

Trabajo Fin de Grado

Opción:

Revisión Bibliográfica.

Grado en Ciencias de la Actividad
Física y el Deporte

Universidad Miguel Hernández de Elche



Alumna: **Belinda Noguera Alegría**

Tutor académico: **Diego Pastor Campos**

Curso académico: **2015 - 2016**

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------------|----------------|
| 1. Contextualización | 3, 4 |
| 2. Procedimiento de revisión | 4 - 6 |
| 3. Revisión bibliográfica | 7 - 9 |
| 4. Discusión | 9 - 11 |
| 5. Propuesta de intervención | 12 |
| 6. Bibliografía | 12 - 14 |



1. CONTEXTUALIZACIÓN

Las lesiones en el sistema nervioso periférico afectan a millones de personas en todo el mundo y reducen sus habilidades motoras. Aunque el sistema nervioso periférico tiene un potencial regenerativo, rara vez se logra la recuperación funcional completa, especialmente después de las lesiones graves que conducen a la interrupción de la continuidad y la pérdida del tejido nervioso (1).

En este trabajo nos centramos en la regeneración axonal de los nervios periféricos. Los axones de los nervios dañados aunque regeneran, es un proceso lento y la recuperación funcional es deficiente.

Hay varios factores importantes que contribuyen a estos resultados funcionales insuficientes: el lento crecimiento de los axones en regeneración y la mala dirección de la regeneración (2, 3).

Es importante señalar que, cuanto más rápido se produce la regeneración, más probable es que el órgano objetivo sea reinervado, ya que la tasa de crecimiento axonal tiende a disminuir con el tiempo. De ahí la importancia de acelerar el proceso de regeneración (1, 4).

El hecho de que la recuperación axonal sea más o menos exitosa también depende del grado de la lesión. En el Grado I (Neuropraxia) y Grado II (Axonotmesis), la regeneración suele ser óptima y no requiere intervención quirúrgica (en Neuropraxia se daña la mielina, y en Axonotmesis, se daña el axón). El caso más grave de lesión es el Grado III (Neurotmesis), en el que se secciona el nervio por completo. Es este el caso que requiere una mayor ayuda para regenerar el nervio, empezando por cirugía para aproximar los cabos proximal y distal del nervio, y siguiendo con distintas estrategias para acelerar la regeneración del nervio y evitar una incorrecta dirección de crecimiento (5). Un enfoque terapéutico prometedor para promover la regeneración del nervio es la interposición de tubos de Policaprolactona (1, 6).

Además, mediante bio-ingeniería es posible combinar canales de guía sintéticos y moléculas promotoras de la regeneración, como las células de Schwann exógenas (6, 7). Éstas, tienen el potencial para ayudar a la regeneración de las fibras nerviosas, no sólo debido a su papel clave en la mielinización, sino también por su capacidad de secretar factores tróficos que promueven la supervivencia y el crecimiento axonal (8).

Para la secreción de factores tróficos, se ha estudiado que también son efectivas técnicas como la estimulación eléctrica (4, 7, 8, 9, 10, 11). Si el muñón proximal de un nervio cortado es estimulado eléctricamente durante una hora en el momento de su reparación quirúrgica, los axones crecen más del doble en longitud, y se regeneran casi el doble de las motoneuronas durante las dos primeras semanas después de la reparación (2).

Por otro lado, el ejercicio potencia la regeneración axonal resultando en mejoras incluso superiores a las que se encuentran después de la estimulación eléctrica (8).

Algunos autores han encontrado que el ejercicio en cinta de correr promueve la regeneración axonal, debido a un aumento en la liberación de factores tróficos, estimulando el crecimiento axonal (1, 4, 7, 9, 10, 11).

Numerosos estudios han documentado que el ejercicio físico ayuda a una recuperación más rápida (1 - 15), y a que la dirección del crecimiento axonal sea menos errónea (8, 10, 12, 13). Factores que, como hemos mencionado anteriormente, son de vital importancia para conseguir una recuperación funcional óptima.

Otros estudios mostraron que el ejercicio ayuda tanto en la eliminación de la mielina degenerada como en su síntesis durante la regeneración del nervio. Además, los resultados de

este estudio muestran un aumento en la velocidad de conducción del impulso nervioso y la recuperación motriz, así como un mejor mantenimiento de la propiedad muscular, ayudando en el trofismo y minimizando la debilidad muscular después de la denervación (3).

A pesar de que el ejercicio como una terapia potencial para el tratamiento de lesiones de nervios periféricos se ha mostrado prometedor, no hay consenso sobre el momento ideal para comenzar el ejercicio después de la lesión. Algunos autores indican que el ejercicio se debe iniciar cuando se dan los primeros signos de reinervación muscular, aproximadamente dos semanas después de la lesión del nervio, dejando un período de descanso entre la lesión y el inicio del ejercicio (14). Sin embargo, otros recomiendan comenzar la actividad física inmediatamente después de la lesión del nervio (3, 8).

El tipo de ejercicio a utilizar también es un factor pendiente de consensuar, factor que cobra una gran importancia, máxime teniendo en cuenta la hipótesis de algunos autores, que defienden que los efectos del ejercicio sobre la regeneración axonal están influenciados por la participación de andrógenos (10, 11). Si fuese así, se podría esperar que la regeneración axonal en machos y hembras fuese diferente dependiendo del tipo de ejercicio y, por tanto, habría que hallar el tipo de ejercicio adecuado para cada sexo.

2. PROCEDIMIENTO DE REVISIÓN

Para la búsqueda de los trabajos analizados, se utilizó la base de datos Pubmed.

Los trabajos revisados fueron elegidos siguiendo los siguientes criterios:

Las keywords utilizadas fueron: nerve axon regeneration physical activity, axon regeneration exercise, exercise sciatic nerve regeneration, sex difference axon regeneration.

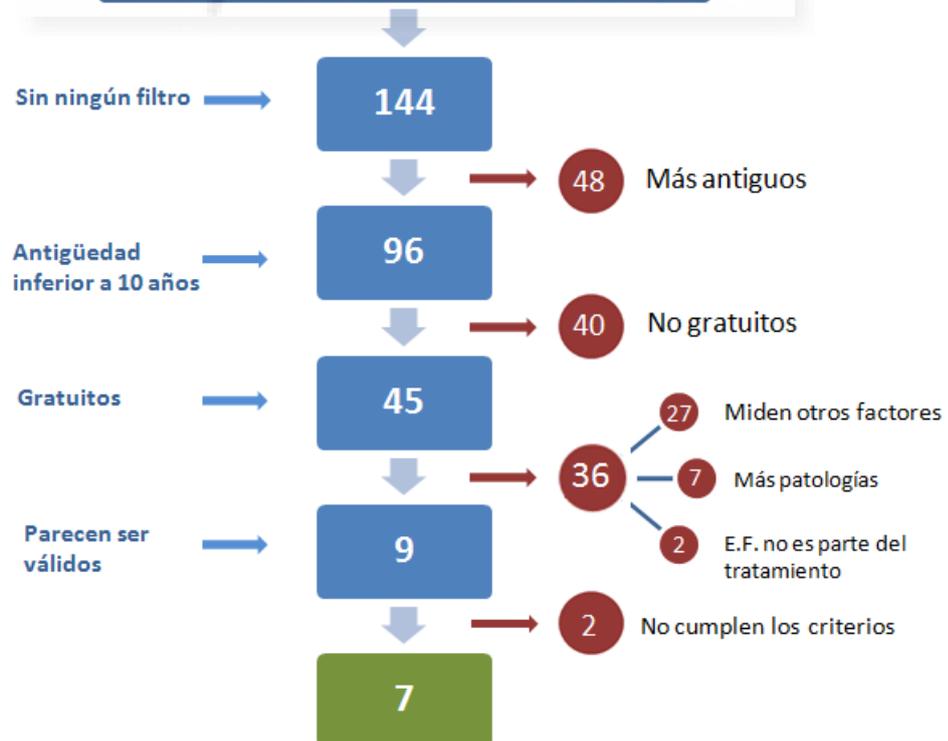
Se utilizaron diferentes filtros para acotar la búsqueda:

- Las variables a analizar debían estar relacionadas con el Sistema Nervioso Periférico, los factores neurotróficos y/o la testosterona.
- Debían ser sujetos sanos, siendo el daño en el nervio la única patología.
- El Ejercicio Físico debía ser parte del tratamiento de recuperación, siendo medidas variables como: intensidad, volumen, densidad y frecuencia.
- La antigüedad máxima de los trabajos debía ser de 10 años.
- Los artículos debían tener un acceso gratuito.

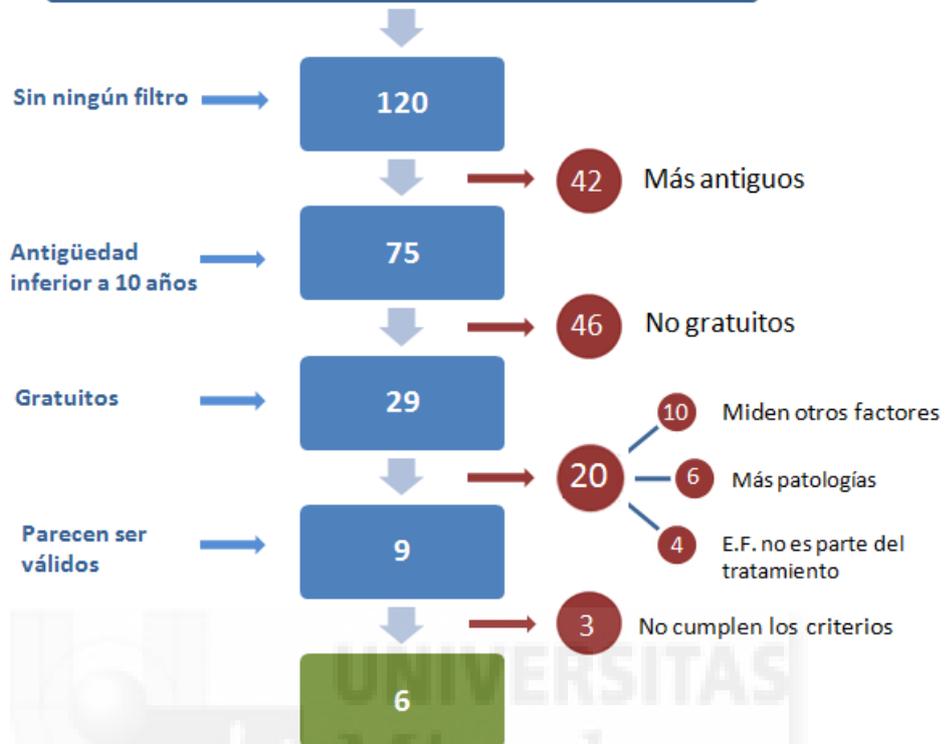
NERVE AXON REGENERATION PHYSICAL ACTIVITY



AXON REGENERATION EXERCISE



EXERCISE SCIATIC NERVE REGENERATION



SEX DIFFERENCE AXON REGENERATION



3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

| Autores | Título | Metodología | Resultados | Conclusiones |
|---|--|--|---|--|
| Goulart, C. O., Jürgensen, S., Souto, A., Oliveira, J. T., de Lima, S., Tonda-Turo, C., ... & Martinez, A. M. B. (2014) | A combination of schwann-cell grafts and aerobic exercise enhances sciatic nerve regeneration | N = 32 (n = 8, DMEM n = 8, SC n = 8, TMT n = 8, SC + TMT) Cinta de correr, continuo: V = 10 m / min 2 x 30'/10' descanso 3 días/semana 8 semanas | <ul style="list-style-type: none"> - El número de fibras mielinizadas y el área de mielina difieren significativamente en el grupo TMT + SC en comparación con el DMEM. - El número de vasos sanguíneos es significativamente superior en TMT, CS y TMT + CS comparado con DMEM. - Los grupos TMT, CS y TMT + CS consiguen el G-ratio más adecuado para el nervio ciático. - TMT, CS y TMT + CS mostraron valores más altos de Índice Funcional Ciático (SCI) durante todo el período de evaluación. - Comparando los datos del GMT en 2 y 8 semanas después de la cirugía, se revela que TMT y TMT + SC son capaces de andar por distancias más largas que los DMEM. - TMT + SC registró las mayores velocidades comparado con los demás grupos. | <p>Gracias al ejercicio se obtuvo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ regeneración de la mielina - ↑ número de vasos sanguíneos - ↑ grado de movilidad - ↑ funcionalidad |
| Wood, K., Wilhelm, J. C., Sabatier, M. J., Liu, K., Gu, J., & English, A. W. (2012) | Sex differences in the effectiveness of treadmill training in enhancing axon regeneration in injured peripheral nerves | N = 40 <u>Males:</u> CT, IT, Unt, <u>Males Cast:</u> CT, IT, Unt. <u>Females:</u> CT, IT, UNT <u>Females Anastz:</u> Unt <u>Cinta, continuo:</u> V = 10 m / min 1h / día <u>Cinta, intervánico:</u> V = 20 m / min 4 x 2' / 5' descanso 5 días/sem // 2 sem | <ul style="list-style-type: none"> - El entrenamiento continuo mejora la regeneración axonal solo en machos no castrados. - El entrenamiento intervánico mejora la regeneración axonal en hembras, pero no en machos, castrados o no. - En los machos castrados no se produce un aumento significativo de la regeneración axonal ni con entrenamiento continuo, ni con intervánico. - El aumento de Testosterona solo se produce en machos que siguen un entrenamiento continuo, siendo este aumento 5 veces mayor que en los grupos no entrenados. - Ratones "Knock out" para BDNF no experimentaron un aumento significativo en la regeneración de los axones, aun habiendo seguido regímenes de entrenamiento continuo en machos, e intervánico en hembras. | <ul style="list-style-type: none"> - Las mejoras en la regeneración proporcionadas por el ejercicio son sexo-específicas, siendo el entrenamiento continuo el que favorece a machos (no castrados), y el intervánico a hembras. - El gen BDNF es necesario para que se den los efectos potenciadores del ejercicio sobre la regeneración axonal. |
| Gordon, T., & English, A. W. (2016) | Strategies to promote peripheral nerve regeneration: electrical stimulation and/or exercise | N = 48 Males: Intact, Unt, CT, IT → + Flutamida Females: Intact, Unt, CT, IT → + Flutamida <u>Continuo:</u> 1 h/día <u>Intervánico:</u> 4 x 2' / 5' descanso 7 días/sem // 2 sem | <ul style="list-style-type: none"> - A las hembras, el suministrarles Flutamida les afecta negativamente a la regeneración axonal, pero en menor medida que a los machos. - El tratamiento con ejercicio individualizado para ambos sexos, redujo la activación inapropiada del sóleo durante la elevación de los pies, aunque no se consiguió una activación recíproca normal. | <ul style="list-style-type: none"> - Para que se den los efectos de mejora de la regeneración axonal producida por el ejercicio, es indispensable la acción de los receptores de andrógenos. - El ejercicio promueve una correcta dirección del crecimiento axonal, reduciendo la co-activación muscular. |
| Kavlak, E., Belge, F., Ünsal, C., Üner, A. G., Cavlak, U., & Çömlekçi, S. (2014). | Effects of pulsed electromagnetic field and swimming exercise on rats with experimental sciatic nerve injury | N = 28 males G1 = control G2 = control lesionado G3 = PEMF G4 = natación: 1h / día 5 días/sem // 4 semanas | <ul style="list-style-type: none"> - Los valores de latencia del reflejo H mostraron una mejora significativa a partir de la 1ª semana para el grupo entrenado, y esta mejora se observó a partir de la 2ª semana en el grupo control. | <ul style="list-style-type: none"> - Los valores de latencia del Reflejo H se normalizaron 1 semana antes en los grupos entrenados, en comparación con el grupo control. |
| Boeltz, T., Ireland, M., Mathis, K., Nicolini, J., Poplavski, K., Rose, S. J., ... & English, A. W. (2013) | Effects of treadmill training on functional recovery following peripheral nerve injury in rats | N = 12 females G1 = control G2 = untrained G3 = trained: V = 10 m / min 1 h/día 5 días/sem // 2 semanas | <ul style="list-style-type: none"> - Gracias al ejercicio se activó un mayor número de motoneuronas y en un menor tiempo. Además, se restauró la eficacia del reflejo espinal a su magnitud pre-lesión. - El ejercicio favorece una correcta dirección del axón en regeneración, disminuyendo el tiempo en el que el axón llega a su destino, lo cual proporciona una mayor recuperación funcional. - El grupo entrenado presenta una menor co-activación de los músculos sóleo y tibial anterior, resultando en un patrón de movimiento más parecido al del grupo intacto. | <ul style="list-style-type: none"> - ↑ N° motoneuronas activadas, y en menor tiempo. - Mejora la dirección de crecimiento axonal → mejor recuperación funcional - Mejora la activación recíproca de los músculos antagonistas, resultando en un mejor patrón de movimiento. |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| Thompson, N. J., Sengelaub, D. R., & English, A. W. (2014) | Enhancement of peripheral nerve regeneration due to treadmill training and electrical stimulation is dependent on androgen receptor signaling | N = 33 <u>Males:</u> - CT, Flutamida + (CT, ES, None) V = 10 m / min, 1h/día <u>Females:</u> - IT, Flutamida + (IT, ES, None) V = 20 m / min 4 x 2' / 5' descanso 5 días/sem // 2 semanas | <ul style="list-style-type: none"> - Bloquear el efecto de la Testosterona en machos inhibe el efecto de mejora del entrenamiento en la regeneración axonal. - Por otro lado, favorecer el efecto de la Testosterona en hembras, potencia el efecto de mejora del entrenamiento en la regeneración axonal | <ul style="list-style-type: none"> - La Testosterona desempeña un papel fundamental en la regeneración axonal. |
| Teodori, R. M., Betini, J., de Oliveira, L. S., Sobral, L. L., Takeda, S. Y. M., & Montebelo, M. I. D. L. (2011) | Swimming exercise in the acute or late phase after sciatic nerve crush accelerates nerve regeneration | N = 20 males G. S: natación G. C: crush G. CS1: aplastar + nadar el 1º día G. CS14: aplastar + nadar el 14º día 30'/día 7 días/sem // 2 semanas | <ul style="list-style-type: none"> - Cuando se aplican cargas, aplicar el ejercicio demasiado pronto puede inhibir la reinervación. - Cuando el ejercicio es más moderado, aplicarlo en la fase aguda de la regeneración, promueve un aumento en el flujo sanguíneo de los capilares del músculo, manteniendo las condiciones metabólicas de las fibras musculares, y evitando la atrofia muscular. Además, ayuda a la regeneración de la mielina, consiguiendo un aumento en la velocidad de conducción del impulso nervioso. | <ul style="list-style-type: none"> - El ejercicio en la fase aguda de la lesión puede ser beneficioso para la regeneración axonal, siempre que éste se aplique de forma moderada. |
| Kim, K. H., Hwangbo, G., & Kim, S. G. (2015) | The effect of weight-bearing exercise and non-weight-bearing exercise on gait in rats with sciatic nerve crush injury | N = 6 G.1 = natación G.2 = cinta de correr | <ul style="list-style-type: none"> - No hubo diferencias significativas entre los efectos del ejercicio soportando peso (cinta de correr), y el ejercicio sin soportar peso (natación). | <ul style="list-style-type: none"> - Tanto el ejercicio en cinta de correr, como la natación, mejoran el proceso de regeneración axonal, y lo hacen de forma similar. |
| Haastert, K., Ying, Z., Grothe, C., & Gómez-Pinilla, F. (2008) | The effects of FGF-2 gene therapy combined with voluntary exercise on axonal regeneration across peripheral nerve gaps | N = 72 G1: Ejercicio voluntario/7días G2: sedentario G3: Ejercicio voluntario/25días G4: sedentario | <ul style="list-style-type: none"> - El aumento de la activación del cono de crecimiento y la plasticidad sináptica producido por el ejercicio, incrementa los niveles de ARNm de SYN-1 y de GAP-43, lo cual podría conducir al restablecimiento y a la consolidación de la reinervación muscular funcional. | <ul style="list-style-type: none"> - La activación del cono de crecimiento mediante el ejercicio puede conducir al restablecimiento y consolidación de la reinervación muscular funcional. |
| Brandt, J., Evans, J. T., Mildenhall, T., Mulligan, A., Konieczny, A., Rose, S. J., & English, A. W. (2015) | Delaying the onset of treadmill exercise following peripheral nerve injury has different effects on axon regeneration and motoneuron synaptic plasticity | N = 65 G1: Intact G2: Unt G3: Immediate G4: Delayed V = 20 m / min 4 x 2' / 5' descanso 5 días/sem // 2 semanas | <ul style="list-style-type: none"> - Estudiando la proporción H_{máx}/M_{máx} en la recuperación del nervio ciático, en torno a la 4ª - 6ª semana tras la lesión, se observa un grado de actividad refleja exagerada (significativamente superior a 1), y está presente en los 3 grupos analizados. Sin embargo, en la 7ª - 10ª semana tras la lesión, se encontró una reducción significativa en dicha proporción en los grupos no entrenados, y en los entrenados tardíamente. En el grupo entrenado inmediatamente, se encontró una menor reducción, siendo no significativa, y quedándose en valores similares al grupo control (1), lo que sugiere una restauración completa, o casi completa de esta actividad refleja. | <ul style="list-style-type: none"> - El tiempo de inicio del ejercicio en cinta de correr después de la lesión del nervio, afecta a la restauración del reflejo H, obteniendo una mayor restauración cuando el ejercicio comienza inmediatamente después de la lesión del nervio. |
| English, A. W., Wilhelm, J. C., & Sabatier, M. J. (2011) | Enhancing recovery from peripheral nerve injury using treadmill training | N = 24 <u>C. T:</u> Male, Female, Castrate <u>I. T:</u> Male, Female, Castrate V = 20 m / min 4 x 2' / 5' descanso 5 días/sem // 2 semanas | <ul style="list-style-type: none"> - Los ratones BDNF KO, obtuvieron una elongación axonal muy escasa, independientemente de si estos ratones eran sometidos a ejercicio o no. - Si los ratones siguen un entrenamiento continuo, la longitud axonal sólo aumenta en los machos, pero no en machos castrados ni en hembras. Sin embargo, si los ratones siguen un entrenamiento intervalico, sólo se encuentra una mejora de la regeneración en las hembras, pero no en machos (castrados o no). | <ul style="list-style-type: none"> - El efecto del ejercicio sobre la mejora de la regeneración axonal, requiere la presencia de BDNF. - La mejora de la regeneración axonal mediante el ejercicio es sexo específica, favoreciendo el ejercicio continuo a machos no castrados, y el intervalico a hembras. |
| English, A. W., Wilhelm, J. C., & Ward, P. J. (2014) | Exercise, neurotrophins, and axon regeneration in the PNS | N = 48 <u>Males:</u> Unt, Delayed, CT, IT → + Flutamida <u>Males_Cast:</u> Unt, Delayed, CT, IT → + Flutamida <u>Females:</u> Unt, Delayed, CT, IT → + Flutamida <u>Continuo:</u> 1 h/día <u>Intervalico:</u> 4 x 2' / 5' descanso 7 días/sem // 2 sem | <ul style="list-style-type: none"> - Entrenamiento continuo en machos, produce un marcado incremento en la longitud de los axones en regeneración, pero en mujeres, no tiene efectos de mejora. Sin embargo, entrenamiento intervalico, produce una marcada mejora en la regeneración axonal de las hembras, pero no produce mejora en los machos. - Cuando se suministra Flutamida (bloqueador de Testosterona), y cuando se castra a los machos, la regeneración axonal se ve perjudicada. | <ul style="list-style-type: none"> - La mejora de la regeneración axonal mediante el ejercicio es sexo específica, favoreciendo el ejercicio continuo a machos no castrados, y el intervalico a hembras. - Los andrógenos son necesarios para que se den los efectos del ejercicio sobre la mejora de la regeneración axonal. |

| | | | | |
|--|--|--|---|---|
| English, A. W., Cucoranu, D., Mulligan, A., Rodriguez, J. A., & Sabatier, M. J. (2011) | Neurotrophin-4 /5 is implicated in the enhancement of axon regeneration produced by treadmill training following peripheral nerve injury | N = 33 <u>Males:</u> - CT, IT, Flutamida + CT, Flutamida, Cast. V = 10 m / min, 1h/día <u>Females:</u> - IT, CT, Flutamida + IT, Flutamida V = 20 m / min 4 x 2' / 5' descanso 5 días/sem // 2 semanas | - En los grupos entrenados sexo-específicamente, se registraron mejoras significativas en la regeneración axonal en comparación con los entrenados no específicamente, con los tratados con Flutamida y con los castrados. | - Es evidente la gran importancia que tiene el ejercicio al potenciar los efectos de la testosterona y del BDNF, mejorando la regeneración axonal. |
| Park, J. S., & Höke, A. (2014) | Treadmill exercise induced functional recovery after peripheral nerve repair is associated with increased levels of neurotrophic factors | N = 28 males Continuo: V = 10 m / min 1 h/día 5 días/sem // 4 semanas | - La latencia distal fue más corta en el grupo entrenado, lo que indica una mejor mielinización de las fibras en regeneración. El grupo ejercitado presenta mayor número de axones regenerados, y estos axones son más grandes en diámetro. Además, el grosor de la mielina es mayor. El grupo ejercitado obtiene una hipertrofia muscular clara, superando incluso al grupo control. - En el grupo ejercitado los niveles de BDNF son mayores tanto en el nervio distal, como en el músculo, comparados con el grupo no ejercitado. | - El grupo ejercitado obtiene una recuperación más rápida y completa en la fuerza de agarre que el grupo no ejercitado. - El ejercicio puede mejorar la regeneración axonal mediante el aumento de factores neurotróficos. |
| Sabatier, M. J., Redmon, N., Schwartz, G., & English, A. W. (2008) | Treadmill training promotes axon regeneration in injured peripheral nerves | N = 16 <u>Continuo:</u> V = 10 m / min 1 h/día <u>Interválico:</u> 4 x 2' / 5' descanso 5 días/sem // 2 semanas | - Al comparar los efectos del ejercicio continuo y el interválico, vemos que, ambos mejoran significativamente la regeneración axonal comparado con el grupo no ejercitado. | - El ejercicio mejora significativamente la regeneración axonal, tanto si es continuo, como si es interválico. |

4. DISCUSIÓN

La aplicación de ejercicio individualizado para ambos sexos, podría mejorar la regeneración axonal haciendo que éste siga una correcta dirección de crecimiento. Cuando estudian la respuesta M en los sujetos no entrenados, se comprueba que la amplitud de esta respuesta aumenta de forma lineal a lo largo del tiempo. Esto podría reflejar la adición o maduración de las unidades motoras durante un largo período de tiempo, lo cual significaría que el axón se regenera de forma más ramificada, creciendo en varias direcciones incorrectas, en lugar de crecer en una única y correcta dirección. Sin embargo, en los sujetos entrenados, la amplitud de la respuesta M se estabiliza más rápidamente, lo que demuestra que el ejercicio favorece una correcta dirección del axón en regeneración, lo que a su vez, disminuye el tiempo en el que el axón llega a su destino (10, 12). Esto es de suma importancia ya que, recordemos que la capacidad de regeneración axonal disminuye con el tiempo, y una rápida regeneración axonal es vital para conseguir la recuperación funcional lo más óptima posible. De lo cual se sustrae, nuevamente, que el ejercicio puede ayudar a la recuperación funcional del paciente.

Además, el ejercicio mejora la activación recíproca de los músculos antagonistas (8, 12). Estos autores han comprobado que, el grupo entrenado presenta una menor co-activación de los músculos sóleo y tibial anterior, resultando en un patrón de movimiento más eficiente y parecido al del grupo intacto.

El ejercicio físico durante la regeneración axonal conlleva, además, ciertas mejoras morfológicas (1). Este autor comprobó que, el número de fibras mielinizadas y el área de mielina diferían significativamente en el grupo de entrenados más injertos con células de Schwann (TMT + SC) en comparación con el grupo sin ningún tratamiento (DMEN). También se comprobó que el número de vasos sanguíneos era significativamente superior en el grupo entrenado (TMT), en el grupo de injertos con células de Schwann (CS) y en el grupo TMT + CS

comparado con el grupo DMEM, y que los grupos TMT, CS y TMT + CS consiguieron el G-ratio más adecuado para el nervio ciático. Además, en este estudio también se comprobó que la combinación de terapias TMT + SC, mejoró la recuperación funcional, siendo el grupo que no realizaron ejercicio, el que presentó un peor resultado funcional. Por otra parte, el grupo que realizó ejercicio fue capaz de andar por distancias más largas y registró mayores velocidades.

Se ha demostrado que los distintos grupos que fueron entrenados, resultaron en una mejora significativa en la regeneración axonal, obteniendo una mayor longitud de sus axones, en comparación con los grupos que no fueron entrenados (2). Otros autores demostraron que el grupo ejercitado obtuvo una recuperación más rápida y completa en la fuerza de agarre, en comparación con el grupo no entrenado, que no consiguió alcanzar los niveles de fuerza de agarre previos a la lesión (13). Además, el grupo entrenado presenta un mayor número de axones regenerados, y estos axones son más grandes en diámetro. Además, el grosor de la mielina es mayor. Todo ello es un indicativo de que, gracias al ejercicio, ha habido una mejor recuperación axonal. Otro apunte de este autor es que, el grupo ejercitado obtuvo una hipertrofia muscular clara, superando incluso al grupo control, tanto en el diámetro muscular, como en el peso del músculo, mientras que en el grupo no entrenado se apreció una leve atrofia muscular.

Otro efecto importante del ejercicio es la restauración de la eficacia del reflejo espinal a su magnitud pre-lesión (8, 12). En sus estudios muestran que la relación Hmax/Mmax fue significativamente mayor en ratas entrenadas que en no entrenadas. De hecho, no fue significativamente diferente de 1.0 (relación registrada antes de corte del nervio). En cuanto al Reflejo H, los valores de latencia de este reflejo se normalizaron 1 semana antes en los grupos entrenados, en comparación con el grupo control (4). Además, en entrenados, la Respuesta M y el Reflejo H aparecieron significativamente antes, y su amplitud aumentó más rápida e intensamente que en no entrenados (2). Esto indica que gracias al ejercicio se activó un mayor número de motoneuronas y en un menor tiempo. Dado que, uno de los factores importantes para la recuperación funcional, es acelerar el proceso de regeneración, estos datos evidencian la importancia del ejercicio para mejorar la recuperación funcional.

Otros autores han demostrado que la presencia de BDNF es indispensable para que se produzca una óptima regeneración axonal (4, 9, 11, 13). Los ratones transgénicos “knock out” para BDNF, los cuales no expresan dicho gen, no experimentaron un aumento significativo en la regeneración de los axones, aun habiendo seguido regímenes de entrenamiento continuo en machos, e intervánico en hembras (11). En otro estudio, se demostró que los ratones “knock out” para BDNF obtuvieron una elongación axonal muy escasa, independientemente de si estos ratones eran sometidos a ejercicio o no (3). Estos resultados sugieren que el efecto del ejercicio sobre la mejora de la regeneración axonal, requiere la presencia de BDNF. Por otro lado, los niveles de BDNF en el grupo ejercitado son mayores tanto en el nervio distal, como en el músculo, comparados con el grupo no ejercitado (13). De esto se deduce que el ejercicio incrementa los niveles de BDNF y esto afecta positivamente a la regeneración axonal. Sin embargo, si el organismo carece de BDNF, entonces el ejercicio no afecta a la regeneración, ya que su efecto es incrementar dicho BDNF.

En cuanto al momento de aplicación de las cargas de entrenamiento, se han examinado las diferencias entre aplicarlo en la fase aguda de la lesión (3 días después), y en la fase tardía (3 semanas después). La aplicación de ejercicio en la fase aguda de la regeneración promueve un aumento en la densidad y el flujo sanguíneo de los capilares del músculo, manteniendo las condiciones metabólicas de las fibras musculares y contribuyendo a la recuperación de las propiedades contráctiles, evitando así la atrofia muscular. Además, promueven la eliminación de la mielina degenerada y su síntesis durante la regeneración del nervio. Con ello se consigue un aumento en la velocidad de conducción del impulso nervioso y una mejor recuperación motriz (3). En otro estudio, se analizaron los datos para 3 grupos: no

entrenados, entrenados inmediatamente tras la lesión (3 días), y entrenados tardíamente (3 semanas después de la lesión). Examinando la proporción $H_{m\acute{a}x}/M_{m\acute{a}x}$ en la recuperación del nervio ciático, en torno a la 4ª – 6ª semana tras la lesión, se observa un grado de actividad refleja exagerada (significativamente superior a 1.0), y está presente en los 3 grupos analizados. Sin embargo, en la 7ª – 10ª semana tras la lesión, se encontró una reducción significativa en dicha proporción en los grupos no entrenados, y en los entrenados tardíamente. En el grupo entrenado inmediatamente, se encontró una menor reducción, siendo no significativa, y quedándose en valores similares al grupo control (1.0), lo que sugiere una restauración completa, o casi completa de esta actividad refleja (2). Por tanto, se concluye que el tiempo de inicio del ejercicio en cinta de correr después de la lesión del nervio, afecta al trofismo del músculo (13), y a la restauración del reflejo H (2), obteniendo un mejor trofismo y una mayor restauración cuando el ejercicio comienza inmediatamente después de la lesión del nervio.

Otro apunte es, que no hubo diferencias significativas entre los efectos del ejercicio soportando peso (cinta de correr), y el ejercicio sin soportar peso (natación). Ambos ejercicios mejoran el proceso de regeneración, y lo hicieron de forma similar (14).

Un dato muy importante es, que las mejoras del ejercicio sobre la regeneración axonal son sexo-específicas (4, 9, 10 y 11). Siguiendo un procedimiento de entrenamiento continuo durante 2 semanas ($V = 10$ m/min, 1h / día, 5 ó 7 días/semana) en machos, produce un marcado incremento en la longitud de los axones en regeneración, pero en hembras, no tiene efectos de mejora. Sin embargo, siguiendo un protocolo de entrenamiento interválico durante 2 semanas ($V = 20$ m/min, 4 x 2' / 5' descanso, 5 ó 7 días/semana), produce una marcada mejora en la regeneración axonal de las hembras, pero no produce mejora en los machos (4). Esto puede estar relacionado con la generación de testosterona, la cual desempeña un papel fundamental en la regeneración axonal. Además, coincide con lo que defienden estos autores; que el ejercicio continuo aumenta la testosterona en machos, y el interválico mantiene los niveles de ésta evitando que se convierta en estradiol (4, 7, 10, 11).

En estos estudios se demostró que el bloqueo de la acción de la testosterona por medio del fármaco Flutamida, redujo significativamente la regeneración axonal en ambos sexos, dejándola a niveles similares a los grupos no entrenados (14).

Por otro lado, en hembras, la inhibición de la Aromatasa (la cual convierte la Testosterona y sus precursores en Estradiol), ya sea mediante la administración de Anastrozol (15) o mediante el ejercicio interválico (3), produjo un aumento significativo en la regeneración axonal. Además, este tipo de entrenamiento en hembras, aumenta la expresión del receptor de andrógenos, por lo que la acción de la testosterona se ve favorecida.

Otra evidencia es que, en machos castrados no se obtuvieron mejoras significativas en la regeneración axonal, a pesar de seguir el mismo régimen de entrenamiento que los machos no castrados (4, 7, 9, 11). Por lo tanto, podemos deducir que la presencia de la testosterona es necesaria para que se dé el efecto de mejora proporcionado por el ejercicio.

5. PROPUESTA DE INTERVENCIÓN

En futuras investigaciones, se podrían analizar los efectos que tienen sobre la regeneración axonal el empleo (por separado) de células de Schwann, de factores neurotróficos, de factores androgénicos, y de estimulación eléctrica. Actualmente se sabe que estos métodos mejoran la regeneración axonal aumentando factores como la longitud del axón o la cantidad de mielina, pero en ninguno se ha visto que se potencie una correcta dirección de crecimiento axonal.

El único método que se ha visto que corrige la dirección de crecimiento axonal, es el ejercicio físico. Además, se ha visto que mejora la co-activación de los músculos antagonistas, favoreciendo un movimiento más adecuado y eficiente. Por todo ello, es prioritario ahondar en las características específicas que debe tener el ejercicio para cada paciente. Se sabe que el ejercicio continuo mejora la regeneración axonal en machos, y el interválico en hembras. Ahora bien, a partir de esta premisa, habría que individualizar tanto el tipo de ejercicio a realizar, como la intensidad, la duración, la densidad y la frecuencia del mismo, ya que el espectro de pacientes con lesión en el nervio periférico es sumamente amplio, y no se le puede aplicar el mismo protocolo de entrenamiento a un adolescente, que a una persona de avanzada edad, o que a un paciente que tenga otras patologías (déficits hormonales, cardiopatías, diabetes, etc.).

No es menos importante analizar los otros métodos antes mencionados, ya que puede darse el caso de que el paciente sufra politraumatismos que le impidan realizar ejercicio físico en la fase temprana de la recuperación, y sea necesario ayudar a la regeneración axonal mediante otros métodos como la administración exógena de células de Schwann, de factores neurotróficos, de complementos hormonales, o mediante la estimulación eléctrica.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Goulart, C. O., Jürgensen, S., Souto, A., Oliveira, J. T., de Lima, S., Tonda-Turo, C., ... & Martinez, A. M. B. (2014). A combination of schwann-cell grafts and aerobic exercise enhances sciatic nerve regeneration. *PLoS one*, 9(10), e110090.
2. English, A. W., Wilhelm, J. C., & Ward, P. J. (2014). Exercise, neurotrophins, and axon regeneration in the PNS. *Physiology*, 29(6), 437-445.
3. Teodori, R. M., Betini, J., de Oliveira, L. S., Sobral, L. L., Takeda, S. Y. M., & Montebelo, M. I. D. L. (2011). Swimming exercise in the acute or late phase after sciatic nerve crush accelerates nerve regeneration. *Neural plasticity*, 2011.

4. English, A. W., Wilhelm, J. C., & Sabatier, M. J. (2011). Enhancing recovery from peripheral nerve injury using treadmill training. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 193(4), 354-361.
5. Nieto, L. (2014, Diciembre 2). Lesión y regeneración de nervio periférico 1. Recuperado de <http://www.youtube.com/watch?v=yHnyzASpmSM>, el 13 de Mayo de 2016.
6. Haastert, K., Ying, Z., Grothe, C., & Gómez-Pinilla, F. (2008). The effects of FGF-2 gene therapy combined with voluntary exercise on axonal regeneration across peripheral nerve gaps. *Neuroscience letters*, 443(3), 179-183.
7. Thompson, N. J., Sengelaub, D. R., & English, A. W. (2014). Enhancement of peripheral nerve regeneration due to treadmill training and electrical stimulation is dependent on androgen receptor signaling. *Developmental neurobiology*, 74(5), 531-540.
8. Brandt, J., Evans, J. T., Mildenhall, T., Mulligan, A., Konieczny, A., Rose, S. J., & English, A. W. (2015). Delaying the onset of treadmill exercise following peripheral nerve injury has different effects on axon regeneration and motoneuron synaptic plasticity. *Journal of neurophysiology*, 113(7), 2390-2399.
9. English, A. W., Cucoranu, D., Mulligan, A., Rodriguez, J. A., & Sabatier, M. J. (2011). Neurotrophin-4/5 is implicated in the enhancement of axon regeneration produced by treadmill training following peripheral nerve injury. *European Journal of Neuroscience*, 33(12), 2265-2271.
10. Gordon, T., & English, A. W. (2016). Strategies to promote peripheral nerve regeneration: electrical stimulation and/or exercise. *European Journal of Neuroscience*, 43(3), 336-350.
11. Wood, K., Wilhelm, J. C., Sabatier, M. J., Liu, K., Gu, J., & English, A. W. (2012). Sex differences in the effectiveness of treadmill training in enhancing axon regeneration in injured peripheral nerves. *Developmental neurobiology*, 72(5), 688-698.
12. Boeltz, T., Ireland, M., Mathis, K., Nicolini, J., Poplavski, K., Rose, S. J., ... & English, A. W. (2013). Effects of treadmill training on functional recovery following peripheral nerve injury in rats. *Journal of neurophysiology*, 109(11), 2645-2657.
13. Park, J. S., & Höke, A. (2014). Treadmill exercise induced functional recovery after peripheral nerve repair is associated with increased levels of neurotrophic factors. *PLoS one*, 9(3), e90245.
14. Kim, K. H., Hwangbo, G., & Kim, S. G. (2015). The effect of weight-bearing exercise and non-weight-bearing exercise on gait in rats with sciatic nerve crush injury. *Journal of physical therapy science*, 27(4), 1177.

15. Kavlak, E., Belge, F., Ünsal, C., Üner, A. G., Cavlak, U., & Çömlekçi, S. (2014). Effects of pulsed electromagnetic field and swimming exercise on rats with experimental sciatic nerve injury. *Journal of physical therapy science*, 26(9), 1355-1361
16. Sabatier, M. J., Redmon, N., Schwartz, G., & English, A. W. (2008). Treadmill training promotes axon regeneration in injured peripheral nerves. *Experimental neurology*, 211(2), 489-493.

