1: 5 conejos se genera defecto 10 mm en nervio facial derecho (grupo control) y defecto + sutura epineural en nervio facial izquierdo.</p> <p>Grupo 2: 12 conejos con defecto 10 mm en ambos nervios con reparación mediante sutura epineural en lado derecho y pegamento de fibrina en lado izquierdo.</p> <p>Evaluación electrofisiológica e histológica en ambos grupos</p>	<p>A los 30 días nº de axones en nervios reparados con sutura > que los reparados con pegamento de fibrina.</p> <p>La velocidad de conducción disminuye significativamente en nervios reparados con pegamento de fibrina</p>	<p>Sutura epineural mejores resultados en cuanto a nº de axones, pero no en cuanto a velocidad de conducción</p>	<p>No justifica por qué uso el conejo como modelo animal</p>	<p>Nivel de evidencia 5. Grado de recomendación D.</p>
Hwang et al., (2005) ⁵⁷	<p>18 ratas Sprague-Dawley</p> <p>Grupo 1: 6 ratas grupo control.</p> <p>Grupo 2: 6 ratas con defecto en nervio facial + sutura epineural en lado derecho y laser de CO2 en lado izquierdo. Evaluación a las 4 semanas.</p> <p>Grupo 3. Mismo método que grupo 2 pero evaluación a las 8 semanas.</p>	<p>Mejora significativa en nervios reparados con láser a las 4 semanas y no hay diferencias a las 8 semanas entre grupo 2 y 3.</p>	<p>Reparación laser da resultados iguales o mejores que la sutura epineural. Alternativa efectiva que requiere más estudios</p>	<p>No justifica por qué usa la rata como modelo animal</p>	<p>Nivel de evidencia 5. Grado de recomendación D.</p>
Hwang et al., (2008) ⁵⁸	<p>25 conejos de Nueva Zelanda</p> <p>Grupo 1: 5 conejos sometidos a anastomosis inmediata nervio hipogloso-facial por sutura epineural.</p> <p>Grupo 2: 5 conejos sometidos a anastomosis inmediata nervio hipogloso-facial con láser CO2</p>	<p>Diferencias significativas entre grupos 3 y 4, y grupos 1 y 3.</p>	<p>La regeneración en la anastomosis del nervio facial-hipoglosos se da de forma similar con sutura que con láser. En reparación tardía mejores</p>	<p>Proporciona nervios más grandes y gruesos y se les puede generar defectos más grandes. Capacidad de regeneración más lenta, y se asemeja más a la del ser humanos.</p>	<p>Nivel de evidencia 5 Grado de recomendación D.</p>

	<p>Grupo 3: 5 conejos sometidos a anastomosis tardía nervio hipogloso-facial por sutura epineural.</p> <p>Grupo 4: 5 conejos sometidos a anastomosis tardía nervio hipogloso-facial con láser CO2</p> <p>Grupo Control: 5 conejos</p>		<p>resultados con láser CO2</p>	<p>Movimientos maseterinos más activos, desarrollo de la mandíbula y mayor tamaño y peso que las ratas</p>	
<p>Knox et al., (2013)⁵⁹</p>	<p>16 ratas Wistar Hannover</p> <p>Defecto generado en nervio facial.</p> <p>Grupo 1: 8 ratas. Nervio reparado por sutura epineural</p> <p>Grupo 2: 8 ratas. Nervio reparado con adhesivo de fibrina. Análisis funcional a las 15 semanas</p>	<p>Recuperación similar en los 2 grupos, pero velocidad de recuperación en grupo 2 fue un 70% mayor.</p>	<p>Tiempo de recuperación más corto en el grupo 2</p>	<p>No justifica por qué usa la rata como modelo animal</p>	<p>Nivel de evidencia 5. Grado de recomendación D.</p>
<p>Liu. et al., (2018)⁶⁰</p>	<p>30 ratas Wistar con defecto generado en nervio facial.</p> <p>Grupo control (n=10)</p> <p>Grupo 1: 10 ratas reparadas mediante neurorrafia directa</p> <p>Grupo 2: 10 ratas reparadas mediante neurorrafia extremo a extremo</p> <p>Evaluación a los 4 y 8 meses</p>	<p>Regeneración axonal y recuperación sensorial buena pero no igual a grupo control. Fibras de mayor diámetro y mielina más gruesa en grupo 3 que en grupo 2 a los 4 meses.</p> <p>Sin diferencias a los 8 meses</p>	<p>Regeneración exitosa postneurorrafia extremo a extremo podría conseguirse con anastomosis a través del brote nervioso motor</p>	<p>No justifica por qué usa la rata como modelo animal</p>	<p>Nivel de evidencia 5. Grado de recomendación D.</p>
<p>Miloro. M., et al., (2002)⁶¹</p>	<p>5 conejos blancos</p> <p>Resecación bilateral NDI de 6 mm y reparación con tubos de Gore -Tex.</p> <p>1 lado recibió terapia láser de bajo nivel</p>	<p>La evaluación microscópica reveló tejido neural regenerado organizado en ambos grupos con más tejido perineural intrafascicular en el grupo control. La evaluación histomorfométrica reveló una mayor densidad axonal en el grupo tratado con láser en</p>	<p>La irradiación de LLL puede ser un complemento no invasivo útil para promover la curación de heridas neuronales en defectos quirúrgicamente</p>	<p>No justifica por qué usa el conejo como modelo animal</p>	<p>Nivel de evidencia 5. Grado de recomendación D.</p>

4.2. Protocolo de investigación (ver Anexo I).

5. Discusión

La incidencia de lesión del nervio periférico se estima entre 13 y 23% por cada 100,000 personas por año en los países. Después de una lesión nerviosa, los axones periféricos tienen la capacidad de regenerarse, sin embargo, sin una vía adecuada, el extremo proximal del nervio lesionado puede provocar neuroma y tejido cicatricial, lo que dificultará el crecimiento del nervio regenerado⁶¹.

Una buena relación entre los microcirujanos y los especialistas en rehabilitación sensoriomotriz es de gran importancia para el tratamiento y la rehabilitación de las lesiones nerviosas periféricas²⁵.

La reparación extremo a extremo sin tensión es la mejor opción para una buena recuperación neurosensorial pero hay casos en los que esto no es posible y es necesaria la utilización de injertos o conductos nerviosos para restablecer la función²⁴. Por ello, en brechas mayores de 5 mm es necesario la utilización de injertos nerviosos autólogos para poder remediar este problema. Sin embargo, la obtención de un injerto de nervio autólogo presenta limitaciones para disponer del tejido, se crean morbilidades y pérdida de función en el sitio donante, diferencias de potencial en el tamaño y la estructura del tejido, etc ^{22,62}.

Actualmente gracias a la nanotecnología, las nuevas investigaciones se centran en la construcción de conductos nervioso artificiales que pueden guiar el rebrote axonal facilitando la regeneración nerviosa y evitándose así las limitaciones que se pueden presentar a la hora de obtener un injerto de nervio autólogo.

Estos conductos artificiales son combinados con células madre mesenquimales ofreciendo, no solo un buen potencial para la regeneración nerviosa, sino que también permiten la entrada de moléculas bioactivas que favorecen e inducen factores de crecimiento y de diferenciación para que las células madre se transformen en células nerviosas y así darse una recuperación funcional óptima ^{63,64}.

En 2015, Araújo-Filho., et al., realizaron una revisión sistemática sobre sustancias

naturales bioactivas en la regeneración nerviosa como posible potencial terapéutico en el tratamiento del aplastamiento del nervio ciático. Sin embargo, concluyeron que hacen falta más investigaciones para obtener una mayor evidencia. Por lo tanto, además del enfoque microquirúrgico y de la ingeniería de tejidos se están estudiando otros métodos de reparación nerviosa⁶⁵.

Otra modalidad de tratamiento es el uso de pegamento de fibrina. Sameem., et al., (2011), resumieron la literatura para discutir las diferencias en los resultados clínicos entre el uso de pegamento de fibrina y los métodos de sutura convencionales para la reparación de los nervios periféricos. Concluyeron que el rendimiento del pegamento de fibrina no era igual, si no superior, al de la microsutura al reparar los nervios periféricos.

En general, muchos autores informaron que el pegamento de fibrina era una modalidad más rápida y más fácil de usar que la reparación por microsutura pero no hay un solo ensayo humano bien controlado que evalúe la eficacia del pegamento de fibrina en relación con el de las técnicas de sutura. Esta técnica está limitada en reparaciones de gran longitud⁶⁶.

En odontología también se han estudiado diferentes modalidades de tratamiento para la recuperación neurosensorial. Los estudios se centran sobre todo en la regeneración del nervio dentario inferior y del nervio lingual⁶⁷.

El NDI puede dañarse durante muchas intervenciones diversas y los déficits neurosensoriales del NDI son muy significativos para los pacientes, lo que subraya la importancia de desarrollar protocolos de gestión actualizados para tratar la sensación alterada debido a una lesión del nervio⁶¹.

Dentro de los procedimientos coadyuvantes para la reparación del tejido nervioso, uno de los tratamientos más indicados es utilizar la vitamina B1 asociado con estriknina a dosis de 1 mg / ampolla, por 12 días en inyecciones intramusculares. Sin embargo, no hay garantía de la efectividad de estos procedimientos para la recuperación completa de la sensibilidad⁶⁸.

Hay que tener en cuenta que la recuperación neurosensorial espontánea puede ocurrir generalmente dentro del primer año después de la lesión, y no debe pasarse por alto⁴⁶. Si solo se sospecha daño en los nervios, y el paciente se queja de

anestesia en el labio inferior y mentón o hiperestesia sin dolor, no se requiere cirugía reconstructiva inmediata porque puede ocurrir una curación espontánea.

La recuperación completa es posible dentro de los 3 meses cuando el nervio solo se comprime sin pérdida de continuidad⁴⁷. Sin embargo, los pacientes con lesión nerviosa de moderada a grave tenían pocas probabilidades de recuperarse por completo, y los síntomas relacionados, como la disestesia, podrían tener un impacto físico y psicológico durante el período de espera⁴⁶.

La terapia láser de bajo nivel y la fotobiomodulación es un método complementario no invasivo que puede mejorar tanto en tiempo como en magnitud la recuperación neurosensorial en nervios lesionados de largo recorrido. Además, es bien tolerado por los pacientes debido a su falta de efectos adversos^{27,28,29,30,31,32,33}.

Miloro M, y Criddle TR., (2018) diseñaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 28 pacientes tratados con TLBN y placebo en el cual no encontraron diferencias significativas, pero sugirieron que la TLBN puede ser efectivo cuando se combina con terapia farmacológica, acupuntura y terapia cognitivo conductual para el tratamiento de lesiones nerviosas periféricas. Por ello creen que las futuras investigaciones deben ir encaminadas en este último aspecto²⁶.

En el ámbito microquirúrgico, si un defecto de nervio se puede reparar directamente sin tensión, normalmente se realiza una neurorrafia primaria. Esta técnica consiste en la sutura de un nervio seccionado con la que se quiere orientar y afrontar los fascículos nerviosos mediante puntos de sutura^{48,52}. En el estudio de Bagueri., et al., (2002) se describió una recuperación funcional sensorial RFS del 88,9% de los pacientes con neurorrafia (16 de 18)⁴⁹, y en otro estudio de 12 pacientes, todos obtuvieron una mejora de los resultados subjetivos, y el dolor y la hiperestesia mejoraron drásticamente a los 12 meses⁴⁶.

Aunque la neurorrafia es la opción más factible, todos los autores concuerdan en que el tamaño de la muestra es reducido para obtener buenas conclusiones^{44,46,51}. Además, la posibilidad de reparación directa de las lesiones del nervio alveolar inferior es bastante rara. Al estar encapsulado en el conducto dentario, no se puede movilizar y dificulta una reparación primaria sin tensión después de la resección

del segmento dañado⁴¹.

Como se describe anteriormente, el uso de injerto de nervio autólogo es una buena opción para la reparación microquirúrgica cuando la sutura epineural no se puede realizar. Los dos nervios más comúnmente utilizados para injertar el NDI son el nervio sural y el gran nervio auricular ⁴⁹.

La utilización de nervio sural es la técnica que se ha convertido en un método eficaz para la recuperación neurosensorial, y el tratamiento temprano ofrece mejores resultados^{34,35,36,37}. En una serie de casos, Biglioli. F., et al., (2015) repararon varios nervios dentarios inferiores mediante técnicas diferentes, y concluyeron que el injerto interposicional de nervio sural es el procedimiento más efectivo⁴⁷.

Además del injerto de nervio autólogo, también se han estudiado otro tipo de injertos. Por ejemplo, Rath., et al., (2002) describió un caso en el que utilizó un segmento de musculo digástrico al que lo sometió a un proceso de congelación y descongelación en nitrógeno líquido para luego suturarlo en el espacio entre el nervio mental y el NDI lateralizado. A los 14 meses, el paciente refirió una mejora subjetiva de la sensación alterada. Esta técnica ofrece la ventaja de que no se sacrifica un nervio secundario, pero es necesario investigar más sobre ella⁴⁵.

También se han usado injertos venosos como técnica regenerativa. Pogrel, M. A., & Maghen, A. repararon 6 nervios dentarios inferiores mediante injerto de vena facial. Los resultados clínicos fueron al menos tan buenos como los descritos con injertos de nervios autógenos.

Los fascículos nerviosos pueden crecer en la luz de una vena⁵⁵ y cuando una vena se envuelve alrededor de un nervio comprimido, proporciona un entorno protector que minimiza las adherencias que podrían causar la recompresión del nervio⁴⁸. Es posible que en defectos más cortos el injerto de vena actúe más como una membrana barrera en lugar de como un verdadero conducto para el crecimiento y esto también se ha sugerido con los injertos de Gore-Tex[®]. El hecho de que el nervio se mantenga en el conducto dentario puede ayudar a mantenerlo patente y estimular el crecimiento fascicular por la luz.

Por lo tanto, parece que hacen falta más estudios, pero es posible que los injertos

venosos pueden actuar como buenos conductos para estimular el crecimiento de los fascículos nerviosos comparado con otros materiales utilizados también para este fin⁵⁵. Sin embargo, según el trabajo de Biglioli. F., et al., (2015) sobre tres pacientes que recibieron un injerto venoso, estos experimentaron recurrencia del dolor dentro de los 2-3 meses posteriores a la cirugía, posiblemente debido a una contracción venosa postoperatoria en respuesta a la cicatrización⁴⁷.

Solo Zuniga JR. (2015) informó sobre una serie de casos de la utilización de aloinjerto nervioso para la reparación del nervio dentario inferior. Los aloinjertos nerviosos procesados proporcionan una microestructura organizada y una matriz extracelular inherente al tejido nervioso y se implanta utilizando la misma técnica microquirúrgica que para un injerto de nervio autógeno.

Los resultados mostraron una mejora en los NDI tratados y se compararon con el uso de colágeno tipo I, reconstrucciones con aloinjerto en nervios no trigeminales, con nervios autógenos en NDI y mediante el uso de tubo hueco mostrando resultados similares a la utilización de aloinjerto nerviosos. Mediante esta técnica se pueden reconstruir defectos de hasta 70 mm de longitud eliminando la necesidad de un sitio quirúrgico adicional o el sacrificio de un nervio sano. Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar otras variables y confirmar estadísticamente los resultados para avalar el buen resultado de la técnica⁴⁸.

Kim. JH., et al., (2011) ideó un método para superar las desventajas del injerto nervioso autólogo como crear otro defecto del donante, causar complicaciones neurológicas y duplicar la lesión de sutura que funciona como barrera. Esta técnica sacrifica intencionadamente el nervio incisivo y el agujero mentoniano se desplaza hacia el área del NDI dañado para que la reparación de los defectos se pueda lograr con anastomosis nerviosa de extremo a extremo con tensión mínima sin un injerto nervioso. Informaron que los 3 pacientes que recibieron esta técnica la toleraron bien y no presentaron ningún problema neurológico relacionado con la transección del nervio incisivo⁴⁴.

Debe mencionarse que desde el punto de vista metodológico en el estudio no se informa sobre criterios de inclusión o exclusión de pacientes, de pruebas para la evaluación neurosensorial o de tiempos de evolución tras el procedimiento.

Tampoco se han encontrado otros estudios sobre este tratamiento por lo que no se pueden sacar conclusiones sobre la evidencia del éxito de esta técnica.

Por otro lado, se han adoptado métodos que utilizan un conducto artificial como el uso de tubos de colágeno y ácido poliglicólico (PGA-c) para los casos en que el contacto de los extremos del nervio medial y distal es difícil debido a un largo espacio. El tubo PGA-c tiene cierto potencial para evitar el crecimiento de forma radial y aleatoria de los axones, y el contenido de colágeno facilita la regeneración axonal. Este método ofrece buenos resultados en la mejora neurosensorial pero no da mejoría a la hora de tratar la neuropatía dolorosa⁴⁰.

Mundinger., et al., (2012) informaron que el 100% de los pacientes experimentaron alivio del dolor, con una reducción promedio del dolor del 46%. El 80% de los pacientes que tomaban analgésicos narcóticos y neuropáticos dejaron de tomarlo tras la operación. Concluyeron que el uso de tubos nerviosos de ácido poliglicólico para reparar lesiones del nervio alveolar inferior es una alternativa efectiva al injerto de nervio. El procedimiento es seguro, rentable y no conlleva morbilidad en el sitio donante y se indica la evaluación continua de esta técnica con cohortes de pacientes más grandes⁴¹.

No solo se ha estudiado con tubo de PGA-c, la utilización de tubos de Gore-Tex[®] como conductos nerviosos también se ha empleado para la regeneración del NDI. Pogrel. M.A., et al., en un ensayo clínico con 7 pacientes en el que se colocaron los extremos proximal y distal del nervio en un tubo de Gore-Tex[®], solo obtuvieron resultados favorables de mejora neurosensorial en 2 pacientes, los cuales tenían defectos de 3 mm⁴².

En otro estudio, Pitta. M.C., et al., (2001) en una serie de 6 pacientes con disestesia dolorosa secundaria a lesiones de la NDI (n = 3), los reconstruyeron con tubos Gore-Tex[®] de 3 mm de diámetro suturados al epineuro de los troncos nerviosos proximales y distales. En este grupo de pacientes se determinó malos resultados clínicos y no se recomienda para la reconstrucción nerviosa de defectos de continuidad en el NDI⁴³. El pequeño número de la muestra no permite sacar conclusiones evidentes en ambos estudios, y han demostrado una correlación entre la longitud del espacio y los resultados clínicos negativos con el uso de conductos

de tubos huecos; por lo tanto, no se puede recomendar su uso para longitudes de espacio mayores a 5 mm⁴⁸.

Cuando se produce daño en el NDI por extrusión de material endodóntico en el conducto dentario; la eliminación del material y la descompresión nerviosa por si sola o mediante injerto de nervio sural resulta efectiva y la reparación tardía puede estar indicada y ser útil para la recuperación neurosensorial^{38,39}.

Se cree que hay muchos factores que afectan los resultados de la reparación del nervio periférico por microcirugía. Estos incluyen el tiempo entre la lesión y la reparación, el tipo y la extensión de la lesión, la vascularización del sitio de la lesión, la experiencia y la habilidad técnica del cirujano y, por lo tanto, la calidad de la reparación, la recolección y preparación del injerto, la tensión (si corresponde) durante la reparación y la edad y el estado general de salud del paciente. La reparación quirúrgica del NDI lesionado es una opción de tratamiento recomendada para pacientes con lesión nerviosa observada o disfunción sensorial persistente e inaceptable en una lesión no observada⁴⁹.

El mejor momento de la reparación microquirúrgica después de la lesión del nervio trigémino no ha llegado a una determinación a pesar de los debates en la literatura⁵³ y contiene diferentes definiciones de reparaciones tempranas y tardías, así como algunas diferencias en las conclusiones^{53,54}.

Hay autores que sostienen que la reparación debe realizarse tan pronto como se indique después de la lesión nerviosa, porque parece haber una reducción significativa en la probabilidad de un resultado exitoso después de 12 meses^{47,49}.

La mayor desventaja para proporcionar la opción de reparación nerviosa inmediata es que se necesita un microcirujano capaz de realizar dichas reparaciones en cualquier momento, así como la disponibilidad de un microscopio e instrumentación microquirúrgica adecuada⁵¹.

Bagueri. S., et al., (2012) describieron en su estudio que la posibilidad de lograr una RFS exhibió una disminución lineal del 11% con cada mes de tiempo entre la lesión y la reparación. Un análisis de las variables de resultado mostró que un período de tiempo cada vez mayor desde la lesión del NDI hasta su reparación quirúrgica y el aumento de la edad del paciente tenían efectos negativos sobre la

probabilidad de recuperar la RFS. Ningún otro factor (dolor solo como queja principal, causa de la lesión, hallazgo quirúrgico del alcance de la lesión nerviosa o tipo de operación realizada para reparar el NDI) tuvo un efecto significativo en el resultado. En su estudio, los pacientes presentaban un rango de edad de entre 15-75 años y encontraron que había una relación negativa significativa entre el aumento de la edad del paciente y los resultados⁴⁹.

Pogrel. MA., (2002) expone que parece ser que cuando un nervio se repara temprano, ambos extremos aún están intactos y son relativamente fáciles de refrescar y anastomosar. Sin embargo, cuando se explora una lesión después de aproximadamente 4 meses (particularmente en el nervio lingual), a menudo se forma un neuroma proximal y ocasionalmente incluso un neuroma distal más pequeño. Esto se debe a un intento espontáneo de reparación, pero, de hecho, el neuroma debe extirparse antes de que se pueda realizar la reparación quirúrgica, por lo tanto, existe una brecha mayor para la anastomosis. Esto significa que el nervio debe movilizarse en mayor medida para permitir una anastomosis directa, o puede aumentar las posibilidades de que se requiera un injerto interposicional. Por lo tanto, se esperaría que las reparaciones realizadas más tarde, donde es más probable que se forme un neuroma, tengan un pronóstico más pobre. Además, en algunas reparaciones que se realizan tardíamente, el segmento distal del nervio parece bastante normal, pero en otros casos, parece haberse degenerado en una entidad mucho más pequeña y fibrosa, que es mucho más difícil de detectar. Esto podría explicar por qué algunas reparaciones postergadas funcionan bien y otras no; puede depender de si la formación de neuroma se produjo durante los meses intermedios y si el muñón distal se ha degenerado. Las reparaciones tempranas no tienen este problema.⁵³

Se hace evidente que se han descrito varias técnicas para la regeneración del nervio dentario lesionado. Como se ha visto tras la revisión de la literatura, el injerto de nervio autólogo es la técnica más utilizada para la reparación del nerviosa cuando la sutura directa epineural no es posible. Hay que destacar, que esta técnica presenta ciertas desventajas como la generación de comorbilidades en el sitio donante del paciente.

Sin embargo, hay dos tratamientos regenerativos que ofrecen grandes ventajas con respecto a al injerto de nervio autólogo, como son el aloinjerto y la terapia láser de bajo nivel.

El aloinjerto, además de reducir la morbilidad del sitio donante, ofrece la posibilidad de regenerar defectos de gran longitud y la terapia láser puede ser un buen método no invasivo para promover la regeneración nerviosa.

Por ello, en el presente estudio se propone un modelo experimental con la combinación de ambos tratamientos para ver los resultados que ofrece el aloinjerto en la recuperación neurosensorial y si esta es mejorada por la terapia láser de bajo nivel.

5.1. Modelo experimental

El Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU) es una institución multidisciplinar dedicada a la investigación, formación e innovación en el ámbito sanitario. Además, posee una dilatada experiencia en investigación traslacional en varios campos de especialización⁶⁹. Por todo ello presenta las condiciones idóneas para llevar a cabo la presente investigación.

Los animales experimentales se han utilizado durante mucho tiempo para la investigación y los resultados obtenidos han mejorado indudablemente la calidad y la eficacia de la medicina y la salud. Los roedores, carnívoros, lagomorfos, cerdos, pequeños rumiantes y simios son los animales más comunes utilizados en neurociencia (Mohanty et al., 2019)⁷⁰.

Los modelos animales en cirugía nerviosa se pueden dividir en roedores y no roedores. Los roedores incluyen animales como ratas, ratones, conejillos de Indias, hámster, etc., mientras que los no roedores en cirugía de nervios incluyen conejos, monos, caballos, gatos, perros, ovejas, cerdo, etc⁷¹.

En general, se prefieren los animales de menor tamaño, ya que la regeneración nerviosa dependiente de la longitud y la reinervación del órgano final es más rápida en comparación con los humanos⁷². Además, debido a la alta disponibilidad con costos de mantenimiento moderados, los convierte en un modelo competitivo e indispensable para experimentos de pruebas quirúrgicas eficientes y de alto

rendimiento⁷³.

Sin embargo, una desventaja es que la dinámica de la regeneración nerviosa periférica puede ser diferente a la de los modelos animales grandes, incluidos los humanos, debido a problemas de escala⁷³.

Por otro lado, los animales más grandes como el mono, el caballo y el perro son difíciles de conseguir y caros de transportar y mantener, y por lo tanto se usan con poca frecuencia⁷¹.

Por ello, no hay ninguna especie animal distinta que cumpla todos los requisitos para un modelo animal ideal. Ciertos modelos son adecuados para comprender la neurobiología regenerativa, mientras que otros son mejores para la evaluación preclínica de la eficacia⁷⁴.

La facilidad de disponibilidad, el menor grado de cuidado y costo de mantenimiento, la aceptación social, la tolerancia al cautiverio y la resistencia relativa a las infecciones posquirúrgicas han convertido a la rata, el modelo animal más utilizado en cirugía de nervios. El costo relativamente bajo de las ratas en comparación con estos modelos alternativos presenta una ventaja significativa^{58,72}. Las especies de ratas comúnmente utilizadas son Wistar, Sprague-Dawley, Lewis, etc^{71,74}.

Aunque, no hay pruebas suficientes para apoyar el uso de unas u otras especies, el conejo proporciona una posible alternativa a la rata con sus nervios más grandes y gruesos y ofrece la posibilidad de generar defectos más amplios que se asemejen al ser humano. Además, tienen movimientos maseterinos más activos, desarrollo de la mandíbula y mayor tamaño y peso que las ratas, por lo que son un muy buen modelo animal para estudiar los nervios de la cabeza y el cuello (Hwang et al., 2008) por ello en el presente estudio se escoge la utilización de conejos de la especie cunicula de Nueva Zelanda.

Gran parte de la literatura consiste en la investigación con nervios motores en variados modelos animales, así como la investigación de subespecialistas quirúrgicos en el tratamiento de lesiones en las manos. Debido a que los nervios inferior alveolar y lingual llevan información sensorial y sensorial especial y no son nervios motores, se debe tener precaución al comparar diversas modalidades

de tratamiento y tasas de éxito, por ello en el presente modelo experimental se utilizará el nervio dentario inferior de conejo para su estudio⁷⁵.

La elección de utilizar xenoinjerto de matriz extracelular limpia y desceleurizada procedente de nervio periférico de donante humano se fundamenta en que proporcionan una microestructura organizada y una matriz extracelular inherente al tejido nervioso y se implanta utilizando la misma técnica microquirúrgica que para un injerto de nervio autógeno y mediante esta técnica se pueden reconstruir defectos de mayor longitud eliminando la necesidad de un sitio quirúrgico adicional o el sacrificio de un nervio sano⁴⁸.

El material del donante autólogo es muy limitado en número y a menudo no coincide con los defectos nerviosos del lado de la reconstrucción. Además, la morbilidad del lado del donante después de la cosecha del autoinjerto puede conducir a complicaciones postoperatorias con formación de neuroma, pérdida de sensibilidad permanente y cicatrices adherentes.

El xenoinjerto no solo reduce a cero todas estas desventajas, sino que según la literatura permite la reparación de nervios seccionados de mayor longitud.

Además, el láser de bajo nivel puede ser un complemento no invasivo útil para promover la curación de heridas neuronales en defectos creados quirúrgicamente⁷⁶, por ello se ha incluido en este estudio para comprobar si ofrece una eficacia significativa como terapia coadyuvante al implante quirúrgico de matriz extracelular.

La selección de láser GaAlAs se debe a su empleo precedente en ratas y conejos mostrando buenos resultados. Khullar et al., (1995) concluyó en su estudio con ratas que puede acelerar el proceso de curación después de una lesión de axonotmesis en un nervio motor y sensorial mixto de mamíferos⁷⁶. Miloro et al., (2002) lo utilizó en un ensayo clínico con conejos y el uso del láser mostró un aumento objetivo en la neuroregeneración en un defecto creado quirúrgicamente. En este caso la lesión fue reparada mediante un tubo de Gore-Tex® y en defectos de 6 mm⁷⁵.

La terapia mediante láser GaAlAs, no solo se ha estudiado en animales, sino también en humano como terapia coadyuvante en procedimientos

microquirúrgicos para la recuperación neurosensorial, como se ha descrito anteriormente en el presente estudio. Todos los autores concluyeron que este tipo de tratamiento puede ser efectiva, mostrando mejoras tanto objetivas como subjetivas y acelerando el tiempo de la recuperación de la lesión, además de ser un método no invasivo ^{26,27, 29, 30, 31, 22,33}.

Este modelo experimental servirá para valorar si esto es así y si el láser de bajo nivel ayuda a una mejor y rápida rehabilitación como terapia coadyuvante, por ello se emplearán ambas terapias en conjunto.

Si los resultados de este proyecto de investigación animal ofrecen buenos resultados, podría abrir las puertas a la investigación en humanos en una etapa posterior con objeto de aportar un avance en las opciones terapéuticas de las lesiones del nervio dentario inferior.

6. Conclusiones

1. La recuperación funcional de las lesiones nerviosas del nervio dentario inferior depende del tiempo entre la lesión y la reparación, el tipo y la extensión de la lesión, la experiencia y habilidad técnica del cirujano y la edad y el estado general de salud del paciente.
2. Cuando no ocurre la curación espontánea de las lesiones nerviosas, la microcirugía es la terapia que mejores resultados ofrece en cuanto a la recuperación del nervio dentario inferior.
3. Dentro de las modalidades terapéuticas microquirúrgicas, los hallazgos más favorables se detectan en la neurorrafia directa (cuando el defecto nervioso lo permite) y el autoinjerto.
4. La terapia láser de bajo nivel puede ser es un método complementario no invasivo que puede mejorar tanto en tiempo como en magnitud la recuperación neurosensorial en nervios lesionados de largo recorrido. Además, es bien tolerado por los pacientes debido a su falta de efectos adversos.
5. Respecto a la investigación animal, el conejo representa un modelo óptimo para el estudio sobre regeneración nerviosa del nervio dentario inferior.
6. La elaboración de un proyecto de investigación animal en conejos relativo a la reparación de los defectos por medio de xenoinjerto Avance® y terapia láser de

bajo nivel, puede proporcionar información favorable para su diseño pertinente en humanos y la consiguiente extrapolación de sus resultados para facilitar la recuperación neurosensorial de las lesiones del nervio dentario inferior.

7. Bibliografía

1. Pawlina W. Histología. Texto y atlas. Correlación con biología molecular y celular. 7ª. Wolters Kluwer; 2016.
2. García B. Regeneración de las lesiones críticas del nervio periférico con factores de crecimiento. Estudio experimental. [Doctorado]. Universidad de Valladolid; 2013.
3. Garrido J. Regeneración de nervios periféricos mediante constructos tridimensionales de células madre mesenquimales de la grasa e hidrogeles de fibrina-agarosa. [Doctorado]. Universidad de Granada; 2011.
4. Jiménez EM. Efecto del factor de crecimiento endotelial secretado por células transducidas en la regeneración nerviosa periférica. [Doctorado]. Universidad Complutense de Madrid; 2011.
5. Blanco MG, Puia SA. Revisión bibliográfica de la anatomía del nervio dentario inferior y su implicancia en la cirugía implantológica de los sectores posteriores mandibulares. Rev Fac Odontol [Internet]. 2014;11–7. Available from:<http://www.odon.uba.ar/revista/2014rev66/art2.pdf>.
6. Kqiku L, Weiglein AH, Pertl C, Biblekaj R, Städtler P. Histology and intramandibular course of the inferior alveolar nerve. Clin Oral Investig [Internet]. 2011;15(6):1013–6. Available from: 10.1007/s00784-010-0459-x.
7. Andreu C. Análisis morfométrico y modelo matemático del nervio dentario inferior. [Doctorado]. Universidad Complutense de Madrid; 2014.
8. Soleri JJ. Eventos adversos relacionados con el nervio dentario inferior en implantología oral. [Doctorado]. Universidad Complutense de Madrid; 2017.
9. Rodella LF, Buffoli B, Labanca M, Rezzani R. A review of the mandibular and maxillary nerve supplies and their clinical relevance. Arch Oral Biol [Internet]. 2012;57(4):323–34. Available from: 10.1016/j.archoralbio.2011.09.007.
10. Parra JED, Ríos JB, Bedoya LEQ. El Concepto Histórico Posgalénico sobre la Estructura y Función de los Nervios Craneales. Int J Morphol [Internet].

- 2015;33(4):1273–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022015000400013>.
11. Lesión de la médula espinal: Esperanza en la investigación: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. Available from: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/lesion_de_la_medula_espinal.htm.
 12. Battiston B, Papalia I, Tos P, Geuna S. Chapter 1: Peripheral nerve repair and regeneration research: a historical note. 2009 [cited 2020 May 23]; 87:1–7. Available from: 10.1016/S0074-7742(09)87001-3.
 13. López V. Bases celulares de la regeneración y regeneración en las lesiones de los nervios periféricos. [Máster]. Universidad de Valladolid; 2013.
 14. Vijayavenkataraman S. Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: A review on design, materials and fabrication methods. *Acta Biomater* [Internet]. 2020;106:54–69. Available from: 10.1016/j.actbio.2020.02.003.
 15. Romano CR, Moros CV, Fraguas MR, Lapeña PG, Arrevola NR. Etiología de la parestesia del nervio dentario inferior relacionada con el tratamiento de conductos radiculares. *Gac Dent Ind y Prof* [Internet]. 2010;(214):120–9. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3205241>.
 16. Hillerup S. Iatrogenic injury to the inferior alveolar nerve: etiology, signs and symptoms, and observations on recovery. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2008;37(8):704–9. Available from: 10.1016/j.ijom.2008.04.002.
 17. Libersa P, Savignat M, Tonnel A. Neurosensory disturbances of the inferior alveolar nerve: a retrospective study of complaints in a 10-year period. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2007;65(8):1486–9. Available from: 10.1016/j.joms.2007.03.023.
 18. Cruz EGAD La, Añaños FH. Disturbio neurosensorial del nervio dentario inferior asociado al tratamiento endodóntico de una tercera molar. Reporte de caso. *Rev Estomatológica Hered* [Internet]. 2011;21(2):93. Available from: 10.20453/reh.v21i2.239.
 19. Lin C-S, Wu S-Y, Huang H-Y, Lai Y-L. Systematic Review and Meta-Analysis on Incidence of Altered Sensation of Mandibular Implant Surgery. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(4):e0154082. Available from: 10.1371/journal.pone.0154082.

20. Alhassani AA, AlGhamdi AST. Inferior alveolar nerve injury in implant dentistry: diagnosis, causes, prevention, and management. *J Oral Implantol* [Internet]. 2010;36(5):401–7. Available from: 10.1563/AAID-JOI-D-09-00059.
21. Carbonare MD, Zavattini A, Duncan M, Williams M, Moody A. Injury to the inferior alveolar and lingual nerves in successful and failed coronectomies: systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017 Nov;55(9):892–8. Available from: 10.1016/j.bjoms.2017.09.006.
22. Li R, Liu Z, Pan Y, Chen L, Zhang Z, Lu L. Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. *Cell Biochem Biophys* [Internet]. 2014;68(3):449–54. Available from: 10.1007/s12013-013-9742-1.
23. Faroni A, Mobasser SA, Kingham PJ, Reid AJ. Peripheral nerve regeneration: experimental strategies and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2015 Mar;82–83:160–7. Available from: 10.1016/j.addr.2014.11.010.
24. Arslantunali D, Dursun T, Yucel D, Hasirci N, Hasirci V. Peripheral nerve conduits: technology update. *Med Devices (Auckl)* [Internet]. 2014;7:405–24. Available from: 10.2147/MDER.S59124.
25. Noël L, Liverneaux P. Tratamiento y rehabilitación de las lesiones nerviosas periféricas. *EMC - Kinesiterapia - Med Física* [Internet]. 2014;35(2):1–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1293-2965\(14\)67308-4](https://doi.org/10.1016/S1293-2965(14)67308-4).
26. Miloro M, Criddle T-R. Does Low-Level Laser Therapy Affect Recovery of Lingual and Inferior Alveolar Nerve Injuries? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;76(12):2669–75. Available from: 10.1016/j.joms.2018.06.001.
27. Guarini D, Gracia B, Ramírez-Lobos V, Noguera-Pantoja A, Solé-Ventura P. Laser Biophotomodulation in Patients with Neurosensory Disturbance of the Inferior Alveolar Nerve After Sagittal Split Ramus Osteotomy: A 2-Year Follow-Up Study. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2018;36(1):3–9. Available from: 10.1089/pho.2017.4312.
28. Mohajerani SH, Tabeie F, Bemanali M, Tabrizi R. Effect of Low-Level Laser and Light-Emitting Diode on Inferior Alveolar Nerve Recovery After Sagittal Split Osteotomy of the Mandible: A Randomized Clinical Trial Study. *J*

- Craniofac Surg [Internet]. 2017 Jun;28(4):e408–11. Available from: 10.1097/SCS.0000000000002929.
29. Pol R, Gallesio G, Riso M, Ruggiero T, Scarano A, Mortellaro C, et al. Effects of Superpulsed, Low-Level Laser Therapy on Neurosensory Recovery of the Inferior Alveolar Nerve. *J Craniofac Surg [Internet]*. 2016 Jul;27(5):1215–9. Available from: 10.1097/SCS.0000000000002757.
 30. Khullar SM, Brodin P, Barkvoll P, Haanaes HR. Preliminary study of low-level laser for treatment of long-standing sensory aberrations in the inferior alveolar nerve. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 1996;54(1):2–8. Available from: 10.1016/s0278-2391(96)90290-6°.
 31. Khullar SM, Emami B, Westermarck A, Haanaes HR. Effect of low-level laser treatment on neurosensory deficits subsequent to sagittal split ramus osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod [Internet]*. 1996;82(2):132–8. Available from: 10.1016/s1079-2104(96)80215-0.
 32. Gasperini G, de Siqueira ICR, Costa LR. Lower-level laser therapy improves neurosensory disorders resulting from bilateral mandibular sagittal split osteotomy: a randomized crossover clinical trial. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-Facial Surg [Internet]*. 2014 Jul;42(5):130. Available from: 10.1016/j.jcms.2013.07.009.
 33. Miloro M, Repasky M. Low-level laser effect on neurosensory recovery after sagittal ramus osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod [Internet]*. 2000;89(1):12–8. Available from: 10.1016/s1079-2104(00)80006-2.
 34. Chang Y-M, Rodriguez ED, Chu Y-M, Tsai C-Y, Wei F-C. Inferior alveolar nerve reconstruction with interpositional sural nerve graft: a sensible addition to one-stage mandibular reconstruction. *J Plast Reconstr aesthetic Surg JPRAS [Internet]*. 2012 Jun;65(6):757–62. Available from: 10.1016/j.bjps.2011.12.028.
 35. LaBanc JP, Epker BN, Jones DL, Milam S. Nerve sharing by an interpositional sural nerve graft between the great auricular and inferior alveolar nerve to restore lower lip sensation. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 1987 Jul;45(7):621–7. Available from: 10.1016/0278-2391(87)90275-8.

36. Hayashida K, Hiroto S, Morooka S, Kuwabara K, Fujioka M. The vascularized sural nerve graft based on a peroneal artery perforator for reconstruction of the inferior alveolar nerve defect. *Microsurgery* [Internet]. 2015 Mar;35(3):244–8. Available from: 10.1002/micr.22346.
37. Biglioli F, Kutanovaite O, Autelitano L, Lozza A, Moneghini L, Bulfamante G, et al. Surgical treatment of painful inferior alveolar nerve injuries following endodontic treatment: a consecutive case series of seven patients. *Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;21(4):461–6. Available from: 10.1007/s10006-017-0656-8.
38. Bianchi B, Ferri A, Varazzani A, Bergonzani M, Sesenna E. Microsurgical Decompression of Inferior Alveolar Nerve After Endodontic Treatment Complications. *J Craniofac Surg* [Internet]. 2017 Jul;28(5):1365–8. Available from: 10.1097/SCS.00000000000003672.
39. Byun S-H, Kim S-S, Chung H-J, Lim H-K, Hei W-H, Woo J-M, et al. Surgical management of damaged inferior alveolar nerve caused by endodontic overfilling of calcium hydroxide paste. *Int Endod J* [Internet]. 2016 Nov;49(11):1020–9. Available from: 10.1111/iej.12560.
40. Seo K, Terumitsu M, Inada Y, Nakamura T, Shigeno K, Tanaka Y. Prognosis After Surgical Treatment of Trigeminal Neuropathy with a PGA-c Tube: Report of 10 Cases. *Pain Med* [Internet]. 2016;17(12):2360–8. Available from: 10.1093/pm/pnw088.
41. Mundinger GS, Prucz RB, Rozen SM, Tufaro AP. Reconstruction of the inferior alveolar nerve with bioabsorbable polyglycolic acid nerve conduits. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2012;129(1):110e-117e. Available from: 10.1097/PRS.0b013e3182362a87.
42. Pogrel MA, McDonald AR, Kaban LB. Gore-Tex tubing as a conduit for repair of lingual and inferior alveolar nerve continuity defects: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 1998 Mar;56(3):319–22. Available from: 10.1016/s0278-2391(98)90107-0.
43. Pitta MC, Wolford LM, Mehra P, Hopkin J. Use of Gore-Tex tubing as a conduit for inferior alveolar and lingual nerve repair: experience with 6 cases. *J Oral*

- Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2001 May;59(5):493–6; discussion 497. Available from: 10.1053/joms.2001.22671.
44. Kim J-H, Kim S-M, Jung H-J, Kim M-J, Lee J-H. Effective end-to-end repair of inferior alveolar nerve defect by using nerve sliding technique. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2011 Sep;112(3):28. Available from: 10.1016/j.tripleo.2011.03.039.
45. Rath EM. Skeletal muscle autograft for repair of the human inferior alveolar nerve: a case report. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2002 Mar;60(3):330–4. Available from: 10.1053/joms.2002.30601.
46. Leung YY, Cheung LK. Longitudinal Treatment Outcomes of Microsurgical Treatment of Neurosensory Deficit after Lower Third Molar Surgery: A Prospective Case Series. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(3):e0150149. Available from: 10.1371/journal.pone.0150149.
47. Biglioli F, Allevi F, Lozza A. Surgical treatment of painful lesions of the inferior alveolar nerve. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-Facial Surg* [Internet]. 2015 Oct;43(8):1541–5. Available from: 10.1016/j.jcms.2015.07.036.
48. Zuniga JR. Sensory outcomes after reconstruction of lingual and inferior alveolar nerve discontinuities using processed nerve allograft--a case series. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015;73(4):734–44. Available from: 10.1016/j.joms.2014.10.030.
49. Bagheri SC, Meyer RA, Cho SH, Thoppay J, Khan HA, Steed MB. Microsurgical repair of the inferior alveolar nerve: success rate and factors that adversely affect outcome. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2012;70(8):1978–90. Available from: 10.1016/j.joms.2011.08.030.
50. Shanti RM, Ziccardi VB. Use of decellularized nerve allograft for inferior alveolar nerve reconstruction: a case report. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2011 Feb;69(2):550–3. Available from: 10.1016/j.joms.2010.10.004.

51. Tay ABG, Poon CY, Teh LY. Immediate repair of transected inferior alveolar nerves in sagittal split osteotomies. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2008;66(12):2476–81. Available from: 10.1016/j.joms.2008.06.062.
52. Strauss ER, Ziccardi VB, Janal MN. Outcome assessment of inferior alveolar nerve microsurgery: a retrospective review. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2006;64(12):1767–70. Available from: 10.1016/j.joms.2005.11.111.
53. Pogrel MA. The results of microneurosurgery of the inferior alveolar and lingual nerve. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2002 May;60(5):485–9. Available from: 10.1053/joms.2002.31841.
54. Mozsary PG, Syers CS. Microsurgical correction of the injured inferior alveolar nerve. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 1985 May;43(5):353–8. Available from: 10.1016/0278-2391(85)90256-3.
55. Pogrel MA, Maghen A. The use of autogenous vein grafts for inferior alveolar and lingual nerve reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2001 Sep;59(9):985–93. Available from: 10.1053/joms.2001.25821.
56. Júnior EDP, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C. Facial nerve repair with epineural suture and anastomosis using fibrin adhesive: an experimental study in the rabbit. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2004;62(12):1524–9. Available from: 10.1016/j.joms.2004.05.216.
57. Hwang K, Kim SG, Kim DJ, Lee CH. Laser welding of rat's facial nerve. *J Craniofac Surg* [Internet]. 2005 Nov;16(6):1102–6. Available from: 10.1097/01.scs.0000179740.60671.e5.
58. Hwang K, Kim SG, Kim DJ. Hypoglossal-facial nerve anastomosis in the rabbits using laser welding. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2008 Oct;61(4):452–6. Available from: 10.1097/SAP.0b013e31815f12a5.
59. Knox CJ, Hohman MH, Kleiss IJ, Weinberg JS, Heaton JT, Hadlock TA. Facial nerve repair: fibrin adhesive coaptation versus epineurial suture repair in a rodent model. *Laryngoscope* [Internet]. 2013 Jul;123(7):1618–21. Available from: 10.1002/lary.23885.

60. Liu P, Zhang Z, Liao C, Zhong W, Li P, Zhang W. Dynamic Quantitative Assessment of Motor Axon Sprouting after Direct Facial-Hypoglossal End-To-Side Neuroorrhaphy in Rats. *J Reconstr Microsurg* [Internet]. 2018 Jul;34(6):436–45. Available from: [10.1055/s-0038-1636539](https://doi.org/10.1055/s-0038-1636539).
61. Kushnerev E, Yates JM. Evidence-based outcomes following inferior alveolar and lingual nerve injury and repair: a systematic review. *J Oral Rehabil* [Internet]. 2015 Oct;42(10):786–802. Available from: [10.1111/joor.12313](https://doi.org/10.1111/joor.12313).
62. Jiang X, Lim SH, Mao H-Q, Chew SY. Current applications and future perspectives of artificial nerve conduits. *Exp Neurol* [Internet]. 2010 May;223(1):86–101. Available from: [10.1016/j.expneurol.2009.09.009](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.09.009).
63. Ashraf R, Sofi HS, Beigh MA, Sheikh FA. Recent trends in peripheral nervous regeneration using 3D biomaterials. *Tissue Cell* [Internet]. 2019;59:70–81. Available from: [10.1016/j.tice.2019.06.003](https://doi.org/10.1016/j.tice.2019.06.003).
64. Huang C-W, Huang W-C, Qiu X, da Silva F, Wang A, Patel S, et al. The Differentiation Stage of Transplanted Stem Cells Modulates Nerve Regeneration. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):17401. Available from: [10.1038/s41598-017-17043-4](https://doi.org/10.1038/s41598-017-17043-4).
65. Araújo-Filho HG, Quintans-Júnior LJ, Barreto AS, Almeida JRGS, Barreto RSS, Quintans JSS. Neuroprotective Effect of Natural Products on Peripheral Nerve Degeneration: A Systematic Review. *Neurochem Res* [Internet]. 2016;41(4):647–58. Available from: [10.1007/s11064-015-1771-2](https://doi.org/10.1007/s11064-015-1771-2).
66. Sameem M, Wood TJ, Bain JR. A systematic review on the use of fibrin glue for peripheral nerve repair. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2011 Jun;127(6):2381–90. Available from: [10.1097/PRS.0b013e3182131cf5](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182131cf5).
67. Leung YY, Fung PP-L, Cheung LK. Treatment modalities of neurosensory deficit after lower third molar surgery: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2012;70(4):768–78. Available from: [10.1016/j.joms.2011.08.032](https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.08.032).
68. Torre FD La, Alfaro C. Parestesia postquirúrgica: terapia con láser de baja potencia. Reporte de 2 casos. *Rev Estomatológica Hered* [Internet]. 2016;26(2):92–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.20453/reh.v26i2.2871>.

69. Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón [Internet]. Available from: <https://www.ccmijesususon.com/>.
70. Mohanty CB, Bhat DI, Devi BI. Use of animal models in peripheral nerve surgery and research. *Neurol India* [Internet]. 2019;67(Supplement):S100–5. Available from: 10.4103/0028-3886.250706.
71. Toia F, Giesen T, Giovanoli P, Calcagni M. A systematic review of animal models for experimental neuroma. *J Plast Reconstr aesthetic Surg JPRAS* [Internet]. 2015 Oct;68(10):1447–63. Available from: 10.1016/j.bjps.2015.05.013.
72. Vela FJ, Martínez-Chacón G, Ballestín A, Campos JL, Sánchez-Margallo FM, Abellán E. Animal models used to study direct peripheral nerve repair: a systematic review. *Neural Regen Res* [Internet]. 2019;15(3):491–502. Available from: 10.4103/1673-5374.266068.
73. Kornfeld T, Vogt PM, Radtke C. Nerve grafting for peripheral nerve injuries with extended defect sizes. *Wien Med Wochenschr* [Internet]. 2019 Jun;169(9–10):240–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30547373>.
74. Angius D, Wang H, Spinner RJ, Gutierrez-Cotto Y, Yaszemski MJ, Windebank AJ. A systematic review of animal models used to study nerve regeneration in tissue-engineered scaffolds. *Biomaterials* [Internet]. 2012 Nov;33(32):8034–9. Available from: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.056.
75. Miloro M, Halkias LE, Mallery S, Travers S, Rashid RG. Low-level laser effect on neural regeneration in Gore-Tex tubes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2002;93(1):27–34. Available from: 10.1067/moe.2002.119518.
76. Khullar SM, Brodin P, Messelt EB, Haanaes HR. The effects of low level laser treatment on recovery of nerve conduction and motor function after compression injury in the rat sciatic nerve. *Eur J Oral Sci* [Internet]. 1995 Oct;103(5):299–305. Available from: 10.1111/j.1600-0722.1995.tb00030.x.

Anexo I

1. Protocolo de investigación

El siguiente modelo experimental está basado en la metodología y los procedimientos de Miloro. M., et al., (2018), Miloro. M., et al., (2002), García. B., (2013), Campos. J. L., (2009) y Kokkalis, Z., (2010) modificados.

2. Título del proyecto

Lesiones en nervio dentario inferior reparados mediante xenoinjertos desceleurizados y terapia láser de bajo nivel. Ensayo clínico doble ciego en conejos de Nueva Zelanda.

3. Objetivos

El objetivo del proyecto es evaluar los resultados que ofrece el xenoinjerto en la recuperación neurosensorial y si esta es mejorada por la terapia láser de bajo nivel.

Como objetivo secundario se pretende analizar la influencia de la longitud del segmento lesionado en la recuperación neurosensorial.

4. Justificación para el modelo animal

La elección de este animal se fundamenta en que proporciona nervios más grandes y gruesos y se les puede generar defectos más grandes ya que hay mayor disponibilidad. Además, la capacidad de regeneración es más lenta, que en otras especies animales, y se asemeja más a la del ser humano y tienen movimientos maseterinos más activos, desarrollo de la mandíbula y mayor tamaño y peso que las ratas, por lo que son un muy buen modelo animal para estudiar los nervios de la cabeza y el cuello.

5. Modelo animal

La selección de la muestra estará determinada por los criterios éticos establecidos para el empleo de animales de experimentación en cuanto al empleo del menor número posible de animales y usando un muestreo por conveniencia ajustado a los criterios anteriormente descritos.

En el estudio se utilizarán un total de 20 conejos de la especie cunícula de raza Neozelandesa suministrados por el CCMIJU y se mantendrán en las condiciones habituales en el servicio de animalario de dicho centro.

Los animales, todos de peso medio al inicio de la experimentación de 4 kg para hacer homogéneos los grupos, serán observados durante los días previos a la intervención y se seleccionarán solamente aquellos libres de enfermedades como diarrea, parasitación externa, conjuntivitis, caída de pelo o rinitis.

6. Estabulario y condiciones de mantenimiento

Los animales entrarán en el animalario del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (Carretera Nacional 521, Km 41.8 - 10071, 10004 Cáceres). Es una institución multidisciplinar dedicada a la investigación, formación e innovación en el ámbito sanitario. Posee una dilatada experiencia en investigación traslacional, en varios campos de especialización. En este centro los animales permanecerán el tiempo de cuarenta y aclimatación reglamentario.

Las condiciones de alojamiento, zootécnicas y de cuidado serán las habituales para la especie. No requieren cambios significativos en el alojamiento ni en el cuidado.

Serán alojados en el CCMIJU en jaulas individuales con cubeta de polisulfono con una superficie de 4.670 cm² y 40 cm de altura y un lecho de virutas de madera. Dichas jaulas están identificadas con el número de microchip del animal. Temperatura ambiental de 20-24 °C, con humedad relativa al 55% y quince renovaciones de aire por hora. Ciclos de 12h de luz/oscuridad con control de la intensidad.

Se evaluará diariamente el consumo normal de agua y alimentos. Los animales permanecerán en sus jaulas hasta completar su periodo de estabulación predeterminado, de acuerdo a los tiempos de estudio.

7. Instalaciones

Se utilizarán las instalaciones del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón correspondientes al quirófano de microcirugía donde se efectuarán las

intervenciones quirúrgicas y al laboratorio de terapia celular donde realizarán las tinciones, cortes y estudio de las muestras histológicas.

8. Tamaño muestral

A partir de los resultados obtenidos en trabajos precedentes como de Kokalis, Z (2010), en este proyecto de investigación se considera que un tamaño muestral de 20 conejos puede ser un número ajustado a los dos tipos de tratamientos que se someterán a estudio para intentar obtener un resultado estadísticamente significativo

9. Distribución de los grupos

La muestra se dividirá en 4 grupos porque se quiere valorar la influencia de la longitud de la lesión a la hora de repararlos y si la terapia láser ofrecerá resultados beneficiosos sobre la reparación.

Por todo ello, los 20 conejos se dividirán en los siguientes grupos.

- **Grupo 1** (n=5): Defecto de 10 mm e injerto de Avance® ambos nervios
- **Grupo 2** (n=5): Defecto de 20 mm e injerto de Avance® en ambos nervios
- **Grupo 3** (n=5): Defecto de 30 mm e injerto de Avance® en ambos nervios
- **Grupo 4** (n=5): Defecto de 40 mm e injerto de Avance® en ambos nervios

Avance® es un xenoinjerto que está hecho a partir de matriz extracelular limpia y desceleurizada procedente de nervio periférico de donante humano. Ofrece reparaciones nerviosas de hasta 70 mm.

Durante la terapia láser, la asignación al azar de los grupos de tratamiento y placebo se asegurará cuando, al llegar a una sesión de tratamiento, un investigador seleccionará un sobre sellado que contendrá una tarjeta "A" o "B" en el interior.

Luego, la unidad láser se cambiará a la posición especificada después de lo cual el investigador aplicará LNB o placebo.

10. Intervenciones

Cuidados preoperatorios

En primer lugar, se le realiza su correspondiente examen clínico para confirmar su adecuación a este estudio.

Se administrará anestesia general usando xilazina 7 mg / kg, acepromacina 1 mg / kg y ketamina 40 mg / kg por vía intramuscular. Además, se infiltrará lidocaína al 1% con epinefrina 1: 100,000 para anestesia local y hemostasia. Posteriormente, se deja tranquilo el animal, hasta que se observan signos de inducción anestésica.

Por último, para establecer unas condiciones de asepsia mínimas del campo quirúrgico, se procederá a su rasurado que se realiza en seco en la región maxilar superior y mandibular. A continuación, se procederá a la limpieza de la zona con un vaporizador de Clorhexidrina, Hibitane®. Por último, se aseptiza el campo rasurado con Betadine®.

Instrumental

- Instrumental quirúrgico

• Instrumental macroquirúrgico.

Se utilizará material macroquirúrgico, aunque delicadamente, durante la disección de la piel y músculo hasta llegar al nervio dentario del conejo. El conjunto utilizado se compone de:

- Mango de bisturí metálico de diversos tamaños.
- Hojas de bisturí de diferentes numeraciones.
- Porta-agujas de Mayo.
- Tijera quirúrgica de Mayo recta y curva.
- Tijera de disección curva.
- Pinza de disección de Adson con y sin dientes.
- Pinzas hemostáticas finas tipo mosquito (Hartman) curvas.
- Separadores manuales pequeños de Farabeuf.
- Electrobisturí de cirugía oral profesional Ultrasurgery de Woodpecker para decorticación mandibular.

• Material microquirúrgico

Medios de magnificación

- Microscopio quirúrgico. Se empleará para las técnicas de microcirugía nerviosa el microscopio PENTERO 800 con módulo de fluorescencia (Zeiss).

Suturas

- Sutura de Nylon monofilamento de 8/0 cara cortante y doble aguja.
- Sutura de seda trenzada de 3/0 con aguja TB/15 (Marín®, Lorca, España).

Instrumental microquirúrgico

Se utilizará instrumental microquirúrgico de acero inoxidable compuesto de:

- Porta-agujas de recto y curvo sin cierre, con mecanismo de resorte para evitar maniobras bruscas con mango plano.
- Tijeras de Wescott para disección fina (curvas y romas) y para corte (rectas y puntiagudas).
- Pinzas rectas y curvas tipo relojero denominadas pinzas Dumont.
- Clamps vasculares.

Procedimiento quirúrgico

Mediante microscopio quirúrgico, el investigador 1 someterá a todos los conejos a procedimientos quirúrgicos idénticos que consisten en una incisión en la línea media desde el mentón hasta el hueso hioides y una disección subperióstica para exponer bilateralmente el borde inferior y la mandíbula lateral. Los nervios alveolares inferiores serán expuestos bilateralmente a través de una decorticación inferolateral de la mandíbula desde el agujero mental hasta el ángulo de la mandíbula con un bisturí piezoeléctrico.

El nervio dentario inferior será expuesto y generará el defecto de acuerdo a la longitud correspondiente a cada grupo.

El defecto se reparará mediante Avance®. Este xenoinjerto está hecho a partir de matriz extracelular limpia y descelulizada procedente de nervio periférico de donante humano. El proceso de limpieza conserva la estructura microtubular inherente a la matriz extracelular del nervio original, al tiempo que limpia las células, residuos celulares y ciertas proteínas como los proteoglicanos de condroitin sulfato.

El injerto se implanta y conecta los extremos distal y proximal de un nervio seccionado transversalmente y funciona como un andamiaje que permite a los axones en regeneración crecer en el tejido nervioso distal del paciente permitiendo una reparación sin tensiones.

El producto viene colocado en una bandeja de plástico y se introduce en bolsas de “Chevron” de aluminio termosellada para proporcionar una barrera estéril. La temperatura de conservación es de -40°C . Para ello el producto se envía congelado en hielo seco en contenedores homologados. Se debe mantener a esta temperatura hasta su utilización.

Se escogerá el injerto Avance® y se cortará a la longitud similar a la lesión efectuada para asegurar una reparación sin tensiones. Previamente se extraerá del envase la bolsa de aluminio que contiene el injerto y utilizando una técnica aséptica estándar, se posará sobre el campo estéril.

Seguidamente se abrirá la bolsa y se extraerá la bandeja de plástico, que se abrirá y se llenará el depósito de descongelación premoldeado con solución salina estéril a temperatura ambiente durante 5 a 10 minutos para su descongelación.

Una vez descongelado el injerto se sostiene por el epineuro más exterior y se implantará empleando la misma técnica quirúrgica sin tensiones utilizada en cualquier autoinjerto nervioso mediante sutura de nylon 8-0.

El xenoinjerto no utilizado se desechará según la normativa de eliminación de tejidos humanos.

Al finalizar los procedimientos, se cerrarán el músculo y la piel. Se evaluará el estado postoperatorio general y funcional hasta la eutanasia de los conejos para analizar las consecuencias histológicas en el nervio alveolar inferior, y obtener las conclusiones correspondientes a todo el proceso de experimentación.

11. Cuidados postoperatorios

Se administrarán antibióticos: Syvaquilol (7mg/kg) cada 24h durante 5 días y analgesia: Buprenorfina (0.5mg/kg) cada 8 horas durante 3 días. Las curas de la herida quirúrgica serán vigiladas hasta el cierre de las mismas.

Si fuera necesario se administrará a los animales Prinperam en caso de ver que no come, ya que aumenta el apetito.

Todo el procedimiento anestésico y analgésico lo llevará a cabo la Unidad de Anestesiología del Centro de cirugía de mínima Invasión Jesús Usón.

12. Terapia láser

La terapia láser se procederá 24h después de la intervención de forma aleatoria y se aplicará a la piel intacta. El tiempo de tratamiento será de 30 minutos, una vez al día durante 20 días, con tres cursos en total. Este procedimiento será realizado por dos investigadores, uno de ellos será el encargado de aleatorizar el tratamiento y el otro de aplicar el láser o placebo.

El sistema de suministro láser GaAlAs consistirá en una unidad de control y una sonda de mano, conectada a la unidad por un cable flexible (Sistema PHOTON * PLUSTM, Rønvig A / S, Daugaard Dinamarca). El sistema será programado para entregar una onda continua de 400mW de infrarrojo cercano a 830nm. Cuando se mantiene en contacto con la piel o la mucosa perpendicular al área a tratar, el láser produce en el lugar de 0,15 cm² con una potencia incidente de 2,7 mW / cm². La potencia en la sonda se reducirá en un 10% (a 360 mW) si la guía de luz doblada se usó para la aplicación intraoral.

Todas las unidades incluirán un interruptor con 3 posiciones distintas, A, B y C. Las posiciones A y B emitirán siempre una luz LED azul y una luz LED verde respectivamente. Estas luces emitidas pueden corresponder con la terapia con láser activo o con una luz placebo. Cuando se emita la luz no habrá ninguna señal audible o visual que permita saber si se aplicó láser o no.

La posición C funcionará como un configurador del aparato (potencia, tiempo, energía) que podrán verificarse en la pantalla y será la posición de la que se parta en cada sesión de tratamiento. Todos los dispositivos de aparatos experimentales serán calibrados por Rønvig A / S, Daugaard Dinamarca, para asegurar la consistencia en la entrega de energía de salida.

La calidad real del láser de las posiciones de alternancia será cegada para los investigadores y permanecerá desconocida hasta que se apliquen a los datos mediante la adquisición del código del fabricante para el análisis de datos. Esencialmente, ninguno de los investigadores sabrá qué posición de alternancia realmente producía láser de bajo nivel (LBN) o placebo. Los sobres sellados que contienen los códigos de fabricación que especifican qué posición emitirán LBN, se mantendrán bajo llave en un lugar de almacenamiento seguro en la localización

del tratamiento en el caso improbable de complicaciones imprevistas durante el tratamiento.

La asignación al azar de los grupos de tratamiento y placebo se asegurará cuando, al llegar a una sesión de tratamiento, un investigador seleccionará un sobre sellado que contendrá una tarjeta "A" o "B" en el interior. Luego, la unidad láser se cambiará a la posición especificada después de lo cual el investigador aplicará LNB o placebo.

Durante el tratamiento, la sonda láser se mantendrá estable y en contacto cercano con el área a tratar, y siempre perpendicular a la superficie con cuidado para garantizar que el sitio de la terapia esté limpio y sin interferencias como el vello del animal. La sonda en ángulo se usará para las aplicaciones intraorales, mientras que la sonda recta en ubicaciones extraorales.

Los sujetos en los cuatro grupos recibirán LNB o placebo en puntos anatómicos predeterminados que estarán lo más cerca posible de la rama del nervio dentario inferior con estimulación transcutánea o transmucosa.

PROCEDIMIENTO				
Grupos	Tamaño muestra	Cirugía	Terapia láser	Eutanasia y toma de muestras
1	5 conejos de la especie cunícula de raza Neozelandesa	Defecto de 10 mm en nervio dentario inferior de cada lado reparado con Avance®	24h después de la intervención de forma aleatoria. Tiempo de tratamiento de 30 minutos, una vez al día durante 20 días	3 meses después de la intervención
2	5 conejos de la especie cunícula de raza Neozelandesa	Defecto de 20 mm en nervio dentario inferior de cada lado reparado con Avance®	24h después de la intervención de forma aleatoria. Tiempo de tratamiento de 30 minutos, una vez al día durante 20 días	3 meses después de la intervención
3	5 conejos de la especie cunícula de raza Neozelandesa	Defecto de 30 mm en nervio dentario inferior de cada lado reparado con Avance®	24h después de la intervención de forma aleatoria. Tiempo de tratamiento de 30 minutos, una vez al día durante 20 días	3 meses después de la intervención

4	5 conejos de la especie cunícula de raza Neozelandesa	Defecto de 40 mm en nervio dentario inferior de cada lado reparado con Avance®	24h después de la intervención de forma aleatoria. Tiempo de tratamiento de 30 minutos, una vez al día durante 20 días	3 meses después de la intervención
---	---	--	---	------------------------------------

13. Pruebas neurofisiológicas

Al inicio y en la cita de explantación, justo antes de ella (3 meses), se realizará la prueba de velocidad de conducción nerviosa.

Para dicha prueba se estimulará al nervio mediante parches de electrodos colocados sobre la piel. Se colocarán dos electrodos en la piel sobre el nervio. Un electrodo estimula el nervio con un impulso eléctrico suave. El otro electrodo lo registra. La actividad eléctrica resultante queda registrada por otro electrodo. Esto se repite por cada nervio que se analiza. Luego, se calcula la velocidad midiendo la distancia entre los electrodos y el tiempo que les lleva a los impulsos eléctricos desplazarse entre los electrodos.

Se utilizará para la medición un equipo EMGs, marca Neurotrac® Myoplus Pro 2, con software propio de registro para PC.

14. Sacrificio de los animales

En la eutanasia, los animales serán anestesiados como se describió anteriormente y se sacrificarán con una inyección de solución de cloruro de potasio y se recogerá el tejido nervioso para el procesamiento histológico. El sacrificio de todos los grupos se procederá 3 meses después de la intervención.

15. Toma de muestras y análisis histológico

Se resecará el nervio 5 mm proximal y distal a la colocación del injerto, con un clip en el extremo muy proximal para servir como marcador de orientación. Todas las muestras se fijarán en formalina durante 24 horas.

Las muestras de nervios se cortarán en segmentos en el injerto medio, proximal a la envoltura y distal a la envoltura. El tejido se deshidratará a través de etanol graduado y se embeberá en parafina y se seccionará a lo largo del plano transversal

con un espesor de 3 a 4 mm. El tejido incluido en parafina y se teñirá fucsina básica y azul de toluidina para resaltar los axones mielinizados.

A las muestras se les asignaron números aleatorios, de modo que el evaluador de las características histológicas no sabrá si la muestra recibió o no terapia con terapia láser de bajo nivel (TLBN).

Las muestras se examinarán histomorfométricamente para determinar el área total de la superficie fascicular, el diámetro axonal medio y la densidad axonal en los segmentos nerviosos proximales, medios y distales a microscopía óptica y electrónica.

Todas las muestras serán revisadas por un patólogo cegado a los grupos experimentales cuando sea posible.

16. Análisis estadístico

Como la muestra es limitada (n=20), se realizará la prueba de Shapiro Wilk para determinar si sigue una distribución normal y seleccionar la prueba estadística más adecuada: la prueba t de Student en caso de pruebas paramétricas y la prueba de rango de signo de Wilcoxon en caso de pruebas no paramétricas

Se trabajará a un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$) y una potencia del 80%.

Anexo II

MEMORIA ECONÓMICA APROXIMADA	
GASTOS	
Compra de 20 conejos y cuidado x 3 meses	20.000,00 €
Injerto Avance® x 40	Cesión por confirmar
Láser PHOTON * PLUS TM	9.842,86 €
Total	29.842,86 €

**COMITÉ DE ÉTICA EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL DEL CENTRO DE CIRUGÍA DE
MÍNIMA INVASIÓN “JESÚS USÓN” (CEEA-CCMIJU)**

SOLICITUD DE EVALUACIÓN DE PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Título del procedimiento: Lesiones en nervio dentario inferior reparados mediante xenoinjertos desceleurizados y terapia láser de bajo nivel. Ensayo clínico doble ciego en conejos de Nueva Zelanda.	
Convocatoria (Pública o Privada): Privada	
Representante (en su caso) de la empresa externa: Alberto Anta Escuredo	
Fecha prevista de inicio: 10 de octubre de 2020	Fecha prevista finalización:
Fecha de solicitud de la evaluación: 15 de abril de 2020	
¿Se llevará a cabo el proyecto bajo normas de Buenas Prácticas de Laboratorio?	
<input checked="" type="checkbox"/> Si	¿Por qué motivo? Porque las instalaciones cuentan con personal cualificado, recursos humanos y servicios de apoyo suficientes para la variedad y número de estudios que realiza, la estructura organizativa es adecuada y porque el centro ha establecido pautas para la capacitación y la vigilancia de la salud del personal adecuadas a los estudios que se efectúen en las instalaciones.
<input type="checkbox"/> No	

A. Datos del Investigador Responsable

NIF/Pasaporte: XXXXXXXXXX		
Apellidos: Anta Escuredo		
Nombre: Alberto		
Unidad/Servicio/Centro: Universidad del País Vasco		
Telf: XXXXXXXXXX	Fax:	E-mail: