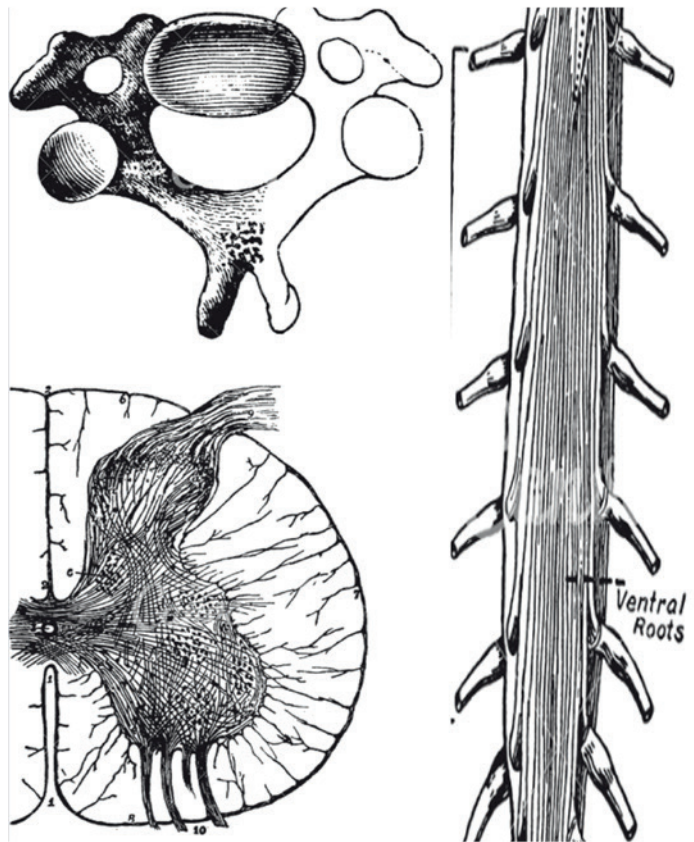


# **Implante de polipirrol sintetizado por plasma: Una nueva propuesta de uso para la lesión por avulsión en la coneja doméstica (*Oryctolagus cuniculus*)**



**Zamantha Flores Lozada**  
**Alan Flores Hernández**  
Doctorado en Ciencias Biológicas,  
Universidad Autónoma de Tlaxcala.

**Ana Laura Alvarez Mejía**  
**R. Olayo**

**Juan Morales Corona**  
Departamento de Física,  
Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa.

**René Zempoalteca Ramírez**  
**Dora Luz Corona Quintanilla**  
Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta,  
Universidad Autónoma de Tlaxcala.



## Resumen

La locomoción es un comportamiento fundamental que permite a los animales desplazarse en distintos ambientes y direcciones. El desplazamiento es regulado por circuitos sensomotores a nivel de médula espinal, específicamente en los segmentos lumbares. Una de las lesiones que afectan estos segmentos es la separación de la médula espinal de las raíces nerviosas. Si la separación ocurre en el asta ventral de la médula espinal, se denomina avulsión de raíz ventral (ARV). Debido a la compleja fisiopatología que se desencadena después de la ARV, resulta necesario desarrollar estrategias eficientes para reparar y regenerar las fibras nerviosas avulsionadas. En los últimos años, el uso de implantes creados a partir de materiales poliméricos ha ganado relevancia en el ámbito biológico y médico. El polipirrol es uno de los polímeros más estudiados y, debido a sus propiedades semiconductoras, es un biomaterial de interés para la regeneración axonal. Esto ha llevado a proponer el uso de implantes de polipirrol como tratamiento para el daño axonal causado por la avulsión.

**Palabras clave:** Avulsión de raíz ventral, polipirrol, médula espinal, regeneración axonal.

## Abstract

Locomotion is a fundamental behavior that allows animals to move in different environments and directions. Movement is regulated by sensorimotor circuits at the level of the spinal cord, specifically in the lumbar segments. One of the injuries that affect these segments is the separation of the spinal cord from the nerve roots. If the separation occurs in the ventral horn of the spinal cord, it is called a ventral root avulsion (VRA). Due to the complex pathophysiology

of VRA, it is necessary to development efficient strategies to repair and regenerate the avulsed nerve fibers. In recent years, the use of implants created from polymeric materials has gained relevance in the biological and medical field. Polypyrrole is one of the most studied polymers and, due to its electroconductive properties, is a biomaterial of interest for axonal regeneration. This has led to the proposal of using polypyrrole implants as a treatment for axonal damage caused by avulsion.

**Keywords:** Ventral root avulsion, polypyrrole, spinal cord, axonal regeneration.

## Introducción

La médula espinal es una estructura importante del sistema nervioso que integra la información que regula las conductas de locomoción y postura. En distintas especies de animales ambas conductas son esenciales para desplazarse y obtener alimento. En ambas conductas, el mantenimiento del tono muscular, la postura y el estiramiento de los ligamentos se regulan mediante la interacción entre la médula espinal, los nervios y los músculos estriados (Deliagina et al., 2007; Farley et al., 2014). La comunicación eficiente entre estas estructuras resulta fundamental y cualquier alteración o daño provocará la interrupción entre la médula espinal, las vías nerviosas y la musculatura estriada, lo que resultará en un deterioro de la función motora.

Los accidentes automovilísticos son una de las principales causas de daño en la interacción entre la médula espinal, los nervios y la musculatura estriada. Debido al impacto mecánico, la médula espinal y los axones (que forman los nervios) son especialmente vulnerables. Los segmen-

tos más susceptibles de la médula espinal a sufrir lesiones son los lumbares. En los segmentos lumbares se localizan motoneuronas que regulan la contracción de la musculatura estriada de las extremidades inferiores. Del asta ventral de la médula espinal emergen específicamente axones que forman los nervios periféricos (Eggers et al., 2016; Farley et al., 2014).

Los axones son vías largas y delgadas que emergen desde el soma o cuerpo de las neuronas y tienen la función de transmitir impulsos eléctricos. Estos forman paquetes que emergen de la médula espinal y constituyen las raíces espinales. Posteriormente, las raíces espinales forman los nervios. Sin embargo, las raíces espinales pueden sufrir estiramiento, compresión y/o separación del asta ventral de la médula espinal debido a la tracción mecánica durante los impactos en los accidentes automovilísticos. Específicamente, el rompimiento de las raíces espinales a nivel del asta ventral se conoce como avulsión de raíz ventral (ARV). La ARV produce daño físico primario que conlleva a procesos de necrosis de los segmentos afectados. Posteriormente, se desencadenan procesos secundarios que aumentarán la respuesta inflamatoria, la isquemia, la excitotoxicidad y el estrés oxidativo, lo cual resulta en la muerte celular y la formación de la cicatriz glial. Esta cicatriz impide la adecuada interacción eléctrica entre la médula espinal, los nervios y los músculos estriados (Eggers et al., 2016; Farley et al., 2014).

Todo lo anterior permite comprender que la interacción neuromuscular es fundamental para el control motor y mantenimiento postural del organismo. En la actualidad, la población joven muestra una mayor incidencia de lesiones espina-

les, como la ARV. Por lo tanto, surge una necesidad constante de desarrollar tratamientos efectivos para abordar este tipo de problemas, que son difíciles de tratar y reparar las raíces avulsionadas.

Estudios recientes han abordado la creación de materiales compatibles con el organismo (biomateriales), desde aproximaciones experimentales hasta su uso en tratamientos terapéuticos. Los biomateriales, también llamados materiales biomédicos, son una clase de materiales naturales o sintéticos que se pueden utilizar para diagnosticar, reparar, tratar e inducir la regeneración de células, tejidos y órganos. Uno de los biomateriales más prometedores para tratar lesiones del sistema nervioso es el polipirrol sintetizado por plasma (Olayo et al., 2008; Cruz et al., 2012).

El polipirrol tiene la capacidad de soportar y modular el crecimiento de diferentes tipos de células, además de poseer propiedades eléctricas similares a las de los metales, como la conductividad. Esta propiedad, que convierte al polipirrol en un material idóneo para reparar la degeneración axonal y restaurar la conductividad eléctrica de los nervios afectados por la ARV. Por lo tanto, el polipirrol es un biomaterial adecuado para aplicaciones biológicas y biomédicas.

En este estudio se propone utilizar polipirrol sintetizado por plasma como tratamiento terapéutico para reparar lesiones causadas por ARV en un modelo animal de conejas.

### **Lesiones medulares**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el término «lesión medular» hace referencia a los daños sufridos en la

**LESIONES ESPINALES**

<i>Tipo de lesión</i>	<i>Factor</i>	<i>Ejemplo</i>
<i>No traumática</i>	Tumores, infecciones, enfermedades autoinmunes y/o degenerativas.	Meningitis  Esclerosis múltiple  Poliomielitis
<i>Traumática</i>	Resultado de la fuerza ejercida en un evento fatídico el cual causa daño directo y agudo en la médula espinal y sus estructuras.	Lesiones a las raíces nerviosas

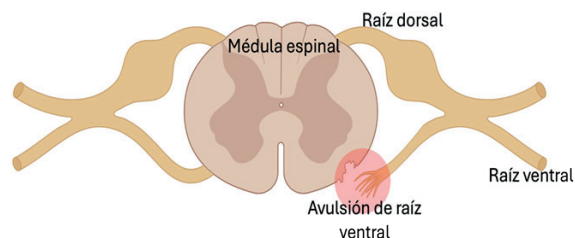
*Tabla 1. Descripción de los tipos de lesiones que afectan a la médula espinal.*

médula espinal como consecuencia de un traumatismo o de una enfermedad degenerativa. En su informe titulado “International perspectives on spinal cord injuries”, se detalló que el 90 % de las lesiones medulares son causadas por factores traumáticos; mientras el 10 % restante es debido a factores no traumáticos (Tabla 1).

Para México, las lesiones medulares constituyen un problema de salud significativo, porque afecta la calidad de vida de quienes las padecen. Las lesiones medulares pueden tener diversas causas, desde caídas, actos de violencia y accidentes automovilísticos (OMS 2013; Pérez-Estudillo y cols. 2018). En nuestro país no existen informes precisos de incidencia y prevalencia sobre lesiones medulares. Sin embargo, se estima que hay una incidencia de 18.1 lesionados por millón de habitantes cada año, existiendo alrededor de 1064 casos anuales. (OMS 2013; Pérez-Estudillo y cols. 2018).

### **Avulsión de raíz ventral**

Los accidentes de tráfico son el principal factor de riesgo que provoca la ruptura y separación de las raíces nerviosas de la médula espinal, anteriormente se mencionó que cuando la separación ocurre específicamente en la zona ventral de la médula espinal se le denomina ARV (Figura 1).



*Figura 1. Esquemización de la lesión por avulsión (Imagen creada a través de BioRender).*

Las raíces ventrales se caracterizan por ser un tejido frágil, el soma de sus motoneuronas se localiza en la sustancia gris del asta ventral y sus axones emergen de esta asta y forman los nervios. Nervios que llevan

información hacia sus efectores, como los músculos estriados (Farley et al., 2014).

Después de la ARV, se produce un cambio significativo en la estructura de la médula espinal. La ARV provoca una degeneración de axones sensitivos, pero principalmente de axones motores (Flores-Lozada Z, 2021, datos de maestría sin publicar). Debido a la baja supervivencia de las motoneuronas se disminuye la sinapsis y el aumento de la reacción de las células gliales (como astrocitos y microglía) conduce a la formación de la "cicatriz glial". Esta respuesta inflamatoria aumenta los daños causados por la lesión, ya que obstaculiza el crecimiento de nuevos axones, impide el establecimiento de vías nerviosas y paso de información eléctrica (Eggers et al., 2016).

Después de una lesión nerviosa, la regeneración axonal es crucial para la recuperación funcional. La ARV deteriora la información sensorial y motora de las extremidades inferiores e interrumpe las señales bioeléctricas transmitidas entre el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y los efectores. Sin intervención quirúrgica y/o tratamiento de las raíces avulsionadas, las probabilidades de regenerar y/o restablecer las vías nerviosas afectadas son bajas. Por lo tanto, surge la necesidad de establecer métodos eficaces para promover la regeneración. Los biomateriales han mostrado un gran potencial en la reparación del tejido nervioso debido a sus propiedades de biocompatibilidad y capacidad de mediar el crecimiento celular (Olayo et al., 2008; Cruz et al., 2012).

### **Materiales poliméricos y su uso en el área biológica y médica**

En las últimas décadas se han desarrollado el uso de materiales poliméricos sintéti-

cos para la creación de implantes con alto potencial biomédico para tratamientos después de algún tipo de lesión medular.

Los polímeros sintéticos utilizados son:

- Poli (2-hidroxietil metacrilato), el cual incrementa la angiogénesis y la regeneración axonal (Hejcl et al., 2008).
- Poli[N-(2-hidroxipropil) metacrilamida], el cual induce la mielinización de los axones y reduce la formación de la cicatriz glial (Bakshi et al., 2004)
- Polipirrol (PPy/I) el cual se ha descrito que tiene un efecto neuroprotector en el tejido nervioso (Olayo et al., 2008; Cruz et al., 2012).

Estudios previos realizados por el grupo de polímeros de la Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Iztapalapa en colaboración multidisciplinaria con diversas instituciones como el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) han demostrado en diversas investigaciones que los polímeros semiconductores favorecen la preservación del tejido nervioso. Los animales con sección medular completa e implantes de PPy/I muestran recuperación motora y sensorial.

Esas investigaciones describen que los implantes con polímeros semiconductores derivados del pirrol y sintetizados por plasma se integran y preservan la médula espinal. Esto favorece y aumenta la supervivencia neuronal, permitiendo el crecimiento axonal y potenciando la recuperación funcional después de una lesión

en la médula espinal (Olayo et al., 2008; Cruz et al., 2012).

A partir de estos descubrimientos, resulta crucial investigar su aplicación en distintos tipos de lesiones espinales como la ARV y explorar su efecto neuroprotector en otros modelos animales, como la coneja doméstica (*Oryctolagus cuniculus*).

### **La coneja doméstica: un modelo experimental de estudio para la avulsión**

En los últimos años, los lagomorfos son utilizados como modelo animal para estudiar el control postural y su deterioro después de una lesión medular. El modelo animal de la coneja resulta importante para este estudio, porque en esta especie se ha descrito que las lesiones por ARV a nivel lumbosacro inhiben los reflejos que involucran la función vesical, uretral y la actividad de los músculos perineales (Corona-Quintanilla et al., 2020). En este mismo modelo se determinó que, después de cuatro semanas de la lesión por ARV en el segmento lumbar 6 (L6) se reduce la conducción nerviosa (a nivel de raíz dorsal) de nervios, preferentemente motores, de la extremidad inferior (Flores-Lozada Z, 2021, datos de maestría sin publicar).

En el laboratorio de Fisiología de la Reproducción del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, el modelo de la coneja doméstica ha sido esencial para responder diferentes preguntas acerca de la anatomía y funciones del tracto urogenital inferior.

Estudios previos realizados en el modelo de la coneja proponen que uno de los efectos inmediatos de la ARV en los segmentos lumbar 6 y sacro 2 es la disminución en la función ve-

sical y la activación de músculos perineales, como el bulboesponjoso (Corona-Quintanilla et al., 2020), músculo de gran importancia para la expulsión de orina.

La coneja doméstica (Figura 2) resulta ser un modelo animal primordial, ya que reproduce fisiopatologías similares a las de los humanos con lesiones medulares y de las raíces nerviosas. Este modelo experimental para tratar lesiones por ARV genera nuevo conocimiento que podría evitar que los tratamientos de regeneración nerviosa existentes fracasen o muestren resultados ineficientes en el restablecimiento de las conexiones de las raíces ventrales y su posible reinervación de los efectores.



*Figura 2. Representación esquemática de la coneja doméstica (Oryctolagus cuniculus).*

### **Desarrollo Polipirrol-yodo (PPy/I) para su uso como implante en el modelo de avulsión de raíz ventral**

La síntesis del polímero se realizó en el Departamento de Física de la Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Iztapalapa empleando la técnica de polimerización por plasma, se sintetizó Polipirrol-Yodo (PPy/I) en un reactor tubular de vidrio de 9 cm de diámetro externo y 20 cm de longitud sellado en cada extre-

mo por una tapa de acero inoxidable, en el centro de cada tapa se coloca una varilla y en su extremo se acopla un electrodo, en el interior del reactor los electrodos se fijan a una distancia de separación entre ellos de 10 cm, estos electrodos se conectan a un generador de radio frecuencia (Cruz et al., 1999). Para realizar la reacción de polimerización por uno de los accesos de una tapa se suministra pirrol y por el otro acceso se introduce el yodo, vapores de pirrol se introducen de forma continua y vapores de yodo se suministran a intervalos, de cada 10 minutos de reacción la válvula de yodo se abre por 4 minutos. Se depositó una película delgada de polipirrol sobre toda la superficie interna del reactor, esta película se recuperó para fabricar las pastillas que se utilizaron como implante.

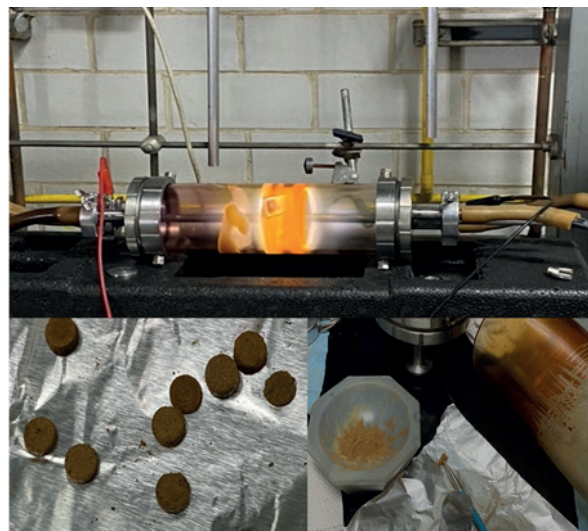
<i>Radiofrecuencia</i>	13.5 MHz
<i>Presión promedio</i>	$1.5 \times 10^{-2}$ Torr
<i>Tiempo de reacción</i>	180 minutos
<i>Potencia de descarga</i>	30 W

*Tabla 2. Parámetros del reactor de plasma para la síntesis del polímero.*

Una vez obtenida la película de y/I se retira con una espátula y se muele en un mortero de ágata, hasta obtener un polvo fino color café. Después el polvo se depositó en un dado de acero inoxidable para hacer pastillas haciendo presión manual durante 5 minutos (Figura 3).

### **Cirugía de avulsión unilateral derecha en el segmento lumbar 6**

Las conejas estuvieron alojadas en jaulas individuales de acero inoxidable (50 x 60



*Figura 3. Fotografías que muestran al reactor durante la realización de síntesis de polipirrol por plasma y obtención de las pastillas.*

x 40 cm) bajo condiciones de bioterio en el Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta de la Universidad Autónoma de Tlaxcala. El ciclo luz-oscuridad es de 16:8 h, donde la luz se enciende a las 6:00 a.m. La temperatura se mantiene a  $(24 \pm 2) ^\circ\text{C}$ . Se proporcionan 200 gramos de alimento (Purina Coneja Chow) y agua ad libitum. Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados en el laboratorio de Fisiología de la Reproducción, perteneciente al Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta.

Las conejas fueron preanestesiadas con Xilazina (PROCIN® Xilazina, PiSA-Agropecuaria) y Ketamina (Ketamin® Pet de Aranda Manufactura) en una relación 1:1 (1 ml por vía intramuscular). Una vez sedadas, se rasuró la parte dorso-caudal y se colocaron en posición de cúbito prono, procediendo luego con la asepsia de la región dorsolumbar. Posteriormente, se les administró Isoflurano (ISOFLOR® Líquido) vía respiratoria, en una concentración de 1.0 al 2.5 % junto con de oxígeno. Bajo un este-

reomicroscopio, se realizó una incisión en la piel y músculos de la línea media dorso-lumbar y, con la ayuda de unas gubias, se llevó a cabo una laminectomía desde la vértebra lumbar 5 hasta la lumbar 7. Se localizó la raíz que emerge del segmento medular L6 y, con la ayuda de un fórceps avulsionador, se procedió a romper la raíz ventral de dicho segmento (Figura 4).

### Diseño experimental y análisis

El diseño experimental es un diseño de dos factores (avulsión e implante) completamente aleatorizados con tres tratamientos (SHAM, ARV L6 y ARV L6+PPy/I). Los datos obtenidos son expresados como la media  $\pm$  error estándar, se someten a la prueba de normalidad de Shapiro-Wilks y pasando la prueba se determinaron las diferencias significativas ( $P < 0.05$ ).

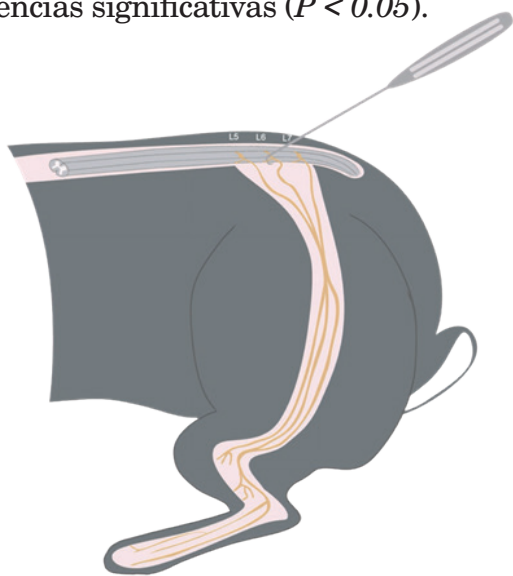


Figura 4. Esquema de la médula espinal y localización de las raíces que emergen del segmento L6 durante el procedimiento de la avulsión de la raíz ventral.

### Resultados

Una de las consecuencias de la ARV es la pérdida de la función motora, lo que limita la movilidad y la capacidad de realizar

actividades físicas. Para este trabajo se examinó la conducta de locomoción como parámetro de evaluación para observar el efecto del implante de PPy/I en la lesión por ARV en L6.

Se usaron pruebas de observación visual para valorar la conducta de movilidad de los animales lesionados. Estas observaciones consisten en la visualización de grabaciones y fotografías del estado postural de los animales en los días 4, 15 y 29 post lesión de ARV en L6.

Los hallazgos obtenidos sugieren que la ARV en L6 afecta directamente la comunicación entre la médula espinal, el nervio y el músculo provocando cambios drásticos en la postura de las extremidades. Esto modifica la conducta de ambulación y la postura de las conejas, afectando cómo se apoyan en las dos extremidades inferiores, levantan el tronco superior y mantienen una postura bípeda.

**Efecto de la ARV en L6 sobre la conducta motora en la coneja**  
Los resultados obtenidos de la prueba conductual en el arenero de campo abierto mostraron diferencias entre los tres grupos después de la lesión por ARV L6.

#### • Patrón de ambulación

Los resultados del tiempo de ambulación mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ( $F=9.183$ ,  $P=0.0001$ ) (ver Gráfica 1).

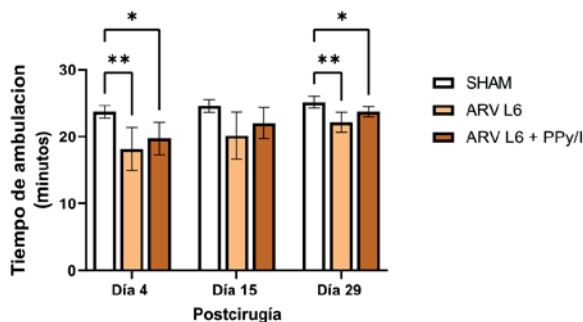
Sin embargo, cuando se consideró la interacción entre el tipo de tratamiento (SHAM, ARV L6 y ARV L6+PPy/I) y el tiempo después de la cirugía (días 4, 15 y 29 post lesión), no se encontraron diferencias significativas ( $F=1.27$ ,  $P=0.317$ ).



Por separado, ambos factores sí mostraron diferencias importantes:

- Para el tipo de tratamiento, los valores fueron  $F=13.1$ ,  $P=0.0035$ .
- Para el tiempo después de la cirugía, los valores fueron  $F=15.2$ ,  $P=0.001$ .

Esto significa que el tipo de tratamiento y el tiempo después de la cirugía afectan de manera individual la capacidad y el tiempo de ambulación que ocupan los animales para desplazarse. En resumen, la condición de los animales, es decir, el efecto de la avulsión provoca diferencias en el tiempo de ambulación de los animales y se puede sugerir que las conejas implantadas con PPy/I obtuvieron mayor tiempo de movilidad y/o desplazamiento en el arenero, que el grupo con la lesión por ARV L6.

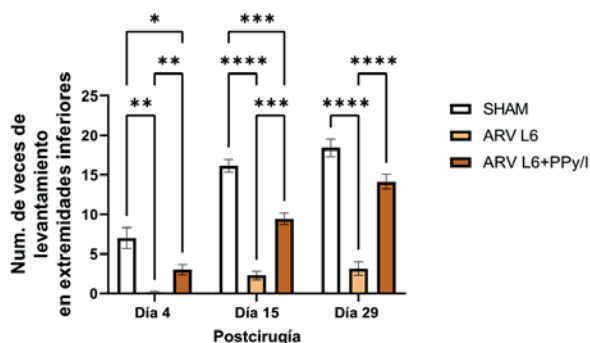


Gráfica 1. Tiempo de ambulación en conejas SHAM ( $n=4$ ), ARV L6 ( $n=4$ ) y ARV L6+PPy/I ( $n=4$ ) al día 4, 15 y 29 post cirugía. Los valores son medias  $\pm$  E.E con  $P < 0.05$  se consideró significativo.

### • Levantamiento del tronco superior

Durante la prueba de ambulación, se registró la conducta en la que los animales se apoyan en sus dos extremidades inferiores, levantan el tronco superior y mantienen

una postura bípeda. Se observaron diferencias significativas entre los tres grupos, con una interacción significativa entre los factores condición (SHAM, ARV L6 y ARV L6+PPy/I) y tiempo post cirugía (días 4,15 y 29) ( $F=12.3$ ,  $P=0.0006$ ). Por separado, tanto la condición como el día postcirugía también mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $F=171$ ,  $P=0.0001$ ;  $F=96.6$ ,  $P=0.0001$ , respectivamente) (ver Gráfica 2).



Gráfica 2. Número de veces de levantamiento en extremidades inferiores durante la prueba de ambulación de conejas SHAM ( $n=4$ ), ARV L6 ( $n=4$ ) y ARV L6+PPy/I ( $n=4$ ) al día 4, 15 y 29 post cirugía. Los valores son medias  $\pm$  E.E con  $P < 0.05$  se consideró significativo.

El parámetro de levantamiento sobre las extremidades inferiores fue utilizado como indicador de postura. Los resultados indican que la lesión por ARV L6 produce inmovilidad en la extremidad afectada, falta de apoyo en las extremidades inferiores, y la incapacidad de levantar el tronco superior y mantener una postura bípeda.

Las conejas con ARV L6 mostraron un desplazamiento muy limitado durante la prueba de ambulación y, en su mayoría, se mantuvieron inmóviles. En contraste, las conejas ARV+PPy/I mostraron mayor tiempo de movilidad y desplazamiento en campo abierto en comparación con las que tenían lesión por ARV en L6. Para el día 15

post lesión, las hembras con implante lograron apoyarse en las extremidades inferiores, levantar el tronco superior y mantener una postura bípeda. Para el día 29 post lesión, ya no mostraron diferencias significativas con los animales del grupo SHAM, y el número de levantamientos fue mayor que el de las hembras con ARV en L6.

### Conclusión

La interacción neuromuscular es fundamental para el control de la locomoción y la postura de los individuos. La interrupción en alguno de estos elementos conlleva a déficits sensoriales, autonómicos y motores. Específicamente, la separación entre la médula espinal y las raíces ventrales a nivel del segmento L6 provoca una parálisis gradual de la extremidad inferior afectada, lo que dificulta desplazarse y mantener la postura bípeda durante el levantamiento del tronco superior. Sin embargo, los animales con tratamiento de implante de PPy/I en la ARV muestran una recuperación gradual de la movilidad de las extremidades inferiores afectadas y la restauración de los mecanismos que permiten la postura bípeda.

Los resultados de esta investigación muestran una primera descripción de los indicadores de recuperación de la locomoción y la postura en animales con ARV en el segmento L6 tratados con implantes de biomateriales. Además, sugiere la importancia del uso de la coneja como modelo de estudio para entender los mecanismos que desencadenan la recuperación de la postura bípeda, conducta afectada en personas con daño en la interacción neuromuscular mencionada anteriormente.

### Referencias

Bakshi, A., Fisher, O., Dagci, T., Himes, B.

T., Fischer, I., & Lowman, A. (2004). Mechanically engineered hydrogel scaffolds for axonal growth and angiogenesis after transplantation in spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*, 13(3), pp. 322-329.

Corona-Quintanilla, Dora Luz, Acosta-Ortega, C., Flores-Lozada, Z., López-Juárez, R., Zempoalteca, R., Castelán, F., & Martínez-Gómez, M. (2020). Lumbosacral ventral root avulsion alters reflex activation of bladder, urethra, and perineal muscles during micturition in female rabbits. *J Neurorol Urodyn*, 39(5), pp. 1283–1291.

Cruz GJ, Mondragón-Lozano R, Diaz-Ruiz A, Manjarrez J, Olayo R, Salgado-Ceballos H, et al (2012). Plasma polypyrrole implants recover motor function in rats after spinal cord transection. *J Mater Sci Mater Med*, 23(10), pp. 2583-92.

Deliagina, T. G., Zelenin, P. V., Beloozerova, I. N., & Orlovsky, G. N. (2007). Nervous mechanisms controlling body posture. *Physiol Behav*, 92(1–2), pp. 148–154.

Eggers, Ruben, Tannemaat, M. R., De Winter, F., Malessy, M. J. A., & Verhaagen, J.

(2016). Clinical and neurobiological advances in promoting regeneration of the ventral root avulsion lesion. *Eur J Neurosci*, 43(10), pp. 318–335.

Farley, A., Johnstone, C., Hendry, C., & McLafferty, E. (2014). Nervous system: part 1. *Nurs Stand*, 28(31), pp. 46–51.

Flores-Lozada Z. (2021). Efecto de la avulsión unilateral de L6 sobre la conducción nerviosa a nivel de raíz dorsal de cinco nervios periféricos de la extremidad inferior en la coneja (*Oryctolagus cuniculus*)

[Tesis de maestría, Universidad Autónoma de Tlaxcala]. Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Tlaxcala [https://repositorio.uatx.mx:8443/bitstream/DSyTI\\_UATx/631/1/Flores%20Lozada%20Zamantha.pdf](https://repositorio.uatx.mx:8443/bitstream/DSyTI_UATx/631/1/Flores%20Lozada%20Zamantha.pdf)

Hejcl, A., Urdzikova, L., Sedy, J., Lesny, P., Pradny, M., Michalek, J., Burian, M., Hajek, M., Zamecnik, J., Jendelova, P., & Sykova, E. (2008). Acute and delayed implantation of positively charged 2-hydroxyethyl methacrylate scaffolds in spinal cord injury in the rat. *J Neurosurg Spine*, 8(1), pp. 67-73.

Olayo R, Alvarez-Mejía AL, Mondragon-Lozano R, Escalona A, Morales C, Morales I, et al. Implante de polímeros sintetizados por plasma en lesión de médula. In: garcíaolín L, Dagdug L, Picquart, editors. *La Física biología en México: Temas selectos 2: Colegio Nacional*, pp. 195 – 205, 2008.

Pérez-Estudillo C. A, Sánchez-Alonso D, López-Meraz, M. L., Morgado-Valle C, Beltran-Parrazal, L., Coria-Avila G. A., Hernández Aguilar M. E, Manzo-Denes, J. (2018). Aplicaciones terapéuticas para la lesión de médula espinal. *eNeurobiología*, 9(21), pp. 1–16.