



11232 5  
24.  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIQUIRIA  
"DR. MANUEL VELASCO SUAREZ"**

**REGENERACION AXONAL DE NERVIOS PERIFERICOS  
TIEMPO OPTIMO DE REPARACION**

**EFFECTOS DE LA NEURORRAFIA TEMPRANA, INTERMEDIA Y TARDIA  
EN LA REGENERACION AXONAL**



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIQUIRIA  
CIBO DIBUJOS GENERAL DE  
EVIDENCIA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
"NEUROCIQUIRIANO"

PRESENTA:

**DR. JUAN ARTURO CARDONA MARQUEZ**

Director de Tesis

**DR. SERGIO GOMEZ LLATA ANDRADE**



MEXICO, D. F.

1988

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**COASESORES:**

M. en C. Victor Romero  
M. en C. Claudia Garcia De La Cadena R.  
Dr. Raúl Alvarado

**A los pacientes; por quienes siempre nos esforzaremos  
para poder brindarles una esperanza, sensibilidad,  
consuelo y sobre todo, respeto.**

**A mi esposa Ruth y mis hijos  
Alberto y Natalia, los mejores  
compañeros en la jornada concluida.**

**A mis padres Alfredo y Luz, por su  
ejemplo de trabajo y honestidad.**

**A mis padres políticos Alberto y María,  
por brindarme su apoyo en todo momento.**

**A mis hermanos, por brindarme  
siempre, su amistad y reconocimiento.**

**Al maestro Dr. Sergio Gómez Liata Andrade,  
por brindarme su sabiduría, experiencia y  
comprensión, con quien aprendí reglas muy  
importantes en mi vida.**

**Al Dr. Edgar Nathal Vera, ejemplo de  
honestidad y enseñanza desinteresada  
en los años de formación.**

**A los profesionales que me apoyaron en la realización de este trabajo, mi mayor  
reconocimiento.**

**A todo el personal del I.N.N.N., quienes me apoyaron a lo largo de todos los años de  
permanencia en el Instituto, pues muchos de ellos me brindaron su amistad sincera.**

**Al MVZ. Rodolfo Pérez Madrigal, por su valiosa ayuda en la realización del  
presente trabajo.**

---

## **INDICE**

### **Introducción.-**

### **Capítulo 1: ANTECEDENTES TEORICOS -**

#### **1.1.- ESTUDIOS PREVIOS Y CONTROVERSA ACTUAL EN LA REPARACION DE NERVIOS PERIFERICOS.**

#### **1.2.- ANATOMIA, FISILOGIA Y ELECTROFISILOGIA CLINICA DEL NERVIOS PERIFERICOS NORMAL.**

- 1.2.1.- ANATOMIA GENERAL.
- 1.2.2.- ANATOMIA DEL TRONCO NERVIOSO.
- 1.2.3.- ANATOMIA DE LA FIBRA NERVIOSA.
- 1.2.4.- IRRIGACION SANGUINEA DEL NERVIOS.
- 1.2.5.- LA CELULA DE SCHWANN.
- 1.2.6.- FISILOGIA.
- 1.2.7.- ELECTRODIAGNOSTICO CLINICO.
- 1.2.7.1.- Estudios de Conducción Nerviosa.
- 1.2.7.2.- Electromiografía

#### **1.3.- MORFOLOGIA, FISILOGIA Y ELECTROFISILOGIA DE LA DEGENERACION Y REGENERACION DE NERVIOS PERIFERICOS.**

##### **1.3.1.- CLASIFICACION DE LAS LESIONES DEL NERVIOS.**

- 1.3.1.1.- Lesión de primer grado (Neuronopraxia).
- 1.3.1.2.- Lesión de segundo grado (Axonotmesis).
- 1.3.1.3.- Lesión de tercer grado.
- 1.3.1.4.- Lesión de cuarto grado.
- 1.3.1.5.- Lesión de quinto grado (Neurotmesis).

##### **1.3.2.- CAMBIOS MORFOLOGICOS Y FISILOGICOS DESPUES DE LA LESION Y REPARACION DEL NERVIOS.**

- 1.3.2.1.- Cambios Degenerativos.
  - 1.3.2.2.- Cambios Regenerativos.
  - 1.3.2.3.- Electrofisiología de la Regeneración Nerviosa.
-

**Capitulo 2: JUSTIFICACION.-**

**Capitulo 3: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-**

**3.1.- DELIMITACION DEL PROBLEMA:**

**Capitulo 4: METODOLOGIA.-**

**4.1.- SUJETOS Y METODOS:**

**4.1.1.- LESION Y REPARACION DEL NERVI0.**

**4.1.2.- OBSERVACION FUNCIONAL.**

**4.1.3.- ELECTROFISIOLOGIA.**

**4.1.3.1.- Potenciales Somatosensoriales.**

**4.1.3.2.- Análisis de la Señal.**

**4.1.4.- HISTOPATOLOGIA E INMUNOHISTOQUIMICA.**

**4.2.- ESCENARIO:**

**4.3.- OBJETIVOS E HIPOTESIS:**

**4.3.1.- OBJETIVOS.**

**4.3.1.1.- Objetivo General.**

**4.3.1.2.- Objetivos Especificos.**

**4.3.2.- HIPOTESIS.**

**Capitulo 5: RESULTADOS.-**

**5.1.- OBSERVACION FUNCIONAL.-**

**5.2.- ELECTROFISIOLOGIA (PES).-**

**5.3.- HISTOPATOLOGIA E INMUNOHISTOQUIMICA.-**

**Capitulo 6: DISCUSION Y CONCLUSIONES.-**

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**



**INTRODUCCION:** En la presente investigación son tres los parámetros básicos en estudio, el primero es la sección del nervio, el segundo la reparación mediante sutura epineural en diferentes tiempos y el tercero la monitorización funcional por observación, electrofisiológica y por ultimo histopatológica e inmunohistoquímica, para de esta manera determinar el tiempo óptimo de reparación posterior al daño.

Tenemos como base los conceptos definidos de los acontecimientos que ocurren después de un daño axonal (degeneración Walleriana) tanto en forma anterógrada como retrógrada, los cuales ocurren en diferentes tiempos, desde las primeras horas donde hay cambios en organelos celulares como mitocondrias y lisosomas, en la mielina, degeneración del axoplasma, neurofilamentos, neurotúbulos etc., siendo que en la segunda semana que sigue al daño ya se pierde todo rastro de axón, pudiendo quedar residuos de fibras no mielinizadas hacia el día 28 pero no más del día 35.

Con esto tenemos la hipótesis de que al realizar la reparación neural al final de los acontecimientos degenerativos donde la vía de crecimiento axonal está completamente libre sería el tiempo mas óptimo para un crecimiento adecuado sin que los materiales residuales estorben en el crecimiento correspondiente y el epineuro se constituya en un túnel que sirva de guía para el crecimiento de los nuevos axones

Existe controversia en la literatura mundial sobre el tema de cuando es el tiempo más adecuado para realizar la reparación, si en forma inmediata o esperando un tiempo, el cual no está determinado aún. Es más, en nuestra

Institución se realizan algunos procedimientos de reparación de nervio periférico, más específicamente la anastomosis hipogloso-facial con resultados en la mayoría de los casos muy alentadores, pero el tiempo en que se realizan los diferentes procedimientos posterior al daño varía en forma muy grande uno de otro sin que tengamos algún parámetro definido en qué basar nuestra decisión.

Al realizar la reparación en diferentes etapas de tiempo podremos precisar con mayor exactitud cual es el momento ideal de reparación, o si no existe diferencia importante en reparar en forma inmediata o tardía.

Realizaremos la transección total de nervio ciático de rata y anastomosaremos con abocamiento termino-terminal a través de sutura epineural con monofilamento 10/0, esta reparación se hará en forma inmediata, a 1 semana, 2 semanas, 3 semanas y por último a 4 semanas; monitorizando la recuperación funcional por métodos de observación en cuanto a la recuperación funcional, electrofisiología y definiendo en qué tiempo se presentó el mejor crecimiento axonal, estudiado mediante histopatología e histológica.

## **1.- ANTECEDENTES TEORICOS :**

**1.1-ESTUDIOS PREVIOS Y CONTROVERSA ACTUAL EN LA REPARACION DE NERVIOS PERIFERICOS.-** El interés por la reparación de nervios periféricos data desde el año de 1800. Galeno, ya desde el año 200 AC. parece ser el primer médico que discutió la posibilidad de la regeneración nerviosa. El primer documento que se tiene sobre reparación por sutura es atribuido a Paul de Arginia en el año 600 AC.. Waller A. en los años de 1850 realizó estudios en ranas sobre sección de los nervios glossofaríngeo e hipogloso, observando las alteraciones producidas en la estructura y las fibras primarias de estos, redescubriendo la naturaleza de la degeneración (degeneración Walleriana) y posterior regeneración del nervio periférico, después de varios cientos de años que se creía que los nervios no regeneraban.

A Seddon H. se le ha acreditado la introducción de injertos de nervio como puentes en defectos grandes, en respuesta a los pobres resultados que se obtenían con la neurorrafia directa termino terminal. Este concepto es considerado como un avance en el logro de la vascularización de los injertos de nervio.

La introducción de la magnificación quirúrgica, incluyendo el microscopio quirúrgico y las lupas en la reparación de nervio periférico permitió obtener mejores resultados, los cuales se reflejan en numerosos reportes de diferentes autores.

Higbet y Sanders, se encuentran entre los primeros que mostraron la importancia de eliminar la tensión en la reparación de nervio periférico; lo cual ha sido investigado por varios autores posteriormente (1).

Sunderland, realizó muchas contribuciones al entendimiento de la fisiología y la reparación del nervio, además de su descripción de la topografía intraneural y de su complejidad; esto permitió a varios autores proseguir la reparación fascicular del nervio, pero dejó a otros dudando acerca de la capacidad de la reparación por sutura perineural para restituir la configuración axonal original.

La controversia acerca del papel de las suturas persisten. Langley y Hashimoto, tienen el crédito de haber introducido la reparación de varios nervios por sutura intraneural o fascicular; mientras que en 1972 Millesi et al., reportaron por vez primera la reparación interfascicular del nervio (1).

Otros abordajes para la reparación neural incluyen la neurectomía interna (primero discutida por Wadcock) y la tubulización introducida por Weiss en 1944. Los materiales para la tubulización han incluido Millipore, Silastic, Surgicel, colágeno y ácido poliglicólico.

La variedad de estas técnicas y la continuidad activa de la investigación, son testimonio del hecho de que es posible lograr mejoras, y de que ningún abordaje es claramente superior a los demás.

Actualmente se ha avanzado mucho en relación al cultivo de células de Schwann para estimular la regeneración del nervio periférico por sus características de poseer factores tróficos y trópicos que que estimulan tanto el crecimiento como la dirección del axón. Por otro lado estas mismas células tienen el papel de mielinizar los axones por su conocido papel de productoras de mielina, en relación a estos tópicos muchos investigadores han trabajado cultivando células de Schwann; Kanje M. et al., estudiaron el papel de la melanocorticotrofina sobre la regeneración axonal, mediante la estimulación de la proliferación de células de Schwann. Paino et al., introdujeron cultivos de células de Schwann altamente purificadas en

cordones posteriores de la médula espinal previamente dañada. Otros autores como Rutkowski et al., también desarrollaron una técnica de cultivo selectivo de células de Schwann utilizando toxina de cólera y forscolina han dado buenos resultados como coadyuvante de la regeneración neuronal, ya que las células de Schwann además de permitir la remielinización, producen sustancias que promueven la regeneración del axón y formas también un puente como sustrato de la regeneración (2).

## 1.2.- ANATOMIA, FISILOGIA Y ELECTROFISIOLOGIA CLINICA DEL NERVI PERIFERICO NORMAL.

- En las décadas pasadas la atención y manejo de lesiones de nervio periférico nos han proporcionado grandes avances en el conocimiento de su estructura y fisiología. Estos conocimientos se han acumulado a lo largo de los últimos 150 años, iniciando con la descripción hecha por Schwann en 1839 de las células que llevarían posteriormente su nombre; hasta los estudios ultraestructurales realizados en años recientes.

Los nervios periféricos son estructuras únicas que viajan largas distancias, partiendo del SNC. y llegando hasta la piel, músculos y vísceras. En razón del curso elongado de estas estructuras, son susceptibles de sufrir traumas en diferentes zonas a lo largo de su trayecto.

1.2.1.- ANATOMIA GENERAL.- Los nervios craneales y espinales salen del SNC. en pares a niveles muy específicos, frecuentemente en relación a determinadas estructuras anatómicas principalmente óseas, así, los nervios craneales, atraviesan agujeros en la base del cráneo, los nervios espinales pasan a través de los agujeros intervertebrales etc. En su origen tiene todavía una envoltura de duramadre pero una vez que la abandonan las

raíces cervicales y lumbosacras se unen en plexos, siguiendo posteriormente vías anatómicas conocidas dentro de las extremidades. Los nervios craneales y torácicos no se agrupan en plexos, viajando como troncos únicos a través del cráneo o la columna hasta llegar a su destino.

Las raíces, plexos y nervios periféricos se dividen a varios niveles enviando fibras a músculos específicos a lo largo de su curso y a su vez recibiendo fibras sensoriales iniciadas en terminaciones nerviosas en la piel, músculos y vísceras. Las cuidadosas observaciones de Sunderland nos han mostrado que esta anatomía puede ser variable. Este patrón de ramificaciones ha sido muy útil para la valoración clínica de la función del nervio posterior a un daño y es una de las bases anatómicas para su evaluación electrofisiológica.

A lo largo de su curso los nervios periféricos son susceptibles de lesionarse, así, en las extremidades superiores el nervio mediano es a veces comprimido por el ligamento carpiano. Menos conocida pero igual de importante es la compresión que ejerce el ligamento de Struthers en el extremo distal del húmero. El nervio cubital puede ser atrapado en el túnel cubital o en su canal a nivel del codo, donde es también susceptible de trauma; otra área de atrapamiento es a nivel de la muñeca en el canal de Guyon. El nervio radial es también susceptible de dañarse a nivel del canal espiral del húmero.

En las extremidades inferiores el nervio peroneo pasa muy superficial cerca de la cabeza del peroné, donde puede ser lesionado muy fácilmente. El nervio tibial posterior está expuesto a daño a nivel de la garganta del pie en el canal del tarso. El nervio ciático se lesiona a veces por hiperflexión y el nervio femoral a la entrada del triángulo femoral en la ingle, etc. Así

podríamos enumerar un gran número de zonas conocidas donde sufren daño los diferentes nervios periféricos (1).

**1.2.2.- ANATOMIA DEL TRONCO NERVIOSO.-** Los troncos nerviosos se encuentran formados por los axones, células de Schwann, tejido conectivo y componentes vasculares. El tejido conectivo se encuentra en la porción distal del nervio y no así en su origen y la cantidad es mayor en las áreas donde el nervio está en relación al hueso, en áreas de potencial compresión o donde la zona es más móvil.

Los axones y las células de Schwann asociadas están dentro de envolturas de tejido conectivo como fascículos; éstos son a veces numerosos y a veces escasos, variando de nervio a nervio y también entre individuos. Las fibras nerviosas pueden cambiar de un fascículo a otro a lo largo de un tronco nervioso (3).

La matriz de tejido conectivo que alberga a los diferentes fascículos se puede dividir en epineuro y perineuro. Dentro de los fascículos existe tejido conectivo que constituye el endoneuro, los cuales se encuentran separados, contribuyendo en forma distinta a la función y reacciones biomecánicas del nervio. La función específica de las fibras nerviosas periféricas es un resultado de su división en diferentes compartimientos por las vainas de tejido conectivo, principalmente del perineuro, el cual tiene una permeabilidad selectiva y es un componente de la barrera hemato-nervio. Las uniones endoteliales de los vasos dentro del endoneuro representan el otro componente estructural de la barrera. El tejido conectivo del nervio tiene también una importante función mecánica, ya que provee una fuerza tensil a las fibras nerviosas (4, 5).

El epineuro, llamado también neurilema es una envoltura del nervio formado de tejido conectivo laxo, que envuelve a uno o varios fascículos. Existe dos tipos diferentes de epineuro, uno totalmente externo que cubre todo el nervio que es relativamente denso comparado con las porciones internas, esta capa de tejido es la que da el mayor soporte al nervio y es la mas útil para las suturas de reparación. El mas interno se encuentra entre los diferentes fascículos formando el epineuro interfascicular. El colágeno asociado con este tejido conectivo se encuentra distribuido de forma longitudinal a través del epineuro interfascicular, aunque algunas fibras se distribuyen transversal al nervio. Esta estructura provee al nervio protección, elasticidad tensil y soporte para los vasos sanguíneos del nervio. La mayor cantidad de vasos sanguíneos del nervio se encuentran en el epineuro. El tejido vascular epineural es de mucha importancia por la rica red de anastomosis directas con los capilares endoneurales, satisfaciendo así las necesidades metabólicas de las fibras nerviosas. Estos vasos son por lo general grandes arteriolas y vénulas en las cuales las uniones endoteliales permiten la extravasación de macromoléculas dentro del espacio epineural intersticial, donde se encuentran los canales linfáticos (4).

El perineuro es una delgada pero densa capa de tejido conectivo que se envuelve en forma circular alrededor de los diferentes fascículos. Las células de esta capa se encuentran adheridas a la capa basal y distribuidas en diferentes estratos los cuales se comunican entre si pero con algunas diferencias estructurales en las diferentes capas, la capa mas externa tiene una gran cantidad de vesículas endocíticas, las cuales disminuyen hacia las capas internas. Recientemente se ha reportado la existencia de transportadores de glucosa a nivel del perineuro, contrario a lo que se



afirmaba de que únicamente existían a nivel de las células endoteliales de la microcirculación endoneural. Las capas internas tienen uniones cerradas que obliteran al espacio extracelular, ésto normalmente bloquea el transporte intercelular de macromoléculas. Un incremento en la permeabilidad perineural intercelular ocurre muy a menudo después de la aplicación de anestésicos locales, estos cambios se presentan por alteraciones osmóticas que ocurren localmente, pues al disminuir su volumen, las células perineurales rompen sus uniones cerradas.

El perineuro se encuentra en toda la porción distal del nervio pues en su origen proximal está suplantada por una cubierta de pia-aracnoides. Esta distribución en capas del perineuro sirve en parte como barrera hemato-nervio resistiendo a la penetración de sustancias al interior.

El endoneuro está formado por fibroblastos con prolongaciones que se diseminan a través de los fascículos entre las fibras nerviosas y las células de Schwann. Las fibras colágenas observadas en el endoneuro tienden a ser de distribución longitudinal y están muy cerca de las células de Schwann. Esta íntima relación existente entre el endoneuro y las células de Schwann ayuda a formar una especie de tubo por donde crecen las fibras de regeneración del nervio, pasando de esta manera el sitio de lesión. El endoneuro carece de vasos linfáticos y posee un medio líquido privilegiado como consecuencia de la barrera hemato-nervio dentro del perineuro y de los capilares endoneurales.

Las diferentes estructuras de tejido conectivo, sirven de soporte y protección al tejido nervioso subyacente; dándole protección contra el estiramiento, compresión y penetración, por sus propiedades elásticas que

posee, ayudando de esta manera a disipar diferentes fuerzas compresivas. Así pues, un nervio puede someterse a diferentes agresiones leves sin que la integridad del axón sea alterada, generalmente un nervio puede estirarse un 25% a 30% antes que el axón se dañe.

**1.2.3.- ANATOMIA DE LA FIBRA NERVIOSA.** - Las fibras nerviosas (axones) están contenidas en fascículos, cubiertas por el endoneuro y procesos de las células de Schwann. El diámetro de las diferentes fibras nerviosas varían entre 20 u la mas gruesa a 1.5 u la más delgada. El diámetro de una fibra nerviosa disminuye en la porción distal y también es variable a diferentes puntos de su trayecto. Las fibras largas son siempre mielinizadas, mientras que las fibras pequeñas están fijadas a las paredes de las células de Schwann. En las fibras mielinizadas, en dirección longitudinal, existen unas indentaciones en la mielina llamadas "nodos de Ranvier", los cuales se forman en los bordes entre las células de Schwann adyacentes. Los axones se encuentran expuestos en zonas muy pequeñas, siendo éstas muy sensibles a la propagación de un impulso nervioso. Los cuerpos y núcleos de las células de Schwann cubren la mielina y a su vez son cubiertos por el endoneuro. Las fibras sin mielina no presentan este patrón nodal y están envueltas por las prolongaciones de las células de Schwann, donde una célula de Schwann puede incorporar una o más pequeñas fibras dentro del tubo endoneural.

Los axones pueden dividirse a lo largo del curso del nervio, especialmente en la porción distal terminal, invadiendo de esta manera extensas regiones separadas.

Se puede definir entonces a la mielina como una membrana aislante, que al dejar los nodos descubiertos propicia la conducción saltatoria.

Al agruparse las fibras nerviosas en fascículos, éstos sufren numerosas anastomosis, pero a pesar de ello, las fibras que pasan de un fascículo a otro, quedan siempre independientes, esto se debe a que existe fusión de fascículos pero no de fibras. Esta independencia de las fibras da como resultado que en cada nervio exista una sistematización bastante precisa de las fibras según su sitio de inervación.

**1.2.4.- IRRIGACION SANGUINEA DEL NERVIO.-** El flujo sanguíneo de los nervios periféricos está constituido por dos principales componentes circulatorios: una circulación extrínseca de arteriolas y vénulas dentro del espacio epineural y un plexo intrínseco de capilares y microvasos dentro del endoneuro (4, 5 y 6). El flujo sanguíneo dentro de la circulación extrínseca es afectada por estimulación adrenérgica, administración tópica de adrenalina, anestésicos locales y en menor grado por la presión parcial de CO<sub>2</sub>. La circulación intrínseca no está inervada por lo que no responde mecánicamente a los cambios en su medio metabólico. Los dos tipos de circulación están conectadas por redes anastomóticas que atraviesan el perineuro, el cual forma parte del tercer componente de la irrigación a causa de la significancia patológica en el edema y en las neuropatías (6). La circulación extrínseca recibe nutrientes desde los vasos sistémicos regionales de una manera análoga a las arterias radiculares que irrigan la médula espinal. La obstrucción de estos vasos sistémicos regionales no afecta el flujo sanguíneo capilar del endoneuro. Estudios experimentales demuestran que la ligadura de las arterias principales como la femoral, la glútea superior y la iliaca interna produce una significativa reducción a nivel del flujo sanguíneo endoneural en áreas específicas entre las conexiones anastomóticas regionales y la circulación sistémica. Otro problema

importante es la epineurectomía, en la cual se cortan todos los vasos epineurales. En 1948, Durwood demostró que la desvascularización epineural causa invariablemente degeneración de la fibra nerviosa.

La interferencia mecánica de la circulación transperineural reduce el flujo sanguíneo en el nervio, en el mismo grado que la exéresis de la circulación epineural o su cierre farmacológico con agentes adrenérgicos. Esto se debe a que las conexiones anastomóticas entre la circulación extrínseca del epineuro y la circulación intrínseca del endoneuro pasan a través del perineuro. Se ha propuesto que un mecanismo de válvula patológica efectuada por fuerzas mecánicas sobre los vasos transperineurales, podrían producir isquemia en el nervio (6).

La circulación intrínseca en el endoneuro es llevada a cabo principalmente por grandes capilares, aunque en muchos fascículos hay una gran arteriola central. La existencia de grandes anastomosis con la circulación extrínseca hace que el flujo sanguíneo pueda cambiar de dirección como resultado de variaciones locales en la presión de perfusión microvascular. Este es un fenómeno normal sin ninguna significancia patológica. No existen esfínteres precapilares y el tejido endoneural es perfundido a niveles que exceden de sus necesidades metabólicas. Los fascículos nerviosos no parecen tener conductos linfáticos, la linfa circula por los intersticios de los elementos anatómicos. Únicamente en el tejido conjuntivo interfascicular se encuentran linfáticos. En este tejido se dividen en dos grupos: unos suben a lo largo del nervio para llegar a los ganglios linfáticos de que son tributarios; los demás, separándose del nervio se

introducen en los intersticios musculares vecinos, para reunirse con los linfáticos próximos.

En el perineuro, los espacios interlaminares desempeñan el papel de las vías linfáticas. Pero no se trata de capilares verdaderos, como ocurre en el endoneuro, donde existe un espacio desplegable entre el perineuro y el contenido del fascículo. En ninguno de ambos casos existe una cubierta de endotelio linfático normal. Esta circulación linfática tiene una importancia patológica interesante, ya que por estas vías pueden progresar los elementos microbianos hasta llegar a las raíces nerviosas y a las meninges.

**1.2.5.- LA CELULA DE SCHWANN.** - La célula de Schwann tiene una íntima relación con el axón; influyendo probablemente con efectos tróficos, nutricionales y ayudando a formar el tubo a través del cual los axones viajan en su crecimiento. El origen de éstas células está aún en discusión, pero lo más probable es que migren desde las crestas neurales a lo largo de los axones. Las células de Schwann son productoras de mielina en el nervio periférico, análogamente a las células oligodendrogliales del sistema nervioso central. Los axones mielinizados se encuentran cubiertos de mielina y por una capa espiral de células de Schwann. Las fibras no mielinizadas descansan empotradas dentro de las células de Schwann.

Cuando el axón muere la mielina se destruye, pero la célula de Schwann sobrevive y frecuentemente aumenta en número. Cuando el axón regenera las células de Schwann lo revisten nuevamente y producen mielina si es necesario.

**1.2.6.- FISILOGIA-** La transmisión de un potencial de acción a través del nervio requiere de integridad de las membranas del axón. Existe un potencial de reposo del nervio que es negativo de -70 a -90 mV dentro del axón, la razón de esto es que existe una capa celular doble de fosfolípidos que es selectiva en cuanto a la permeabilidad para diferentes iones, manteniendo fosfatos cargados negativamente dentro de la membrana. Ante un estímulo existe una serie de cambios de permeabilidad selectiva primero para el  $\text{Na}^+$  que al salir al exterior provoca una rápida inversión del potencial, el cual al pasar el umbral de 20 mV realiza una espiga que es el potencial de acción. Posteriormente hay movilización de ión  $\text{K}^+$  al interior de la célula, para repolarizar la membrana y devolver el potencial de reposo negativo inicial. Existen también otros iones que tienen enorme importancia es este proceso como son el  $\text{Cl}^-$ , el  $\text{Ca}^{++}$  y otros.

Una vez que se produce un potencial de acción en un lugar del axón, este se propaga a través de toda la vía formando el fenómeno denominado "todo o nada"; si la fibra es amielínica este proceso es sumamente lento, pero en fibras con mielina se acelera considerablemente, pues existen zonas que se llaman nodos de Ranvier que posibilitan la conducción saltatoria, la cual acelera mucho el proceso de conducción.

Todos estos procesos necesitan de mucha energía, por lo que existe una gran cantidad de mitocondrias cerca de las zonas excitables para poder suministrar grandes cantidades de  $\text{ATP}^-$ .

En parte el metabolismo del axón depende de las sustancias producidas en el cuerpo celular, las cuales son transportadas distalmente a

través del flujo axoplásmico. Ambos procesos de transporte, lentos y rápidos ocurren dentro del axón (7), que parece ser un flujo en dirección opuesta (8). También hay la posibilidad que las células de Schwann y el endoneuro contribuyan al metabolismo axonal (9). Ciertamente, el intercambio gaseoso de oxígeno y dióxido de carbono ocurre en las áreas nodales, por lo que la oclusión vascular de la vasa nervorum puede causar alteraciones funcionales del axón.

**1.2.7.- ELECTRODIAGNOSTICO CLINICO.-** Las diferentes pruebas electrofisiológicas son una extensión en la valoración funcional del nervio, pues nos dan información de su función y del sitio de daño cuando existe; principalmente cuando la lesión es poco definible por clínica y otros estudios de imagen. Los estudios de electrofisiología clínica pueden dividirse en dos grandes categorías:

- 1) Estudios de conducción nerviosa, tomando los parámetros de potenciales evocados somatosensoriales y reflejos de latencia larga (reflejo H, onda F).
- 2) Electromiografía (EMG).

Estos estudios pueden solicitarse en forma separada.

**1.2.7.1.- Estudios de Conducción Nerviosa:** La función de la conducción nerviosa es transmitir un impulso eléctrico de un punto a otro. Los estímulos se realizan en la piel donde el nervio es más superficial, con agujas cuando éste está muy profundo y directamente cuando está expuesto durante una cirugía.

Los nervios susceptibles de medirse en cuanto a la velocidad de conducción del nervio pueden ser tanto motores como sensitivos; ésta medición de la velocidad de conducción puede darnos información muy clara

del sitio y tipo de lesión del nervio. Pero este parámetro no es la única información que puede obtenerse.

La amplitud de la respuesta tanto del nervio motor como sensitivo, es un reflejo del número de axones que están conduciendo el estímulo en ese momento. Una respuesta con amplitud baja nos revela un problema en el axón entre el cuerpo celular y el sitio del estímulo. Cuando la latencia o tiempo que transcurre entre el estímulo y la aparición de las diferentes ondas está alterada es sugestivo de daño desmielinizante.

El reflejo H, descrito primero por Hoffman (10), es la evocación eléctrica del reflejo espinal monosináptico. De esta manera podemos valorar la porción proximal tanto del nervio motor como sensitivo. Este reflejo es mejor evocado en los músculos de la pantorrilla, pero también se pueden realizar en los músculos flexores radiales del carpo. El estímulo en la pierna es aplicado en el nervio tibial posterior para poder valorar la función del nervio ciático y de la raíz S-1. En el miembro superior, estimulando el nervio mediano se puede valorar el plexo braquial principalmente las raíces C-6 Y C-7 , con el reflejo H.

La onda F mide la conducción motora a lo largo de la porción proximal del nervio. El estímulo viaja a través del axón motor hacia la médula espinal (antidrómico). Una vez alcanzado el asta anterior de la sustancia gris de la médula, regresa por si solo por el mismo axón, llegando al músculo (ortodrómico).

Una importante disminución en la velocidad de conducción nerviosa ocurre en las enfermedades desmielinizantes y en compresión de un nervio o ambos. La neuropatía y la laceración del nervio interrumpe la conducción



del impulso nervioso a través de la lesión, pero el extremo distal puede aún estar excitado, es más, después de la sección de un nervio el extremo distal se mantiene excitado por 4 a 7 días y posteriormente intermite su función.

**1.2.7.2.- Electromiografía** - La EMG es una prueba de la actividad eléctrica del músculo, además de valorar la función de la neurona motora superior e inferior. Un defecto en cualquier parte de esta vía causa alteración en la EMG. La unidad básica de la actividad del músculo es la "unidad motora", que consiste de un variable número de fibras musculares inervadas por una neurona. Cuando la neurona manda un estímulo todas las componentes de la unidad motora son activadas y se genera un potencial eléctrico. Este potencial representa la suma de eventos eléctricos en las fibras musculares individuales dentro de la unidad motora, y puede ser registrado por un electrodo colocado cerca del mismo.

Este estudio es capaz de captar cambios de denervación del músculo pero solamente 2 a 3 semanas después del daño.

### **1.3.- MORFOLOGIA, FISILOGIA Y ELECTROFISIOLOGIA DE LA DEGENERACION Y REGENERACION DE NERVIOS PERIFERICOS:**

Un conocimiento profundo de la morfología, fisiología y electrofisiología clínica de la regeneración del nervio periférico es fundamental para la decisión del cirujano en cuanto a la reparación de los diferentes daños del nervio periférico. Con el apoyo de éstos conocimientos es posible seguir la mejoría o deterioro en el curso de la regeneración del nervio periférico.

Los cambios regenerativos y degenerativos son simultáneos e interdependientes.

**1.3.1.- CLASIFICACION DE LAS LESIONES DEL NERVIQ.-** Las dos clasificaciones mas usadas actualmente son la de Seddon (11) y la de Sunderland (12). Seddon describió 3 tipos básicos de lesión: Neuropraxia, Axonotmesis y Neurotmesis. Estas categorías se imbricaron con las de Sunderland expandiendo la clasificación, donde: Neuropraxia (bloqueo de conducción) es equivalente al primer grado de Sunderland; Axonotmesis corresponde al segundo grado de lesión de Sunderland; y Neurotmesis corresponde al quinto grado de Sunderland que es el daño mas severo. Todos los grados de lesión producen inicialmente alteración completa de la función neurológica. La importancia que tienen estas clasificaciones para el cirujano es el valor predictivo en cuanto al pronóstico del paciente.

**1.3.1.1.- Lesión de primer grado (Neuropraxia):** En este grado no se puede hablar de regeneración, pues solamente ocurre una alteración en la conducción del impulso nervioso secundario a compresión o isquemia, con una recuperación relativamente rápida de la función. El axón está íntegro y no ocurre degeneración Walleriana ni cambios patológicos irreversibles. Los nervios motores son más susceptibles a este tipo de daño.

**1.3.1.2.- Lesión de segundo grado (Axonotmesia):** En este grado de lesión la continuidad de las vainas endoneurales de las fibras nerviosas están preservadas. La degeneración Walleriana ocurre por debajo de la lesión, la continuidad axonal está perdida y cada axón que regenera está confinado al tubo endoneural que lo contiene. Cada axón es inevitablemente dirigido hacia el órgano que originalmente inervaba. Los patrones de restauración de la inervación son idénticos con la original y las funciones son completamente preservadas.

**1.3.1.3.- Lesión de tercer grado:** Existe lesión intrafascicular, existe continuidad fascicular pero no así de las fibras. El daño puede ser localizado o distribuido irregularmente a lo largo de una considerable longitud del nervio. La estructura interna del fascículo está desorganizada, con desintegración de axones, degeneración Walleriana, pérdida de continuidad de la vaina endoneural y de fibras nerviosas enteras, existiendo también hemorragia, edema y reacción inflamatoria con fibrosis. La regeneración axonal se complica porque la fibrosis intrafascicular bloquea el crecimiento de los axones. Esto significa que el axón regenerado, aunque todavía confinado dentro del fascículo no están dentro del tubo endoneural que originalmente los contiene. No hay mecanismos conocidos que dirijan al axón a su tubo endoneural original.

Las consecuencias de la dirección errónea del axón en su crecimiento depende de la composición de las fibras del fascículo; donde las fibras tienen una misma o una similitud funcional, las consecuencias son mínimas. Donde la composición de las fibras son mixtas, las consecuencias funcionales de las entradas erróneas del axón dentro los tubos endoneurales extraños pueden ser serias.

**1.3.1.4.- Lesión de cuarto grado:** La estructura fascicular del nervio ha sido destruida, la continuidad del tronco nervioso sigue siendo preservada, por fibras de tejido desorganizado. La regeneración axonal se escapa no solo de los túbulos endoneurales, sino también de los fascículos. Los segmentos desorganizados del tronco, son reemplazados por una barrera de tejido nervioso que puede detener el crecimiento del axón. Este tipo de lesión requiere de una exéresis del segmento dañado y alguna forma de reparación del nervio.

1.3.1.5.- Lesión de quinto grado (Neurotmesis): Es el grado más severo de lesión nerviosa, pues compromete totalmente la continuidad del tronco nervioso. Posteriormente se forma un neuroma, que es un conglomerado de fibroblastos y restos de tejido nervioso que bloquean totalmente el crecimiento de los nuevos axones, por esto requiere invariablemente de reparación quirúrgica (1).

### 1.3.2.- CAMBIOS MORFOLOGICOS Y FISIOLOGICOS DESPUES DE LA LESION Y REPARACION DEL NERVIQ.-

1.3.2.1.- Cambios Degenerativos.- Antes de la regeneración de una fibra nerviosa, ocurren una serie de cambios degenerativos, siendo muchos de éstos un preludio para la regeneración.

En las lesiones de primer grado, los cambios patológicos son mínimos o están ausentes, por lo tanto no ocurre una degeneración y regeneración verdadera.

En las lesiones de segundo grado hay pequeños cambios histológicos, en el sitio de la lesión o proximal a él. Los cambios más importantes ocurren en la porción distal y se conoce como degeneración Walleriana o anterógrada. Los primeros cambios histológicos que se desencadenan, comprometen la fragmentación de axones y mielina. Ultraestructuralmente, los neurotúbulos y los neurofilamentos están desordenados y el contorno axonal se encuentra irregular por la hinchazón varicosa que presenta. Por 48 a 96 horas después del daño, la continuidad axonal está perdida, siendo imposible la conducción de estímulos. La

desintegración de la mielina se presenta después del axón, pero a las 36 a 48 horas ya está muy avanzada.

Los fragmentos de axones y mielina son removidos por la acción fagocitaria de los macrófagos y células de Schwann; este es un proceso que puede tomar desde una semana hasta varios meses. Las células de Schwann se activan después de 24 horas del daño, mostrando un alargamiento nuclear y citoplásmico, así como, un aumento en la actividad mitótica. Los factores que intervienen en estos procesos llegan primeramente por vía hematogena donde los capilares son sumamente permeables en el sitio de la lesión.

Las células mastocíticas endoneurales juegan un papel preponderante en este proceso, proliferándose marcadamente en las primeras dos semanas. Ellas liberan histamina y serotonina, las cuales mejoran la permeabilidad capilar y por lo tanto la migración de macrófagos. Al principio el tubo endoneural se hincha en respuesta al trauma, pero después de las dos primeras semanas este tubo se hace de un diámetro pequeño. Por 5 a 8 semanas el proceso degenerativo llega a su fin, y las fibras nerviosas están compuestas de células de Schwann dentro del tubo endoneural (13, 14).

En la lesión de tercer grado, ocurre una reacción local al trauma más severa. Esta lesión intrafascicular, produce retracción de muchos cabos de fibras nerviosas debido a la elasticidad del endoneuro. El trauma vascular local produce hemorragia y edema, los cuales se traducen en una fuerte reacción inflamatoria. Los fibroblastos proliferan y producen una densa capa fibrótica, produciendo un engrosamiento fusiforme del segmento dañado.

Distalmente al segmento dañado, la degeneración Walleriana sigue un patrón muy similar a lo observado en la lesión de segundo grado. Una diferencia importante es que el daño intrafascicular perjudica la regeneración axonal y por lo tanto el tubo endoneural queda denervado por periodos prolongados. La contracción del tubo endoneural (diámetro de 2 a 4  $\mu\text{m}$ ), alcanza un máximo aproximadamente 4 meses después del daño. Si el tubo endoneural no recibe un axón regenerado, progresivamente se fibrosa, terminando por obliterarse.

Las células de Schwann amontonadas comprimen y colapsan el tubo endoneural, formando las llamadas "bandas de Büngner". Además de los cambios anterógrados producidos en el segmento distal, también se producen cambios retrógrados en el extremo proximal, en el daño de tercer grado y en los más severos.

En las lesiones de cuarto y quinto grado las reacciones locales después del trauma son muy severas, el tubo endoneural, los fascículos, las células de Schwann y los axones son destruidos. El epineuro es también dañado y se presenta una reacción epineural de fibroblastos dentro de 24 horas. Estos cambios son acompañados de proliferación de células de Schwann y fibroblastos perineurales y endoneurales. Existe una importante proliferación celular durante la primera semana, continuando por periodos prolongados. Así como en las lesiones de tercer grado existe una importante migración de macrófagos secundaria a un aumento en la permeabilidad capilar, probablemente secundaria a degranulación de mastocitos.

El extremo se transforma en una masa gruesa compuesta por material desorganizado de células de Schwann, capilares, fibroblastos, macrófagos y

fibras colágenas. La regeneración axonal alcanza el bulbo proximal, lo atraviesa e inicia su crecimiento para alcanzar al extremo distal.

Los cambios en el cuerpo de la neurona depende del grado del daño y de la proximidad de éste al cuerpo. La velocidad de conducción nerviosa está acortada. El diámetro reducido de los axones al regenerarse aumentan pero no alcanzan nunca los niveles normales. Existe una interdependencia entre el cuerpo de la neurona y el axón en términos de regeneración: el cuerpo celular no recupera totalmente sin el restablecimiento de las conexiones periféricas funcionales y el calibre axonal final depende del grado de recuperación del cuerpo neuronal.

A las 6 horas del daño, el núcleo migra a la periferia de la célula y los gránulos de Nissl se fragmentan y se dispersan. Este proceso es llamado "cromatolisis". Simultáneamente, existe una importante respuesta proliferativa de células gliales perineurales. Estas células gliales se extienden a la neurona afectada e interrumpen las conexiones sinápticas, posiblemente para aislar a la neurona para la fase de recuperación. Algunas neuronas degeneran y son fagocitadas por la microglia.

Lo más frecuente es que la recuperación de la neurona inicie dentro de 2 a 3 semanas de la lesión y continúa por varios meses. Los signos tempranos de recuperación son, el regreso del núcleo al centro de la célula y la reaparición de gránulos de Nissl compactos. La función metabólica subcelular que estaba alterada durante la cromatolisis entra en fase de recuperación, incluyendo un incremento en la síntesis de ARN, disminución de neurotransmisores e incremento en la producción de proteínas y lípidos necesarios para la regeneración axonal. Componentes rápidos y lentos de transporte axoplásmico, proveen materiales a partir del cuerpo celular al sitio de regeneración axonal (14).

**1.3.2.2.- Cambios Regenerativos.-** En las lesiones de primer y segundo grado la restauración de la función es la regla.

En los grados más severos de lesión, donde el tubo endoneural está fragmentado, la regeneración axonal no vuelve a las características originales, pues ingresan en otros tubos endoneurales y no llegan a inervar nuevamente el órgano blanco. Así pues, la recuperación neurológica es proporcional al grado de daño del nervio.

La recuperación funcional después del daño conlleva una serie de pasos muy complejos, que pueden dividirse en 5 zonas: 1) el cuerpo neuronal, 2) el segmento entre el cuerpo neuronal y el sitio del daño, 3) el sitio del daño, 4) el segmento distal entre el daño y el órgano blanco, y 5) la unión neuromuscular del órgano blanco. Un retraso en la regeneración o una regeneración anormal, puede ser atribuida a cambios patológicos, los cuales impiden el proceso de reparación normal en una o más de éstas zonas (12, 13 y 14).

**Cuerpo neuronal.-** La recuperación del cuerpo neuronal está marcada por el grado de cromatolisis central y la alteración en la síntesis de nucleoproteínas bajo la forma de granulos de Nissl. Así pues un intenso aumento en la síntesis de proteínas en el núcleo es vital para la regeneración axonal y el calibre del mismo. En las neuronas periféricas de los humanos se inicia una capacidad regenerativa que persiste hasta por 12 meses después del daño.

**Segmento entre el cuerpo neuronal y el sitio dañado:** El primer signo de regeneración del axón en este segmento, puede ser visto en las primeras 24 horas después del daño, pero a veces cuando el daño es muy severo se puede tardar hasta algunas semanas. Un parámetro muy importante que



marca la proporción de degeneración y regeneración es el sitio de lesión, si este es muy cercano o proximal al cuerpo celular los cambios de cromatolisis serán más severos y puede ser responsable del retardo en el proceso degenerativo o incluso interrumpirlo por muerte de la célula.

Sitio de la lesión: Como ya se comentó anteriormente, en las lesiones de primero y segundo grados, los cambios histológicos y patológicos son leves y su recuperación es rápida y generalmente completa. En las lesiones más severas donde hay disrupción de la continuidad del tubo endoneural, fascículos o del mismo tronco nervioso se producen tantos cambios de inflamación y fibrosis que se constituye en un obstáculo para que los nuevos axones en regeneración alcancen en lado distal del nervio dañado.

Si bien se ha documentado el paso de los axones regenerados a través de estas escaras de tejido fibroso, sin embargo, creemos que una apropiada técnica quirúrgica de reparación podría en alguna manera aminorar estos efectos fibróticos. Si bien, no es capaz de orientar los diferentes fascículos en regeneración, sí provee de algunas condiciones benéficas.

Segmento entre el daño y el órgano blanco: Los axones que logran ingresar al tubo endoneural en el extremo distal de la lesión, tienen buenas chances de alcanzar el órgano blanco, en condiciones buenas de regeneración. Si el tubo endoneural ha sido roto, generalmente el proceso regenerativo es más lento. El cono de crecimiento especializado tiene múltiples filopodias, las cuales se adhieren a la lámina basal de la célula de Schwann. A veces muchos pequeños axones en regeneración, pueden entrar al mismo tubo endoneural, por lo que una fibra nerviosa puede contener más axones en regeneración que los originales.

Si el nervio regenerado alcanza a un órgano blanco que ya no funciona, todo el proceso de regeneración y remielinización degenera nuevamente, pues al alcanzar un órgano completamente denervado este proceso es abortado. Por otro lado si el crecimiento del axón se tarda mucho, encontrará en el extremo distal un tubo endoneural muy estrecho de 3 u o menos. Si el axón ingresa , aparentemente esta estrechez no parece ser impedimento en la recuperación debido a la elasticidad del endoneuro.

**Órgano blanco:** Los órganos blanco como los músculos pasan por procesos importantes de denervación y subsecuente reinervación. Las fibras musculares se atrofian rápidamente (70 % en dos meses). Posteriormente ocurre una tremenda proliferación de fibroblastos como característica histológica de la denervación. Las nuevas uniones neuromusculares que se forman son en grupos y con patrones de conducción más lentos, como característica de los procesos de reinervación. Sin embargo, casi siempre ocurre una recuperación incompleta de la reinervación, esto por múltiples factores, entre los que cuentan los procesos fibróticos intramusculares que limitan los movimientos de contracción, pero una terapia física adecuada puede ayudar posteriormente.

El crecimiento axonal se ha estimado en 1 mm. por día con un rango de 0.5 a 9 mm. Esta variabilidad es debida a varios factores: 1) el grado de crecimiento axonal disminuye mientras mayor es la distancia de la lesión al cuerpo neuronal; 2) la medición de esta regeneración se puede hacer con diferentes métodos y en diferentes grados y tipos de lesión; 3) las características del proceso de regeneración, pueden variar de acuerdo a la

naturaleza y severidad de la lesión, la duración de la denervación y las condiciones de los tejidos periféricos.

En suma, el proceso de regeneración axonal se traduce como maduración y regeneración funcional. Este proceso de maduración y remielinización es lento y puede durar hasta más de un año. El proceso de remielinización supone alineamiento de las células de Schwann y la envoltura multilaminar de la mielina alrededor del axón. Cuando existe recuperación funcional, rápidamente estos procesos se aceleran en forma muy importante (1).

**1.3.2.3.- Electrofisiología de la regeneración nerviosa.-** La electromiografía es muy útil en la evaluación clínica de nervio periférico, tanto para valorar la continuidad de las fibras, como para evaluar la reinervación y parámetros que no son posible de determinar clínicamente. Así pues, después de 10 a 18 días de denervación ocurren pequeños movimientos de fibrilación muscular detectados por la EMG y no así clínicamente a través de la piel. Cuando se detecta fibrilación es dato de daño severo del nervio, indicando generalmente la presencia de degeneración Walleriana (2° a 5° grados de lesión según Sunderland).

Otros estudios como los PESS y la velocidad de conducción nerviosa, pueden diferenciar entre bloque de la conducción nerviosa (neuropaxia) y lesión importante del axón. Estos estudios son capaces de darnos datos para poder realizar un pronóstico mas o menos claro en cuanto a la recuperación del paciente.

Después de la reparación quirúrgica, normalmente la VCN llega a su nivel 6 a 15 meses después de la lesión, aunque nunca llega a recuperar los niveles previos al daño (15).

**2.- JUSTIFICACION.-** En las últimas décadas se ha avanzado bastante en cuanto al conocimiento de los mecanismos que están involucrados en la regeneración del nervio periférico. Se han publicado muchos trabajos con datos nuevos en relación a diferentes factores empleados para dar condiciones ideales al medio en regeneración; encontrando algunos factores beneficiosos y otros no. En cuanto al tiempo de reparación del nervio y material empleado, se menciona que los mejores resultados se han presentado con sutura epineural con hilo monofilamento de 9 y 10-0; pero en relación al tiempo, hay información muy dispersa, pues a pesar de mencionar que la anastomosis inmediata o reciente es la ideal, refieren que no hay diferencia en cuanto a los resultados si se espera 3 semanas para la reparación (17).

Nosotros, realizamos una revisión de los últimos 5 años en relación a cirugía de nervio periférico en el I.N.N.N.; específicamente a la cirugía de anastomosis Hipogloso-Facial, encontrando que se han realizado entre los años 1991 a 1995 solamente 23 procedimientos: 5 en 1991, 7 en 1992, 5 en 1993, 3 en 1994 y 3 en 1995. Los resultados obtenidos se muestra en el cuadro 1 y gráfico 1.

**CUADRO 1**

TIEMPO ANASTOM.	N° PACIENTES	GRADO DE RECUP.	0%
Inmediata	1	3	60%
2	1	3	60%
2	1	4	80%
3	1	1	20%
4	1	4	80%
9	1	3	60%
14	1	3	60%
23	1	1	20%
34	1	1	20%
34	1	0	0%
35	1	2	40%
NO VALORABLE	12		

- **Tiempo de anastom.**- Es el tiempo transcurrido entre la sección quirúrgica del nervio facial y la anastomosis terminoterminal hipogloso-facial, expresada en semanas.

- **Grado de recup.**- Es el grado de mejoría que presentaron los pacientes a un año de la cirugía, expresada en una escala de 0 a 5, donde 1 = 20%; 2= 40%; 3= 60%; 4= 80% y 5= 100%. Esto de acuerdo a lo expresado en el expediente del paciente en la consulta subsecuente.

- **No valorable.**- Se refiere a que varios pacientes no tenían datos en el expediente que nos posibilitaran clasificarlos dentro nuestros criterios o el tiempo transcurrido era menor a 1 año.

**GRAFICO 1**

Analizando el cuadro y el gráfico, podemos concluir los siguientes puntos que sirven de justificación al presente trabajo:

a.- No existe un criterio definido en cuanto al tiempo óptimo de reparación del nervio periférico lesionado. Es posible observar que, las cirugías de reparación del nervio se realizaron: la más temprana, inmediatamente después de la lesión y la más tardía a las 35 semanas, estando el resto de las cirugías totalmente dispersas en relación a un criterio de tiempo para reparar el nervio lesionado.

b.- El grado de recuperación varía en forma significativa, siendo claramente superior en los pacientes con reparación temprana.

**3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-** En el campo neuroquirúrgico, la cirugía de nervio periférico ha tomado en las últimas décadas mucha importancia en cuanto se ha ido avanzando en los conocimientos microanatómicos, fisiológicos y ultraestructurales del nervio. Así, está más o menos establecido que el método de reparación que mejores resultados ha dado es la sutura epineural; pero aún existe controversia respecto al tiempo de reparación, aunque hay tendencia mayor a la reparación temprana, los datos mencionados en la literatura son totalmente ambivalentes al respecto.

Por otro lado, en la revisión de las cirugías del I.N.N.N. en nervio periférico podemos demostrar claramente la falta de criterio en este sentido.

Por lo tanto, el tiempo de reparación de nervio periférico se plantea como un área problema al interior del campo neuroquirúrgico.

De esta forma, la presente investigación Clínico-Experimental, pretende dar respuesta al siguiente interrogante:

**¿Cuál es el tiempo ideal para realizar la reparación de un nervio periférico seccionado?**

La respuesta a esta interrogante principal será sustentada siguiendo los siguientes instrumentos de medición: observación experimental, electrofisiología, histopatología e histoquímica; en los nervios seccionados a

diferentes etapas de tiempo. Determinando de esta manera, a qué tiempo después del daño axonal es preferible realizar la anastomosis.

**3.1.- DELIMITACION DEL PROBLEMA-** La investigación que proponemos, al tratarse de un estudio clínico-experimental, no pretende obtener criterios generalizables. En virtud de que se realiza en una muestra pequeña de sujetos el objetivo es obtener un criterio parcial que aumente los conocimientos en este campo y que pueda ser enriquecido en una investigación de base con muestras grandes y con mayor tiempo de observación.

**4.- METODOLOGIA-** La investigación aborda la hipótesis desde una perspectiva experimental, en una población reducida; y se ajusta a un diseño pretest - intervención - posttest, de acuerdo a los planteamientos de Castro (1978).

El diseño incluye:

a) obtener un conjunto de observaciones relativas a la fisiología del nervio periférico en la población de rates estudiadas; a través de observación funcional del miembro y estudios electrofisiológicos, para obtener una línea base conformada con datos relativos a la calidad de funcionamiento del nervio.

b) Realizar los procesos de sección experimental del nervio ciático y anastomosis termino-terminal en diferentes tiempos, el primer grupo en forma inmediata, el segundo grupo en una semana, el tercer grupo a las dos semanas, el cuarto grupo a las tres semanas y el quinto grupo a las cuatro semanas de la sección. Tomaremos un grupo control donde se seccionará el nervio sin reparación del mismo para ver la evolución natural del cuadro.

c) Realizar observación funcional y estudios de control electrofisiológico, histopatológico e inmunohistoquímico para conocer el grado de recuperación funcional y estructural del nervio en los diferentes modelos, para así definir electivamente el tiempo óptimo de reparación del nervio, que proporcione las mejores condiciones de regeneración.

**4.1.- SUJETOS Y METODOS.-** En el presente trabajo utilizaremos 25 ratas machos tipo Wistar que pesen entre 300 y 400 gr. criadas en las mismas condiciones ambientales y alimentarias, colocadas en jaulas provistas de alimento y agua a libre demanda. Se ordenarán en 5 grupos de 5 ratas cada uno, de acuerdo al tiempo de reparación que se realice. Tomaremos un grupo control de 5 ratas con sección del nervio y sin reparación.

Las ratas se anestesiarán con ketamina, un anestésico inyectable de uso veterinario, preparado por los laboratorios Rhone-Merieux de México (Imalgen 1000; Reg. SARH Q-6407-040), a una dosis de 10 mg (equivalente a 1 cc. de la solución) por cada 100 gr. de peso corporal intraperitoneal.

**4.1.1.- Lesión y reparación del nervio.-** Mediante técnicas microquirúrgicas standard, realizamos el abordaje al nervio ciático de la rata, seccionando el nervio en su totalidad con bisturí fino # 11, posteriormente se realiza la reparación termino-terminal del mismo mediante sutura epineural con hilo ETHILON monofilamento 10/0 de poliamida W2810, con un diámetro de 130 micras, de la marca ETHICON, elaborado en enero de 1992 y con fecha de vencimiento de enero de 1997. La reparación de los nervios se realizará en 5 tiempos diferentes indicados anteriormente.



**4.1.2.- Observación Funcional.-** De acuerdo a las observaciones realizadas propusimos una escala de valoración de la contracción muscular del miembro afectado, cuyos valores fueron de 0 a 5 puntos:

0 = Miembro pléjico

1 = Contracción de la musculatura proximal (mueve el muslo al caminar)

2 = Contracción de la musculatura proximal contra oposición

3 = Movimiento distal del miembro (pisa al caminar)

4 = Movimiento distal del miembro contra oposición

5 = Función muscular normal de todo el miembro.

Esta valoración se realiza antes de hacer los estudios de electrofisiología.

**4.1.3.- Electrofisiología.-** Se llevará a cabo el registro electroencefalográfico, utilizando un polígrafo GRASS modelo 78D con 11 canales. Se utilizarán electrodos colocados superficialmente sobre la piel de la cabeza, que consistirán de dos alambres de acero inoxidable recubiertos de teflón a excepción de las puntas. Los potenciales serán capturados por una computadora tipo PC 486, a través de un convertidor analógico-digital de 12 bits, modelo PCL-812 cuyo disparo será sincronizado con un estimulador GRASS de pulsos cuadrados de dos salidas modelo S88.

Para los estímulos somatosensoriales se utilizará una unidad de aislamiento GRASS modelo SIU7 para minimizar los efectos de capacitancia, permitiendo al animal estar aislado; a través del estimulador se enviarán los estímulos somatosensoriales. Para los estímulos somatosensoriales se utilizará un lápiz con dos puntas de acero inoxidable fabricado por el laboratorio. Para llevar a cabo la preparación, se utilizará una tabla de disección donde se colocará al animal con el fin de poder estimular ambas patas traseras.

**4.1.3.1.- Potenciales Somatosensoriales.-** Los animales serán anestesiados con Ketamina por vía intraperitoneal (100 mg/kg.). Se utilizará un par de electrodos colocados en la piel de la pata derecha y posteriormente en el miembro contralateral. La frecuencia de estimulación será de 1 Hz con una duración del estímulo de 0.2 mseg. La señal eléctrica será amplificada y filtrada con un pasabanda de (0.8 Hz-1.0 Hz). Para los registros se utilizarán 200 respuestas consecutivas que serán promediadas a través de una computadora. La temperatura corporal será monitorizada a través de un termómetro digital, conservando ésta a 37°C, los animales que tengan cambios de temperatura permanecerán en un colchón térmico durante todo el experimento.

**4.1.3.2.- Análisis de la Señal.-** Para los potenciales somatosensoriales cada señal se formará por 512 puntos y un intervalo de 0.48 mseg. y una frecuencia de muestreo de 2048 Hz, siendo registrados un total de 250 mseg.

Para ambos potenciales las señales serán grabadas en línea y almacenadas en la computadora de registro. Los programas que serán utilizados para la captura y análisis de los potenciales evocados, fueron realizados por el Dr. Miguel Angel Guevara de la Unidad de Computo, Informática e Instrumentación (UCII) de la Facultad de Psicología UNAM. (Guevara M. 1988) (16).

El análisis de los potenciales, se realizará automáticamente a través de los programas ya descritos. El análisis consiste en eliminar los tramos de señal que presenten artefacto debido a movimiento ocular o muscular que

rebasen la ventana del convertidor y los puntos de calibración. Una vez que selecciona los tramos limpios, se convierte la señal a microvolt y se obtiene un promedio de los tramos aceptados, obteniendo el potencial promedio.

Para la medición de los potenciales, se utilizará un programa por computadora denominado *latevolt*, el cual localiza los picos de los componentes a través de un cursor y automáticamente se obtienen los valores de latencia y voltaje para cada pico.

Para los potenciales somatosensoriales se identificará la primera deflexión negativa N1 y los primeros componentes positivos denominados P1 y P2.

Los resultados obtenidos por el programa de latencia en milisegundos y amplitud (voltaje) en microvoltios, se analizará por grupos mediante la prueba de T de Student para muestras relacionadas, obteniendo datos de Media, DS., Error S. y p(F) para ver la significancia estadística de los resultados.

**4.1.4.- Histopatología e Inmunohistoquímica.**- Una vez completado el estudio, se tomará biopsia del nervio correspondiente, empleando métodos quirúrgicos estándares y bajo anestesia general, con la finalidad de llevar a cabo el estudio histopatológico y ultraestructural de los cambios morfológicos que se desarrollen. Las muestras de tejido serán fijadas en glutaraldehído al 2.5 % en amortiguador de cacodilatos a 0.2 M y PH 7.2 por 1 hora. Una parte del material será procesado siguiendo los métodos de rutina para inclusión en parafina, de donde se obtendrán cortes de 4  $\mu$ m y se harán reaccionar con anti-S100, anti-mielina básica y antineurofilamento,

siguiendo el sistema de inmunofosfatasa. La otra muestra se postijará en tratóxido de osmio al 0.5 % en el mismo amortiguador, durante 1 hora. Después se deshidrata en acetonas graduales y se preincluye y polimeriza en plano con Epon. Se harán secciones de 1  $\mu$ m para teñir con azul de toluidina y examinarse bajo microscopía de luz, finalmente se obtendrán cortes ultrafinos, contrastándose con acetato de uranilo y citrato de plomo para examinarse bajo microscopio electrónico.

**4.2.- ESCENARIO.-** Las ratas estudiadas están en jaulas en un ambiente de cuidado con alimentación y agua en el bioterio del I.N.N.N., los procedimientos microquirúrgicos se realizan en el quirófano de cirugía experimental; el estudio electrofisiológico en el Dpto. de electrofisiología experimental dirigida por el Dr. Raul Alvarado y los estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos en el Dpto. de patología experimental dirigida por el M. en C.. Víctor Romero.

#### **4.3.-OBJETIVOS E HIPOTESIS.-**

##### **4.3.1.- OBJETIVOS.-**

**4.3.1.1.- Objetivo general:** Definir cuál es el tiempo óptimo que tiene que transcurrir para realizar la reparación del nervio ciático a partir del momento de la sección; con sutura epineural y abocamiento termino-terminal, monitorizando la recuperación funcional por observación clínica, electrofisiología y al final demostrar el crecimiento y reinervación efectivos por histopatología e inmunohistoquímica.

**4.3.1.2.- Objetivos específicos:**

- 1.- Realizar la sección del nervio ciático en 25 ratas tipo Wistar de entre 300 y 400 grs. de peso corporal mediante técnicas microquirúrgicas standard.
- 2.- Realizar la reparación con anastomosis terminoterminal, mediante sutura epineural con monofilamento de 10/0 en diferentes tiempos, en forma inmediata, a 1 semana, 2 semanas, 3 semanas y un mes respectivamente.
- 3.- Monitorizar a través de métodos electrofisiológicos, todos los cambios funcionales que presenten los nervios previamente seccionados y reparados en forma experimental, durante la realización del trabajo.
- 4.- Estudiar los cambios anatomopatológicos que presenten los nervios estudiados a través de técnicas histopatológicas e inmunohistoquímicas, principalmente el grado de crecimiento axonal.
- 5.- Definir qué grupo tiene el mayor grado de regeneración, para de esta manera poder elegir el tiempo óptimo de reparación en daños de nervio periférico.

**4.3.2.-HIPOTESIS:** Si después de seccionar un nervio periférico, se desencadena una serie de cambios degenerativos denominados en su conjunto "Degeneración Walleriana", la cual produce desintegración del contenido axonal quedando vacío el espacio endoneural, dejando de esta manera, el camino libre para el crecimiento del nuevo axón. Entonces, el tiempo óptimo de reparación del nervio periférico será a las 3 semanas de ocurrido el daño, que es mas o menos el tiempo que se toma el proceso degenerativo para vaciar el contenido endoneural.

**5.- RESULTADOS.-** Todas las ratas estudiadas se evaluaron en todos los parámetros de observación 9 semanas después de la anastomosis.

**5.1.- OBSERVACION FUNCIONAL -**

Los datos obtenidos mediante la observación funcional, tomando como parámetro de base la escala antes descrita de 0 a 5 grados:

0 = Miembro pléjico

1 = Contracción de la musculatura proximal (mueve el muslo al caminar)

2 = Contracción de la musculatura proximal contra oposición

3 = Movimiento distal del miembro (pisa al caminar)

4 = Movimiento distal del miembro contra oposición

5 = Función muscular normal de todo el miembro.

**CUADRO 2**

GRUPOS	grado 0	grado 1	grado 2	grado 3	grado 4
0	4	1			
1		2	3		
2		3	2		
3		1	4		
4			5		
5		4	1		

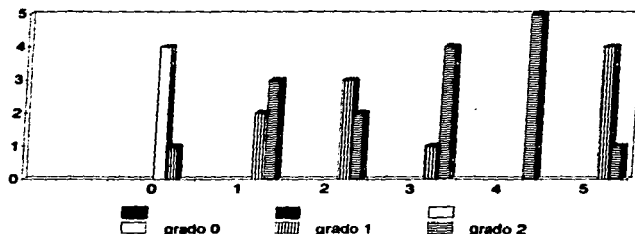
En este cuadro 2 podemos ver los diferentes grupos estudiados a la izquierda, donde:

- El grupo 0 con sección del nervio y sin reparación, casi no presentó recuperación funcional del miembro, pues de las 5 ratas 4 quedaron con plejía del miembro (grado 0) y sólo 1 recuperó en forma muy leve a nivel proximal (grado 1).
- El grupo 1 con sección y anastomosis inmediata del nervio, muestra una recuperación moderada de la masa muscular proximal, 2 ratas llegaron a recuperación grado 1 y las 3 restantes recuperaron a grado 2, contra resistencia.

- El grupo 2 con anastomosis una semana después de la sección, presenta recuperación también moderada (grado 2) en 2 ratas y en las 3 restantes un tanto menor (grado 1).
- El grupo 3 con anastomosis dos semanas después de la sección, muestra una recuperación un tanto mayor que el grupo precedente, alcanzando 1 rate (grado 1) y 4 ratas (grado 2).
- El grupo 4 con anastomosis tres semanas después de la sección, muestra una recuperación más importante que el resto de los grupos, pues todas las ratas consiguieron recuperar fuerza proximal contra resistencia (grado 2).
- El grupo 5 con anastomosis a las cuatro semanas de la sección, presenta una recuperación más pobre, con 4 ratas en el grupo 1 y solo 1 rata en el grupo 2.

GRAFICO 2

## OBSERVACION FUNCIONAL



En este gráfico 2, se muestra en forma de histogramas los mismos datos antes mencionados.

### 5.2.- ELECTROFISIOLOGIA (PESS) .-

Los resultados obtenidos en los estudios de electrofisiología (PESS), se muestran en el cuadro 3; donde se sacó una media de todos los valores, para reunirlos por grupos con resultados globales.

cuadro 3

GRUPOS	MIEMBRO	LATENCIA mseg.	AMPLIT. mvoit.
0	derecho	no conduce	
	izquierdo	no conduce	
1	derecho	55	6.87
	izquierdo	69	3.03
2	derecho	55	5.67
	izquierdo	63	4.99
3	derecho	56	5.93
	izquierdo	61	4.18
4	derecho	54	5.16
	izquierdo	59	5.09
5	derecho	55	6.32
	izquierdo	115	3.12

El grupo de ratas control (grupo 0) con el nervio seccionado y sin anastomosar no mostró conducción del impulso nervioso (gráficas 4 y 5).

El grupo 1 con anastomosis inmediata presentó una latencia mayor que el control sano en 14 mseg. y una disminución en la amplitud de 3.84 mvoit. (gráficas 6 y 7). La T de Student muestra una  $p < 0.001$  en la latencia y amplitud (cuadro 4).



cuadro 4 T de Student para muestras relacionadas (grupo 1)

MIEMBRO	MEDIA	LATENCIA		n	p(F)
		DESV. STD.	ERR. STD.		
DERECHO	55	2.739	1.225	5	< 0.001
IZQUIERDO	69	4.416	1.975	5	
		AMPLITUD			
DERECHO	6.87	0.746	0.334	5	< 0.001
IZQUIERDO	3.03	0.196	0.088	5	

El grupo 2 con anastomosis a una semana del daño, tiene 8 mseg. de retardo en la latencia y una disminución de la amplitud de 0.88 mvolt. (gráficas 6 y 9). En la prueba de T de Student se aprecia una  $p = 0.018$  en la latencia y en la amplitud una  $p = 0.012$  (cuadro 5).

cuadro 5 T de Student para muestras relacionadas (grupo 2)

MIEMBRO	MEDIA	LATENCIA		n	p(F)
		DESV. STD.	ERR. STD.		
DERECHO	55.8	3.594	1.594	5	= 0.018
IZQUIERDO	63	4.183	1.871	5	
		AMPLITUD			
DERECHO	5.67	0.446	0.2	5	= 0.012
IZQUIERDO	4.99	0.165	0.074	5	

El grupo 3 con anastomosis a las 2 semanas presenta también retardo en la latencia de 5 mseg. y una disminución de voltaje de 1.77 mvolt. (gráficas 10 y 11). La prueba de T de Student nos da una  $p = 0.023$  para la latencia y en la amplitud la  $p < 0.001$  (cuadro 6).

cuadro 6 T de Student para muestras relacionadas (grupo 3)

MIEMBRO	MEDIA	LATENCIA		n	p(F)
		DESV. STD.	ERR. STD.		
DERECHO	56	2.739	1.225	5	= 0.023
IZQUIERDO	61	2.915	1.304	5	
		AMPLITUD			
DERECHO	5.93	0.606	0.272	5	< 0.001
IZQUIERDO	4.16	0.229	0.103	5	

El grupo 4 con anastomosis 3 semanas después del daño, tiene un retardo en la latencia de 5 msec. y una baja de voltaje de 0.07 mvolt. (gráficas 12 y 13). Para la T de Student los valores son: en la latencia  $p = 0.011$  y en la amplitud  $p = 0.599$  (cuadro 7).

cuadro 7 T de Student para muestras relacionadas (grupo 4)

MIEMBRO	MEDIA	LATENCIA		n	p(F)
		DESV. STD.	ERR. STD.		
DERECHO	54	2.739	1.225	5	= 0.011
IZQUIERDO	59	2	0.894	5	
AMPLITUD					
DERECHO	5.16	0.206	0.092	5	= 0.599
IZQUIERDO	5.09	0.192	0.086	5	

El último grupo 5, con anastomosis a las 4 semanas de la lesión muestra alteración eléctrica con un retardo en la latencia de 60 msec. y una disminución de la amplitud de 3.2 mvolt. (gráficas 14 y 15). En la prueba de T de Student tenemos en este grupo una  $p < 0.001$  en cuanto a la latencia y amplitud (cuadro 8).

cuadro 8 T de Student para muestras relacionadas (grupo 5)

MIEMBRO	MEDIA	LATENCIA		n	p(F)
		DESV. STD.	ERR. STD.		
DERECHO	55	4.062	1.617	5	< 0.001
IZQUIERDO	115	10.075	4.506	5	
AMPLITUD					
DERECHO	6.32	0.371	0.166	5	< 0.001
IZQUIERDO	3.12	0.524	0.234	5	

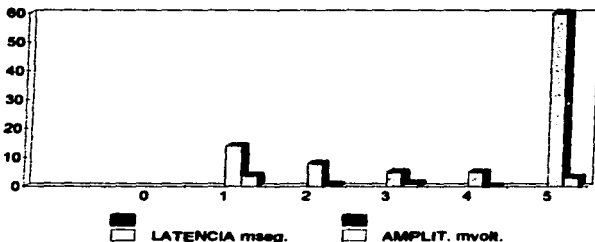
Los resultados obtenidos mediante la prueba de T de Student son inversamente proporcionales al grado de recuperación axonal; pues a mayor significancia estadística más pobre es el grado de recuperación que presentan. Así pues, los grupos 1 y 5 tienen una  $p < 0.001$  tanto en la latencia como en la amplitud, con una regeneración axonal pobre, mostrando

los grados más altos en retardo de latencia y disminución de amplitud. En los demás grupos 2, 3 y 4 los valores de p son de menor significancia y están directamente relacionados con menores retardos en la latencia y menor disminución de amplitud; mostrando de esta manera una mejor recuperación funcional.

**cuadro 9 retardo en latencia y < amplitud**

GRUPOS	LATENCIA mseg.	AMPLIT. mvoñ.
0	no conduce	
1	14	3.84
2	8	0.68
3	5	1.17
4	5	0.07
5	60	3.2

**GRAFICO 3**



En este cuadro 9 y gráfico 3 es posible ver que el grupo 5 presenta un importante retraso (latencia amplia) en la aparición del estímulo y en menor grado y en orden decreciente los grupos 1 al 4. Mostrando menor retardo en la latencia y menor disminución del voltaje en los grupos 2, 3 y 4.

### **5.3.- HISTOPATOLOGÍA E INMUNOHISTOQUÍMICA.-**

**Ahora nos toca iniciar la descripción de los estudios realizados mediante histopatología e inmunohistoquímica de las diferentes muestras procesadas.**

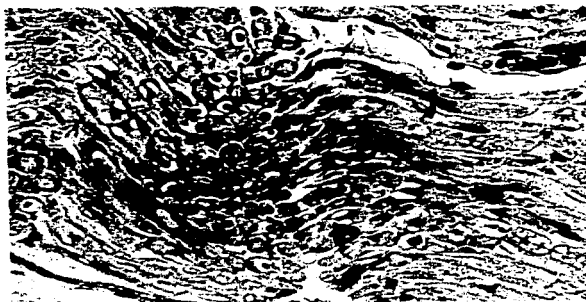
En el grupo 0, donde se seccionó el nervio ciático sin reconstruirlo y dejando los cabos sueltos, tanto proximal como distal; encontramos que a partir del segmento proximal donde los axones se encuentran íntegros, existe una importante regeneración axonal, documentada por tinciones de hematoxilina & eosina e inmunohistoquímica con antineurofilamento, pues se ven fibras mielínicas, células de Schwann y positividad importante para neurofilamentos. Los axones se ven de menor diámetro y la envoltura de mielina es también más delgada y es posible ver pequeñas fibras en proceso de regeneración. Por otro lado, encontramos al final de este segmento regenerativo, en la parte correspondiente al extremo distal un neuroma fibrótico lleno de fibras colágenas, fibroblastos, grasa y fibras nerviosas degeneradas, por donde el segmento de regeneración no pudo atravesar, evidenciándose solamente escasos 2 o 3 fascículos que intentaron introducirse sin conseguirlo. El cabo distal solo muestra fibras degeneradas a modo de bulas de algodón y tejido fibrótico, con escasos esbozos de neurofilamentos y células de Schwann.

En las muestras de los grupos 1, 2 y 5, los hallazgos fueron un tanto similares. El cabo proximal se encuentra completamente preservado, con un buen número de axones mielinizados llenos de neurofilamentos. En el nivel de sección se aprecia disminución de fibras mielínicas, con pérdida de la

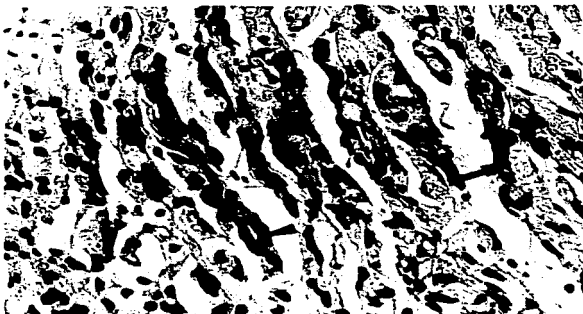
vaina de mielina, escasas fibras degeneradas, gran proliferación de células de Schwann, algunos macrófagos y brotes de axones en regeneración. A nivel del cabo distal hay escasas fibras nerviosas con intensa proliferación de células de Schwann, revascularización y fibrosis intersticial. Existen, aunque escasos axones con positividad para neurofilamentos por inmunohistoquímica.

Los grupos 3 y 4, en los que se reparó el nervio a las 2 y 3 semanas después de la lesión, fueron los que mostraron los mejores parámetros de regeneración en general. El cabo proximal es prácticamente normal, con muchas fibras mielinizadas y gran positividad para neurofilamentos; en el muñón de anastomosis se pueden ver algunos puntos de sutura con reacción inflamatoria a su alrededor, ovillos de tejido conjuntivo y infiltrado linfocitario. El extremo distal muestra una recuperación importante, pues se puede ver muchas fibras mielinizadas, aunque un tanto más delgadas que las del extremo proximal, existe también mucha positividad para neurofilamentos, mostrando que la regeneración es efectiva en este grupo.

En las figuras 1 a 13, mostramos gráficamente algunos parámetros histopatológicos e inmunohistoquímicos de degeneración y regeneración del nervio ciático de rata en diferentes tiempos de anastomosis. Cuando nos referimos al tiempo de anastomosis, indicamos el tiempo que transcurrió desde el momento de la sección total del nervio hasta el día de anastomosis.



**Fig. 1** Corte longitudinal de nervio ciático a nivel del segmento proximal, anastomosado a las 2 semanas de la sección, donde se muestran fibras nerviosas (FN) y núcleos de las células de Schwann (punta de flecha), también se aprecian vasos sanguíneos. H-E 400 x.



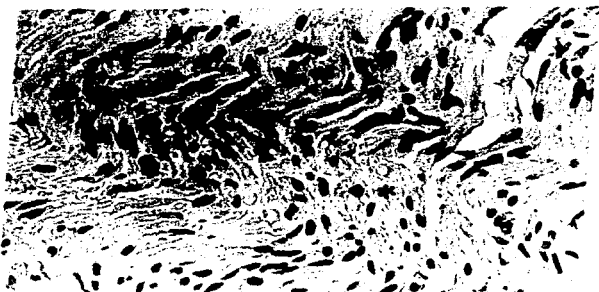
**Fig. 2** En esta imagen se observan fibras en degeneración (flecha) y axones en regeneración, además de presentarse un aumento de las células de Schwann (punta de flecha). El corte es a nivel de la sutura y la anastomosis se realizó a las 2 semanas. H-E 400 x.



**Fig. 3** Sección a nivel distal, mostrando algunas fibras degeneradas (flechas) y numerosos axones preservados y en regeneración (Ax), se aprecian vasos sanguíneos (va) entre las fibras. Anastomosis a las 2 sem. H-E 400 x.



**Fig. 4** Se señalan axones con positividad a la inmunorreacción con antineurofilamento (flechas) y aparece parte del perineuro del fascículo nervioso (P). Anastomosis a las 2 sem. H-E 400 x.



**Fig. 5** Sección a nivel proximal que muestra fibras bien preservadas (asteriscos); hay un ligero incremento de las células de Schwann (puntas de flecha). Anastomosis a las 3 semanas, H-E 400 x.





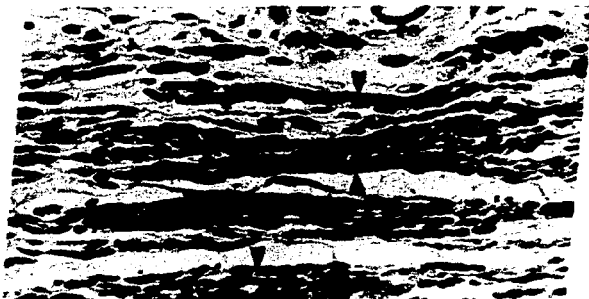
**Fig. 6** Corte a nivel de la sutura, donde se muestra un punto de nylon monofilamento (PS), rodeado de un proceso inflamatorio crónico y focal; arriba y abajo del punto de sutura, se presentan fibras nerviosas regeneradas (FN), junto con numerosas células de Schwann (puntas de flecha). Anastomosis a las 3 semanas, H-E 400 x.



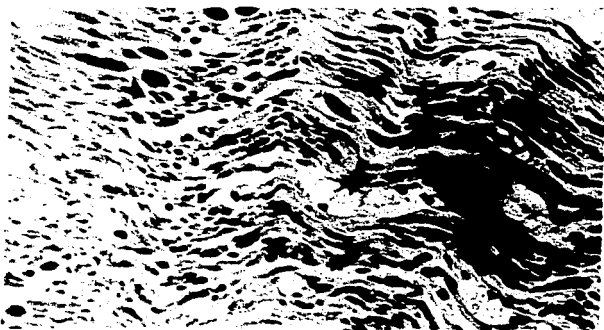
**Fig. 7** Imagen del segmento a nivel distal, donde se observan fibras preservadas y en regeneración (asteriscos), intercalándose con procesos degenerativos (flecha). Anastomosis a las 3 sem. H-E 400 x.



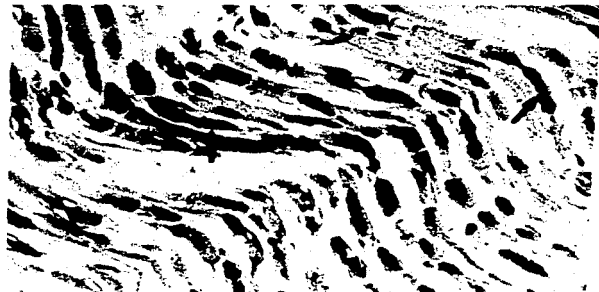
**Fig. 8** Se muestra un segmento del nervio ciático a nivel proximal anastomosado a las 3 semanas de la sección, donde se observan axones positivos a la inmunorreacción con antineurofilamento (flechas), la punta de flecha señala una vista parcial y transversal de un axón con positividad acentuada al antineurofilamento y fosfatasa alcalina. 400 x.



**Fig. 9** Imágen a nivel central del nervio seccionado y anastomosado a las 3 sem., se observa un punto de sutura (PS), ubicándose por debajo varios fascículos de axones regenerados y que muestran reacción positiva al antineurofilamento. 400 x.

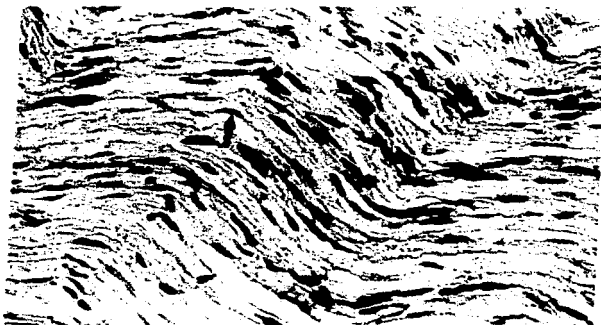


**Fig. 10** Porción distal del caso anterior , donde se observan procesos degenerativos (flecha), mientras que otras fibras nerviosas se preservan y muestran inmunopositividad al antineurofilamento (puntas de flecha y asterisco). 400 x.



**Fig. 11** Aspecto de las fibras nerviosas anastomosadas 4 semanas después de la sección; la imagen es del segmento proximal después de someterlo a inmunorreacción con antineurofilamento. Los axones cuyos neurofilamentos aparecen marcados se señalan con flechas, la vaina de mielina se muestra preservada (punta de flecha). 400 x.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



**Fig. 12** Imagen del segmento distal del caso anterior, muestra numerosas fibras preservadas (asterisco) y abundantes células de Schwann (flecha). Hay algunas fibras degeneradas (punta de flecha). H-E 400 x.



**Fig. 13** Se observa el aspecto de algunos fascículos del nervio ciático anastomosado 4 semanas después de la sección. Las fibras en regeneración muestran inmunopositividad al antineurofilamento (puntas de flecha). 400 x.

**6.- DISCUSION Y CONCLUSIONES.-** Los primeros resultados incluidos en el capítulo de justificación, sobre las cirugías realizadas en este Instituto I.N.N.N., mostraron que los pacientes a los cuales se les realizó la reparación de la lesión del nervio en forma temprana, esto es en las primeras semanas presentaron mejores resultados en cuanto a recuperación funcional de los músculos faciales, que cuando se operaron después de 20 a 45 semanas.

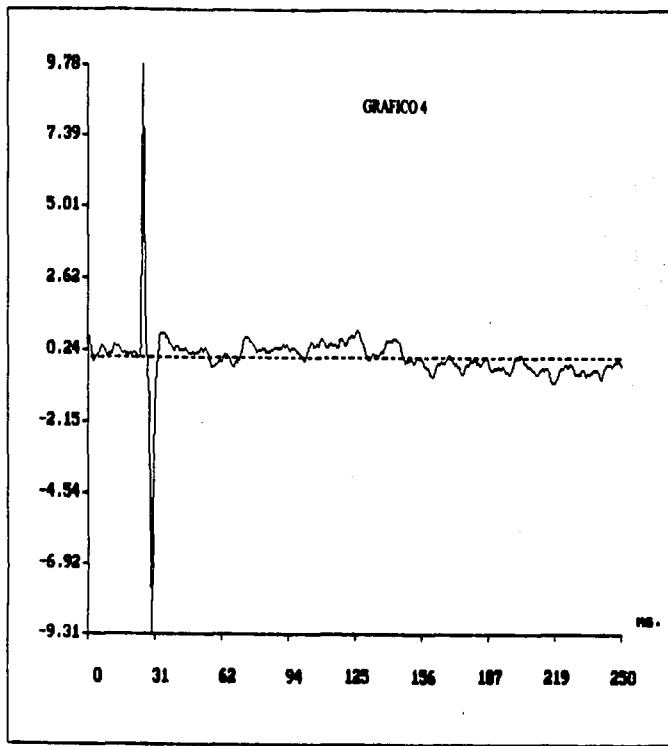
En los resultados de nuestro trabajo, tanto por observación funcional, como por electrofisiología podemos ver que prácticamente en todos los grupos existe regeneración axonal, pero los grupos 3 y 4 fueron los que mejores resultados de recuperación funcional mostraron. En los datos de histopatología e inmunohistoquímica podemos corroborar lo anterior, pues es evidente la mejor recuperación estructural en los grupos 3 y 4, a pesar de que se pudo evidenciar regeneración en todos los grupos con nervios seccionados y anastomosados, aunque en grados menores.

De todo esto podemos concluir que de acuerdo a los resultados encontrados y descritos anteriormente que:

- El tiempo óptimo de reparación de un nervio periférico dañado es entre las 2 y 3 semanas después de haber sufrido el daño, pues es en este tiempo que todo el proceso degenerativo endoneural desocupa los espacios axonales, estando en total disposición de alojar al nuevo axón de regeneración.

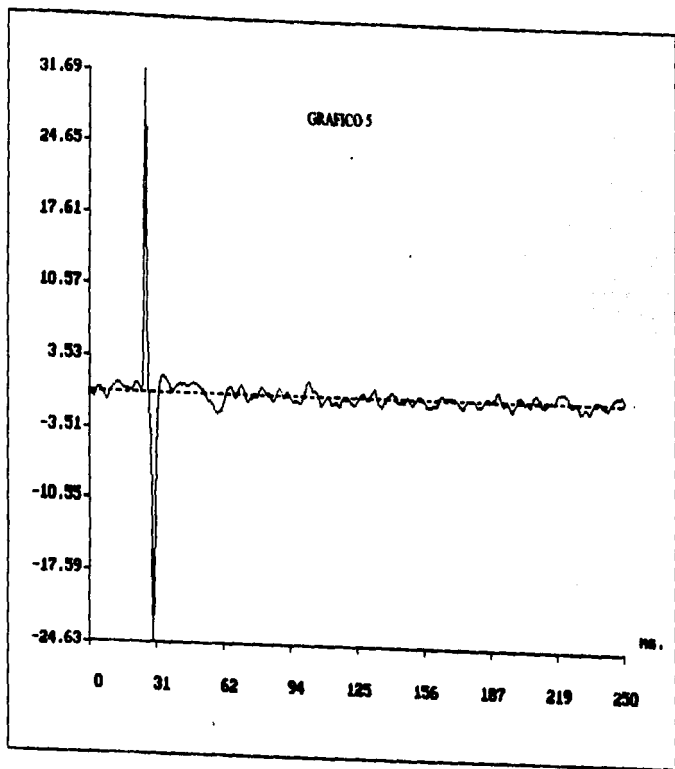
- Cuando se secciona un nervio periférico y no se anastomosa, el cabo proximal sí regenera en forma muy importante, pero a la entrada del cabo distal con el pasar del tiempo primero se forma un muñón fibrótico que no deja que el axón en regeneración siga creciendo, además de que con el paso del tiempo termina por fibrosarse todo el contenido neural quedando como una cuerda fibrótica.

## **GRAFICOS DE ELECTROFISIOLOGIA**

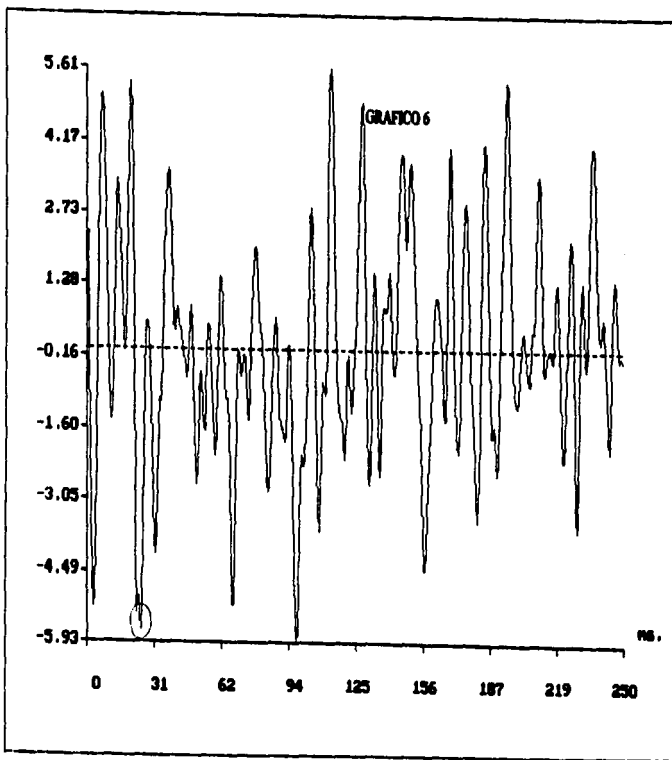


Archivo: RAT4SD.PRO Segmento: 1 / 1 Puntos: 512 Media: 0.00

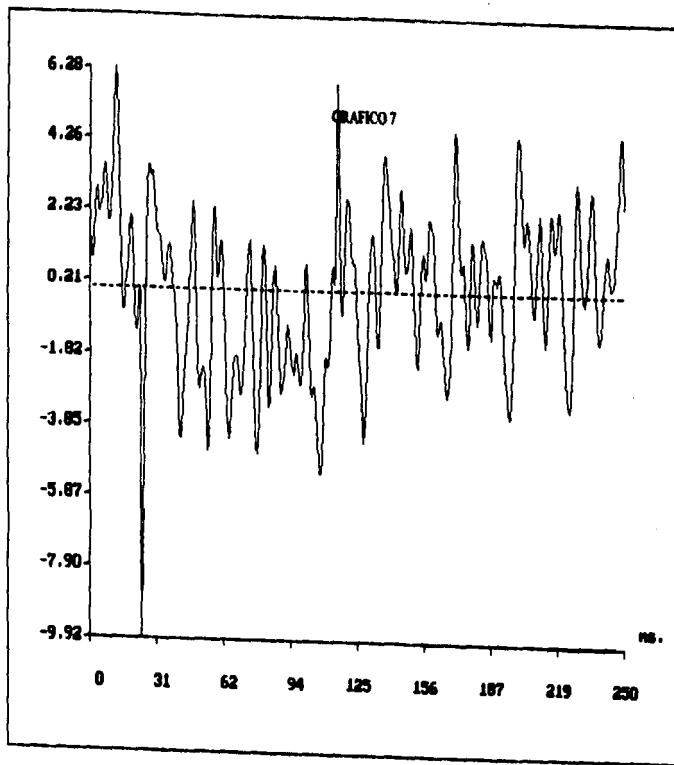




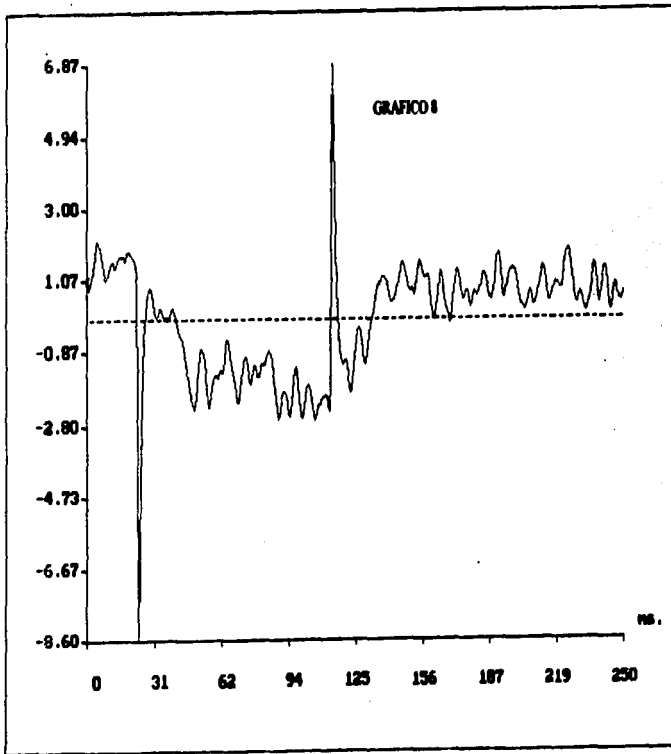
Archivo: RAT481.PMD Segmento: 1 / 1 Puntos: 512 Media: 0.00



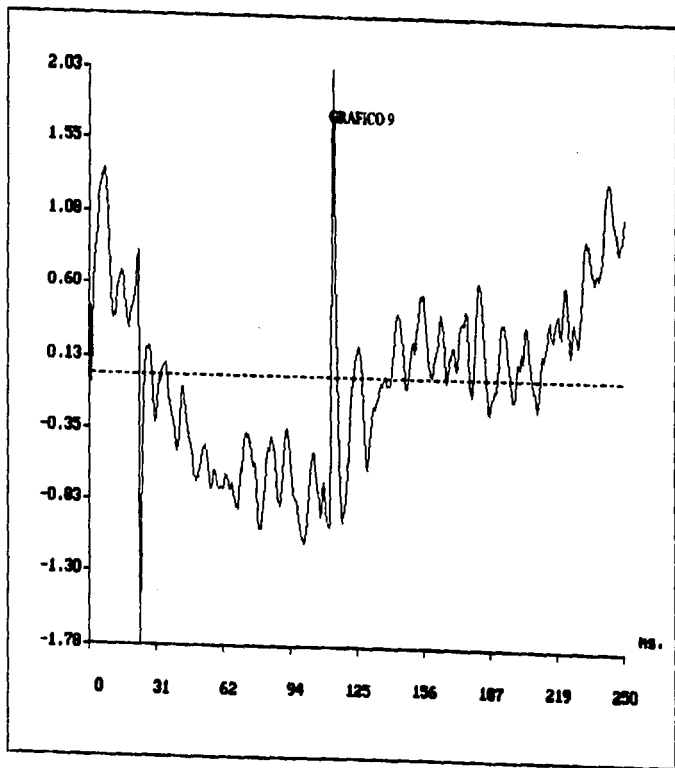
Archivo: CNM434.PRO Segmento: 1 / 1 Puntos: 512 Media: -0.00



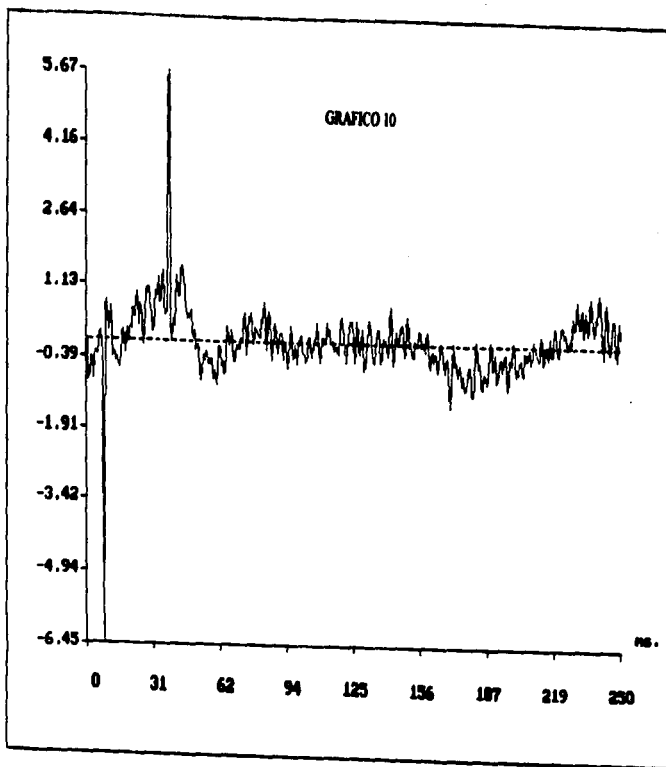
Archivo: CAR251.PRO Segmento: 1 / 1 Puntos: 512 Media: -0.00



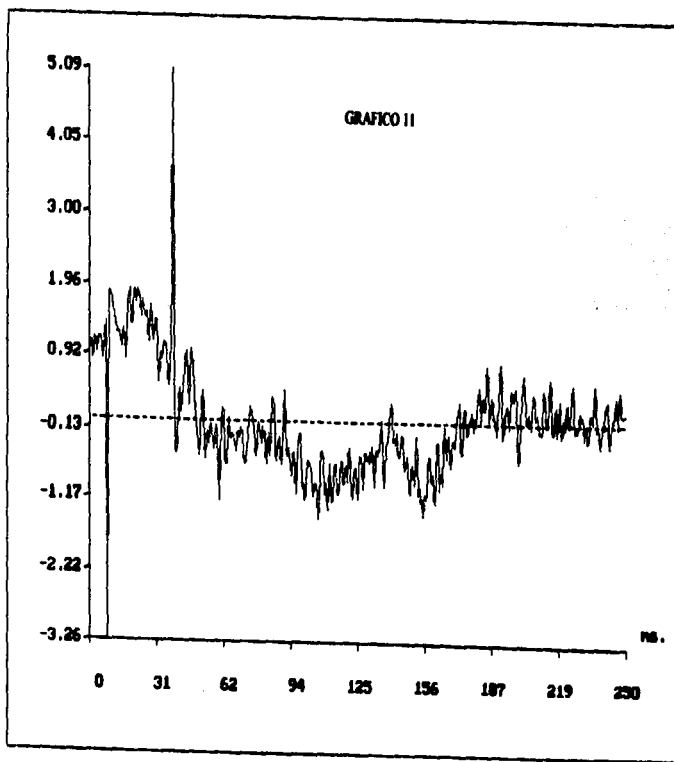
Archivo: RA352.PRO Segmento: 1 / 1 Puntos: 512 Media: 0.00



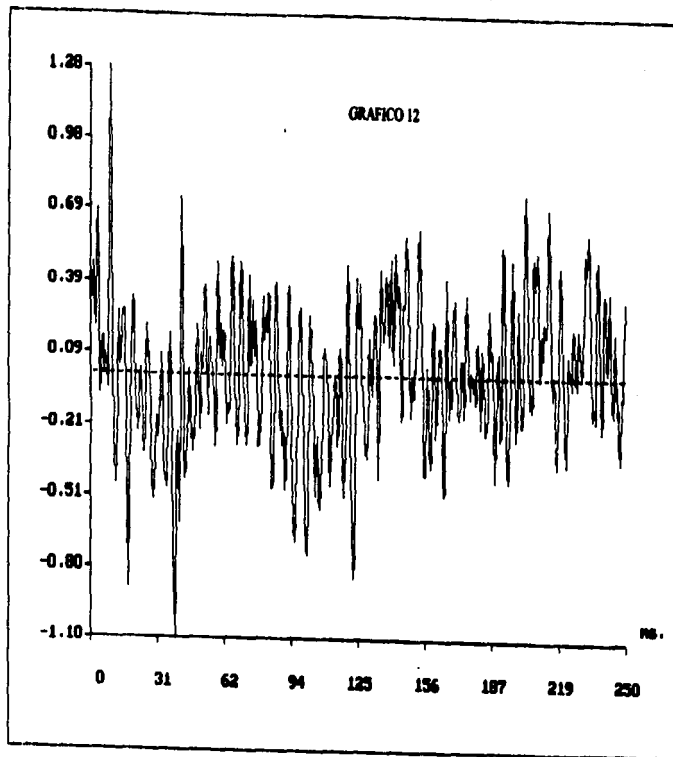
Archivo: RAIS1.PRO Segmento: 1 / 1 Puntos: 512 Media: 0.00



Archivo: RATIANS1.PRO Segmento: 1 / 1 Puntos: 512 Media: 0.00

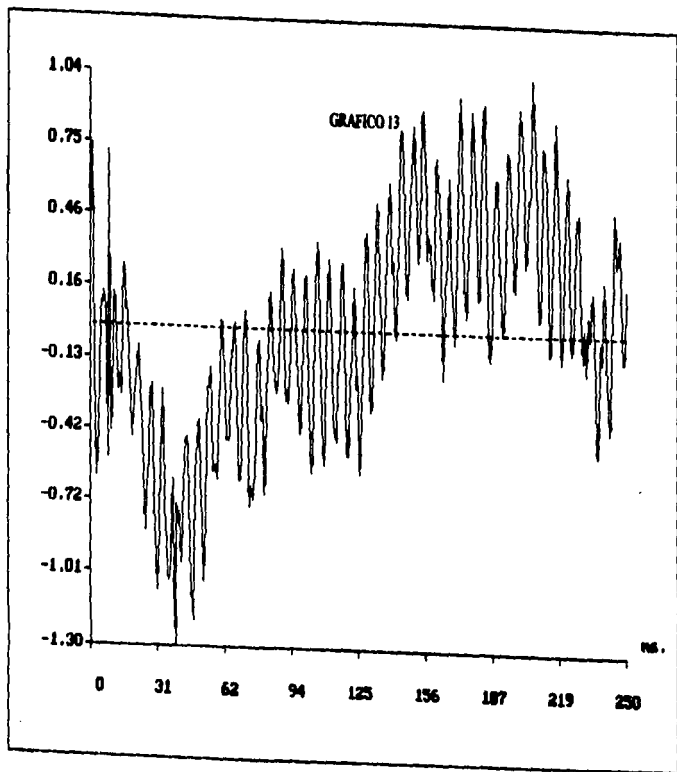


Archivo: PAT1ANS1.PRD Segmento: 1 / 1 Puntos: 512 Media: -0.00

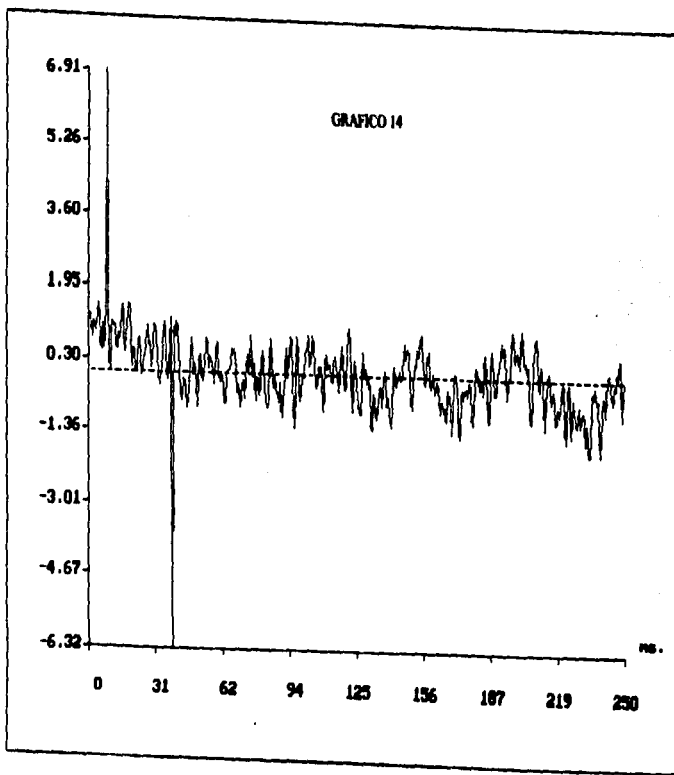


Archivo: CRISI.PRO Segmento: 1 / 1 Puntos: 512 Media: -0.00

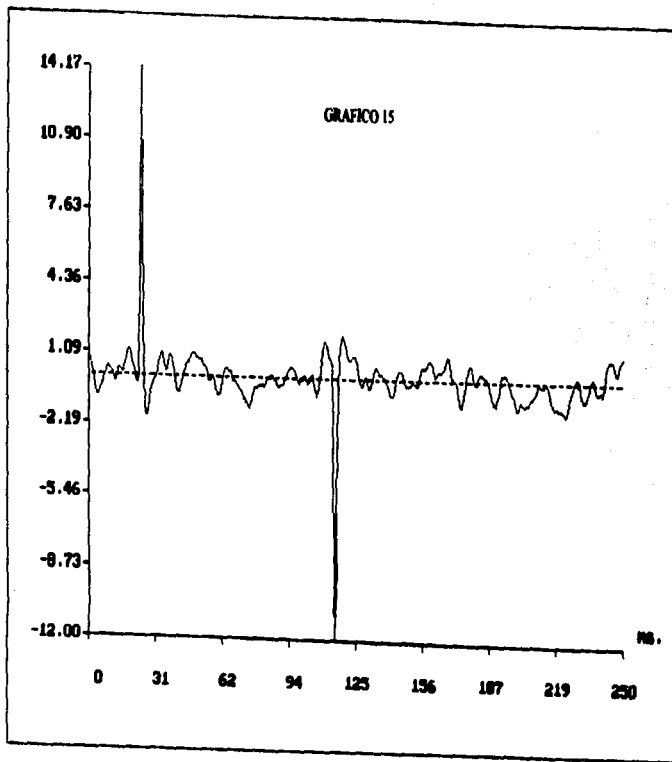




Archivo: CARD11.PRO Segmento: 1 / 1 Puntos: 512 Media: 0.00



Archivo: TATIS1.PRO Segmento: 1 / 1 Puntos: 512 Media: -0.00



Archivo: TATDS151.PRO Segmento: 1 / 1 Puntos: 512 Media: -0.00

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

- 1.- AANS Publications, Edward C. Benzel, MD, Editor; **Practical Approaches to Peripheral Nerve.**, Neurosurgical Topics (3-24) 1992.
- 2.- Rutkowski, J.L.; Tennekoon, G.I.; McGillicuddy, J.E.; **Selective Culture of mitotically active human Schwann cells from adult sural nerve.**, ANN-NEUROLOGY 31/6 (580 - 586) 1992.
- 3.- Sunderland S, Bradley KC. **The cross sectional area of peripheral nerve trunks devoted to nerve fibres.**, Brain. 1949; 72: 428 - 449.
- 4.- Meyers R., **Anatomy and microanatomy of peripheral nerve.**, Neurosurg Clinics North America, 1991. 2: (1 - 19).
- 5.- Orf G., Shultheiss R., **Critical resection length a gap distance in peripheral nerve.**, Acta Neurochir, 1978. Supl 26.
- 6.- Beggs J., Johnson P., Olafsen A., Watkins J., **Inervation of de vasa nervorum: Changes in human diabetes.**, J. Neuropathol Exp Neurol 1992. 51: (612-629).
- 7.- Borondes SH. **Axoplasmic transport.** Neurosci Res Program Bull. 1967; 5: (307-415).
- 8.- Burdwood WO. **Rapid bidirectional particle movement in neurons.** J. Cell Biol. 1965; 27: A115.
- 9.- Singer M, Salpeter MM. **The transport of H-1 Histidine through the Schwann and myelin sheath into the axon, including a reevaluation of myelin function.**, J. Morphol. 1966; 120:(281-316).
- 10.- Hoffman J., **Ueber chronische spinale muskeltrophie im kindesalter, auf familiärer basis.** Dtschl Nervenheilkunde. 1893;3:427-470.
- 11.- Seddon H., **Surgical Disorders of the Peripheral nerves.**, 2nd. ed. New York, NY: Crurchil livingstone; 1975.
- 12.- Sunserland S. **Nerves and Nerve injuries**, 2nd ed. New York, NY:Churcil Livingstone; 1978.
- 13.- Macinnon SE, Dellon AL. **Surgery of the peripheral nerve.** New York, NY:Thieme; 1988.

- 14.- Sunderland S. **Nerve injuries and their Repair: A Critical Appraisal.** New York, NY: Churchill Livingstone; 1991.
- 15.- Kine DG, Hackett ER. **reappraisal of timing for exploration of civilian peripheral nerve injuries.** *Surgery.* 1975;78: (54-65).
- 16.- Guevara MA. (1988). **Análisis de Potenciales Evocados mediante los Métodos de componentes principales y regresión lineal múltiple.** Tesis de Maestría. Facultad de Ingeniería, UNAM.
- 17.- David J. Terris, MD, Willard E. Fee, Jr. MD.; **Current Issues in Nerve Repair.** *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*- Vol. 119. July 1993.
- 18.- Levi, ADO; Guenard, V.; Aebischer, P.; Bunge, R.P.; **The functional characteristics of Schwann cells cultured from human peripheral nerve after transplantation into a gap within the rat sciatic nerve.,** *J-NEUROSCI.* 14/3 | (1309 - 1319) 1994.
- 19.- Watanabe-O.; **Cultures Schwann cells in vivo promoting regeneration of peripheral nerves:An experimental study.;** *J-JPN-ORTHOP-ASSOC.* 68/4 (260 - 271) 1994.
- 20.- Dongsheng Xu; Pollock M.; **Experimental nerve thermal injury,** *Brain* (1994), 117, 375-384.
- 21.- Ritchie JM., **Physiological basis of conduction in myelinated nerve fibres.** In: Morell P., ed. *Myelin.* New York: Plenum Press, 1984: 117-122.
- 22.- Dyck PJ., Karnes J., Lais A., et al., **Pathologic alterations of the peripheral nervous system in humans.** In: Dyck PJ., Thomas PK., Lambert EH., Bunge R., eds. *Peripheral neuropathy.* Philadelphia: WB Saunders, 1984: 857-860.
- 23.- Heumann r., Korsching S., Bandtlow C., Thoenen H., **Changes of nerve growth factor synthesis in nonneuronal cells in response to sciatic nerve transection.** *J. Cell Biol.* 1987; 104: 1623-1631.
- 24.- Bosch EP., Zhong W., Lim R., **Axonal signals regulate expression of glia maturation factor-beta in Schwann cells: an immunohistochemical study of injured sciatic nerves and cultured Schwann cells.** *J. Neurosci* 1989; 9: 3690-3698.
-

25.- Muir D., Gennrich C., Varon S., Manthorpe M., Rat sciatic nerve Schwann cells microcultures: responses to mitogens and production of trophic and neurite-promoting factors. Neurochem Res. 1989; 14: 1003-1012.

26.- Rieger F., Nicolet M., Pinçon-Raymond M. et al., Distribution and role in regeneration of N-CAM in the basal laminae of muscle and Schwann cells. J. Cell Biol. 1988; 107: 707-719.

27.- Seilheimer B., Schachner M., Studies of adhesion molecules mediating interactions between cells of peripheral nervous system indicate a major role for L1 in mediating sensory neuron growth on Schwann cells in cultures. J. Cell Biol. 1988; 107: 341-351.

28.- Michael E. Seizer, M.D., Ph.D.; Nerve Regeneration, Seminars in Neurology, vol. 7, número 1 marzo 1987.

29.- Aguayo A.; Regenerative capacities of nerve cells in the Central Nervous System, in Asbury: Diseases of the nervous system: Clinical Neurobiology W.B. Saunders Co Philadelphia USA 1986. Vol. 1 (98 - 101).

30.- Aguayo A.; Samuel D., Axonal elongations into peripheral nervous system bridges after central nervous system injury in adult rats., Science 1981; 214: (931 - 933).