

Tratamiento de las lesiones de los nervios periféricos. Tendencias actuales del tratamiento quirúrgico

TREATMENT OF PERIPHERAL NERVES INJURIES. TRENDS IN SURGICAL TREATMENT

Juan Garrido Gómez (1, 2), Pedro Hernández Cortés (1), Sebastián Carriel Araya (2), Salomé García García (3), José Antonio Sáez Moreno (3), Miguel Alaminos Mingorance (2), Javier Torres Barroso (1)

1) Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

2) Grupo de Ingeniería Tisular. CTS-115. Universidad de Granada

3) Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Resumen

Las lesiones nerviosas son habituales en cualquier medio hospitalario. La alta incidencia de estas lesiones y el elevado número de secuelas asociadas a las mismas las hace un problema de salud pública. Proporcionar un tratamiento satisfactorio con un pronóstico funcional aceptable es aún una asignatura pendiente para la medicina actual.

Generalmente, los nervios periféricos se lesionan de forma aguda en el contexto de accidentes de tráfico, heridas por arma de fuego o por arma blanca, amputaciones totales o parciales de cualquier miembro o, simplemente, una herida incisa producida en un ambiente doméstico o laboral. Hoy día las opciones terapéuticas de las que dispone el cirujano para reparar este tipo de lesiones son muy limitadas con una recuperación funcional lenta y exigua en un porcentaje elevado de casos. La progresión de las ciencias médicas y biológicas ha permitido el desarrollo de nuevas técnicas y métodos de Ingeniería Tisular que proyectan avances en la terapia para este tipo de lesiones nerviosas que hasta ahora, se han asociado a una recuperación insatisfactoria, y a veces inexistente.

Palabras clave: lesión nerviosa, conductos nerviosos, ingeniería tisular, microcirugía del nervio periférico.

Abstract

Nerve damage is common in any hospital environment. The high incidence of these injuries and the high number of aftermath associated makes them a public health problem. To provide a successful treatment with acceptable functional prognosis is still a pending issue for modern medicine.

Generally, peripheral nerves are injured acutely in the context of traffic accidents, gunshot wounds or stab, or partial amputation of any member or simply an incised wound produced at home or business. Today, the therapeutic options available to the surgeon to repair such injuries are very limited with a slow and meager functional recovery in a high percentage of cases. The progression of biological and medical sciences has enabled the development of new techniques and methods Tissue Engineering that project advances in therapy for this type of nerve damage so far, have been associated with an unsatisfactory recovery, and sometimes nonexistent.

Keywords: nerve injury, nerve conduit, tissue engineering, microsurgery of the peripheral nerve.

1. Introducción

Las lesiones nerviosas agudas tienen una etiología común en la mayor parte de los casos. Son lesiones graves, que no comprometen la viabilidad de la extremidad afecta, pero sí

pueden comprometer la funcionalidad del miembro afecto y limitar las actividades del sujeto que las sufre, generando en un porcentaje elevado de casos, una minusvalía física, que se asocia a una serie de secuelas psicológicas, no sólo por las limitaciones del sujeto, sino también por el dolor crónico, que a

veces perdura en estos pacientes.

En Estados Unidos, las lesiones del nervio periférico afectan al 2,8% de los pacientes que sufren un traumatismo de cualquier tipo (1), existiendo alrededor de 200.000 personas al año con una lesión nerviosa periférica en miembro superior. En Europa, las cifras son aún mayores, se estima una incidencia de 300.000 casos nuevos por año englobando todos los pacientes de la Unión Europea (2). Todo ello, supone unos 8.648.000 días de baja laboral y 4.916.000 días de ocupación de cama hospitalaria por parte de estos pacientes. Además, a todo ello habría que sumar los problemas derivados de la gran cantidad de secuelas motoras y sensitivas que se asocian a estas lesiones (3). De forma común, los autores consultados expresan que es imposible medir el coste que supone para un sistema de salud (público o privado), pero que de cualquier manera está infravalorado, puesto que el número de pacientes que sufren estas lesiones es elevado y la cronicidad de la mayoría de los procesos hace que la necesidad de tratamientos (médicos y quirúrgicos) se prolongue de forma ilimitada en el tiempo. Además del coste económico, habría que añadir la merma permanente que genera en el paciente y en la familia del paciente este tipo de lesiones, ya que generalmente, son pacientes que asocian trastornos adaptativos ante esta situación de déficit de actividad motora o alteraciones sensitivas.

La alta incidencia de estas lesiones se debe fundamentalmente a que los nervios periféricos son estructuras que se disponen en planos anatómicos superficiales, lo que los hace especialmente vulnerables a agentes externos. Los principales mecanismos lesionales son las heridas incisivas, traumatismos cerrados, tracción, isquemia prolongada, quemaduras, congelaciones, radiaciones, lesiones eléctricas, vibración sostenida en el tiempo (4).

Las laceraciones del nervio, producidas por cristales, cuchillos, ventiladores, sierras, etc, son el tipo de lesión más frecuente, que se corresponden con lesiones grado IV o V de Sunderland, y que a veces se asocian a defectos nerviosos que precisan realizar alguna técnica de "puenteo" de este defecto (5). También hay que incluir todas aquellas enfermedades sistémicas que afectan a los nervios periféricos en forma de mononeuritis (por ejemplo la Enfermedad de Churg Strauss) o polineuritis (por ejemplo la Neuropatía Diabética) (6).

La mayor parte de lesiones nerviosas se localizan en el miembro superior, aproximadamente un 75,3% de los casos, además, el nervio que más comúnmente se lesiona es el nervio cubital, bien de forma aislada o bien se combina la lesión con otro nervio, que suele ser el nervio mediano (5). El objetivo de cualquier cirujano en el tratamiento de este tipo de lesiones es permitir y favorecer que el proceso de regeneración axonal se produzca de una manera óptima, por tanto, es fundamental el conocimiento de los procesos biológicos implicados en la regeneración axonal para así favorecer el paso de los brotes axonales a través de la zona de lesión y alcanzar el tejido diana y con ello la recuperación funcional sensitiva y/o motora.

2. Clasificación de las lesiones nerviosas

En la actualidad, la clasificación más utilizada en las lesiones nerviosas periféricas es la Sunderland (7), que distingue cinco grados de lesión nerviosa. Esta clasificación tiene una correspondencia con el pronóstico de la lesión, por lo que, a mayor grado, peor pronóstico de recuperación funcional. El grado I de Sunderland es equivalente a la Neuroapraxia de la clasificación de Seddon (8), se trataría de una lesión no estructural del nervio, en la que está alterada la conducción del impulso nervioso a través del cilindroeje. El resto de grados de lesión descritos por Sunderland implican lesión estructural del axón y de las distintas estructuras que envuelven al axón, llegando al grado V de Sunderland, donde se encuentran lesionadas todas las capas del nervio periférico. Este grado V de Sunderland equivale a la neurotmesis de Seddon (Tabla I).

| Clasificación de Sunderland | Clasificación de Seddon | Estructuras lesionadas | Estructuras intactas |
|-----------------------------|-------------------------|--|------------------------------------|
| <u>Grado I</u> | Neuroapraxia | No hay lesión estructural | Todas |
| <u>Grado II</u> | Axonotmesis | Axones | Endoneuro Perineuro Epineuro |
| <u>Grado III</u> | Axonotmesis | Axones Endoneuro | Perineuro Epineuro |
| <u>Grado IV</u> | Axonotmesis | Axones Endoneuro Perineuro | Epineuro |
| <u>Grado V</u> | Neurotmesis | Todas: Axones Endoneuro Perineuro Epineuro | Ninguna |

Tabla I. Clasificación de Sunderland y de Seddon de las lesiones nerviosas periféricas.

El tratamiento de estas lesiones es específico en cada caso. No pueden establecerse unas reglas estrictas de tratamiento que se apliquen de forma generalizada a todos los casos. En algunos casos, como el grado I, el tratamiento consistirá simplemente en adoptar una actitud expectante y esperar a que las alteraciones funcionales del nervio se recuperen para que vuelva a producirse una conducción nerviosa satisfactoria a su través. Por el contrario, en el grado V de Sunderland el tratamiento más aceptado es la revisión quirúrgica del nervio y la reparación del mismo (4). En el resto de grados, el tratamiento depende generalmente de otros factores, como el tipo de nervio lesionado, si es sensitivo o motor, de los músculos inervados por ese nervio, de su localización anatómica, de la presencia de defecto nervioso o no y del tiempo de evolución.

Generalmente, durante el acto quirúrgico no se puede determinar el tipo de lesión nerviosa, salvo el grado V de Sunderland. Para el resto de casos, el grado de lesión nerviosa vendrá determinado por el estudio neurofisiológico realizado posteriormente, preferentemente a partir de la 3ª- 4ª semana desde el momento de la lesión (Figura 1).

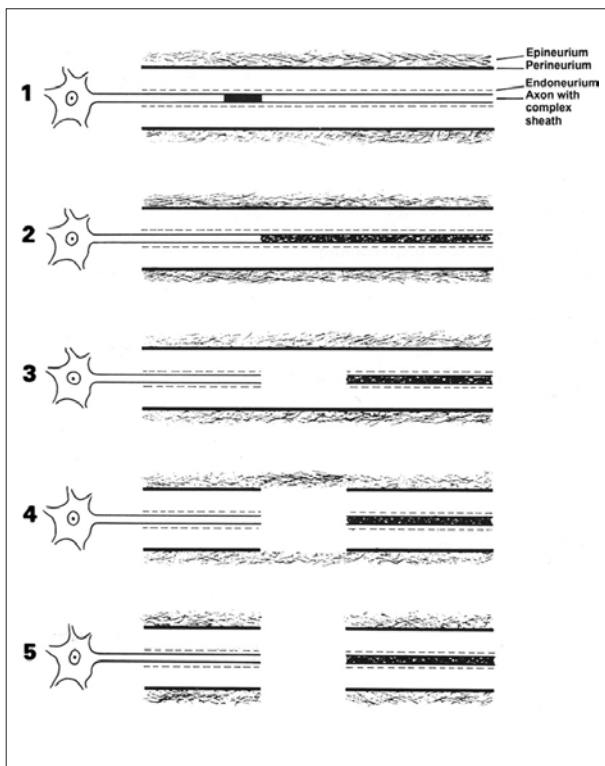


Figura 1. Esquema representativo de las lesiones nerviosas. Grados de Sunderland. Se representan las estructuras histológicas lesionadas en cada tipo de lesión nerviosa.

3. Regeneración nerviosa

El proceso de regeneración nerviosa periférica presenta una serie de particularidades que lo diferencian con respecto a otros tejidos en cuanto a la respuesta a la agresión. En aquellas lesiones nerviosas en las que existe una disrupción anatómica de los fascículos axonales o del tronco nervioso completo se produce un proceso de degeneración axonal anterógrada y retrógrada llamada Degeneración Walleriana (9) (Figura 2). Esta degeneración walleriana se debe a la interrupción del flujo axoplásmico desde el soma de la neurona al axón más distal (10). Cualquier parte de una neurona separada de su soma degenera y es destruida por fagocitosis. La degeneración walleriana comporta un conjunto de hallazgos histológicos que ocurren a nivel de los cabos nerviosos donde se produce la lesión y que tiene como objetivo la formación de nuevos brotes axonales que lleguen a contactar con las estructuras axonales del cabo distal. La secuencia de eventos degenerativos incluye cambios moleculares y celulares, y requiere de células de Schwann y macrófagos activos para realizar su función de fagocitar todos los elementos celulares y estructurales del nervio lesionado (11). Por tanto, las células de Schwann también participan en el proceso de desbridamiento, lo cual ocurre los primeros días después de la lesión nerviosa (11); pero al mismo tiempo, también liberan una gran cantidad de citoquinas que actúan como mediadores quimiotácticos que reclutan a macrófagos que circulan en sangre periférica para que actúen también en el proceso de degeneración nerviosa previo a la regeneración (12; 13; 14).

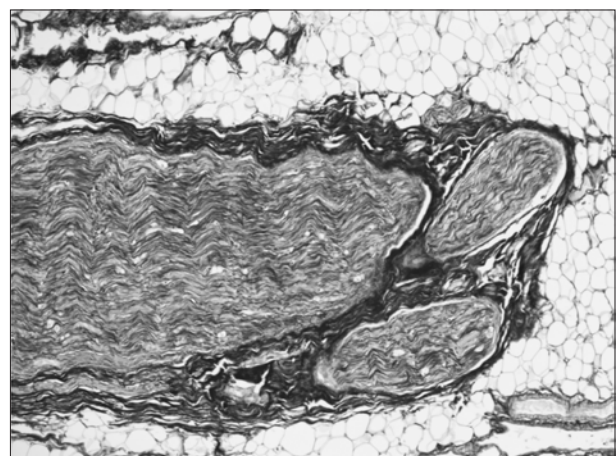


Figura 2. Cambios degenerativos en cabo nervioso distal. Se aprecia una contracción de las estructuras axonales y del tejido de sostén. Infiltración de tejido conectivo denso en el seno del nervio lesionado. Técnica de Picrosirius. 10X.

Generalmente, los primeros días después de la lesión se evidencian un conjunto de cambios morfológicos: el cabo distal se fragmenta, pierde líquido, se contrae y adoptan una morfología más globular. Normalmente, la fragmentación y la contracción de la vaina de mielina ocurren de forma paralela a los cambios degenerativos axonales (Figura 2). Además, los macrófagos infiltran los cabos del nervio con el objetivo de eliminar los restos axonales. Es sabido que la degeneración retrógrada (en el cabo proximal) se prolonga, al menos, un internodo más y que conforme más proximal es la lesión más signos de degeneración se suelen evidenciar (15). En el extremo distal, aunque el axón degenera y desaparece, la membrana basal persiste, generando los llamados tubos endoneurales. Las células de Schwann proliferan y tapizan los tubos formando los llamados Cordones de Büngner, cuyo objetivo es formar una matriz que favorezca el crecimiento de brotes axonales a su través durante el proceso de regeneración axonal (16).

4. Tratamiento quirúrgico de las lesiones nerviosas

El tratamiento quirúrgico de las lesiones nerviosas periféricas implica los principios básicos del tratamiento quirúrgico de cualquier herida, como es el lavado y desbridamiento cuidadoso, eliminación de material extraño y tejido de necrótico bajo anestesia local, regional o general. Se deben de tratar en primer lugar aquellas lesiones coexistentes que puedan poner en peligro la vida del paciente, seguidamente se tratarán las lesiones vasculares, óseas y musculares asociadas a la lesión nerviosa, en caso de que existan, por el orden de prioridad especificado (17). Si la herida es limpia y reciente, el estado general del paciente es satisfactorio y se puede hacer una reparación en un ambiente adecuado, con el personal y el equipo necesarios es preferible realizar una reparación primaria inmediata del nervio en las primeras horas. Si el estado general del paciente no permite la reparación inmediata o si las circunstancias impiden una reparación primaria es preferible la reparación entre 3 y 7 días después de la lesión para descartar la aparición de un proceso séptico en la zona (17). Por otro lado, si existe un defecto segmentario amplio del nervio lesionado se debe suturar los

cabos del nervio lesionado a los tejidos blandos adyacentes con objeto de realizar una reparación diferida e impedir la retracción de los cabos, procedimiento conocido como marcado del nervio (Figura 3).



Figura 3. Lesión del nervio cubital por arma de fuego. Marcado de la lesión nerviosa a los tejidos adyacentes. La zona engrosada central (flecha) corresponde a un neuroma por continuidad del nervio lesionado.

En una fractura cerrada que asocia disfunción del algún nervio periférico es razonable esperar la reinervación y se evitará la exploración quirúrgica inicialmente si esta va a ser tratada de forma incruenta. Se deben valorar periódicamente los progresos funcionales del miembro lesionado mediante electromiogramas periódicos, velocidades de conducción nerviosa y valoración clínica. Si por el contrario, el déficit nervioso es consecuencia de la manipulación o inmovilización con escayola de una fractura cerrada en ausencia de déficit anterior, se recomienda la exploración inicial del nervio (18).

Tratamiento definitivo de las lesiones nerviosas. El objetivo primario de la reparación de una lesión nerviosa es la correcta aproximación de los segmentos nerviosos con la esperanza de alcanzar una reinervación funcional completa de los tejidos (19).

Se han resaltado 4 principios técnicos para la adecuada coaptación de los extremos del nervio lesionado (Figura 4):

Preparación de los muñones del nervio, se realizará con una hoja de bisturí del nº 11 o un bisturí de oftalmólogo. A continuación el cirujano deberá de identificar y separar los fascículos o grupos de fascículos. Recortar con ayuda de un neurótomo los extremos del nervio si están muy lesionados.

Aproximación de los cabos calibrando el grado de tensión entre ambos extremos del nervio, lo cual dependerá del defecto que exista.

Coaptación o neurorrafia de los extremos del nervio. Se debe de prestar especial importancia a la aposición de cada muñón con su extremo correspondiente, a cada fascículo o grupo fascicular con el opuesto para obtener los mejores resultados.

Sutura de los extremos, con el objetivo de mantener la coaptación. Generalmente se realiza con suturas no reabsorbibles, pegamento o adhesivos de fibrina (18).

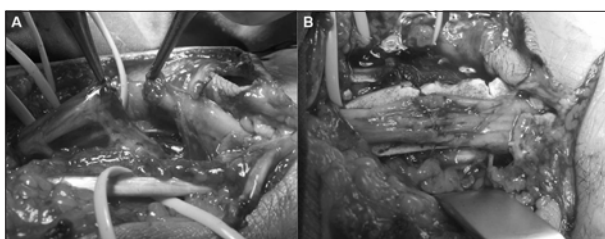


Figura 4. Sección del nervio Mediano a nivel de la muñeca. A. Preparación de los dos cabos nerviosos para llevar a cabo la neurorrafia. B. Resultado final de la lesión nerviosa tras la sutura epineural. Destacar la adecuada orientación de los dos cabos nerviosos, que generalmente viene determinada por la disposición de los vasos epineurales en la superficie del nervio.

La sutura de monofilamento de nylon de 9-0 es considerada la que mejor resiste las fuerzas de distracción. Sin embargo, la de 10-0 se rompe bajo tensión con facilidad y la de 8-0 tiene una tendencia a desgarrar los extremos del nervio reparado (18). Las técnicas microquirúrgicas actualmente utilizadas para la reparación de las lesiones nerviosas fueron descritas por primera vez por Millesi en los años 60 (20). Después de 50 años las técnicas han cambiado, sin embargo, los resultados clínicos de recuperación funcional tras una reparación nerviosa se han mantenido insatisfactorios. Han sido muchos los autores que a lo largo de la historia han intentado revelar la clave del proceso de regeneración y muchos más los que han intentado tratar las lesiones nerviosas mediante el implante de otros tejidos, siendo el resultado bastante pobre en la mayoría de los casos.

OPCIONES ACTUALES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS LESIONES NERVIOSAS

Existen distintas opciones de reparación quirúrgica de un nervio lesionado. La utilización de cada una de ellas vendrá determinada por la presencia o no de un defecto nervioso, el periodo de evolución y si ha existido fracaso de una técnica de reparación previa.

Neurolisis externa e interna. Se trata de una técnica de descompresión del nervio periférico. La causa de la compresión puede ser externa al nervio, en cuyo caso bastará la supresión del agente estenosante de forma precoz para la recuperación del nervio (4). A veces a la compresión externa se añade una reacción fibrosa perineural o intrafascicular. En este caso, el tratamiento consiste en la escisión del tejido conectivo interpuesto entre los fascículos con ayuda de microscopio quirúrgico (19).

Neurorrafia terminoterminal. Para lesiones nerviosas completas sin defecto nervioso el tratamiento de elección es la sutura directa entre ambos cabos del nervio lesionado. Este es el tratamiento preferido en todos los casos que sea técnicamente factible (4; 21). El punto clave en la sutura terminoterminal es establecer la continuidad con la alineación rotacional adecuada, es decir, cada fascículo debe estar enfrentado al homónimo del otro extremo del nervio (4; 19).

Además es importante que la sutura realizada entre ambos cabos nerviosos sea una sutura libre de tensión. El aporte vascular de un nervio periférico se produce a partir de un sistema intrínseco y extrínseco que se origina en las arterias locales y regionales, y que penetran en las vainas epineurales y perineurales conectándose entre sí formando un plexo capilar indefinido dentro del endoneuro. El sistema de vascularización más importante del nervio es el intrínseco. Por tanto, una tensión excesiva entre los cabos de un nervio lesionado va a comprometer de forma significativa el aporte vascular intrínseco, lo que va a favorecer la formación en un tejido conectivo denso en sustitución al tejido neural no regenerado.

Existen tres opciones de neurorrafia terminoterminal:

Neurorrafia epineural. Es la opción de elección. La sutura une el epineuro proximal y distal. Se ha demostrado que la ausencia de material de sutura en el interior del tejido de sosten del nervio (perineuro y endoneuro) reduce la formación de neuromas y favorece la regeneración nerviosa (22).

Neurorrafia perineural o fascicular. Se realiza la sutura de cada fascículo de forma individual. Previamente se debe realizar una neurolisis interna con objeto de disecar cada uno de los fascículos. Además se debe añadir la sutura epineural para favorecer el aporte vascular. La sutura intraneural permanente

puede favorecer la fibrosis y de esta forma afectar la recuperación funcional del nervio (23; 24).

Neurorrafia epiperineural. Se trata de realizar una sutura enlazando el epineuro y el perineuro al mismo tiempo.

INJERTOS NERVIOSOS AUTÓLOGOS. Es preferible un injerto nervioso cuando existe un defecto nervioso que no puede ser solventado sin tensión mediante tenorrafia terminoterminal. Hoy día los injertos nerviosos son considerados por la mayoría de los autores el gold estándar para el tratamiento de las lesiones nerviosas con defecto que no permiten una sutura terminoterminal (25). Al igual que en la neurorrafia, la sutura que se realiza entre los cabo del nervio lesionado y el nervio injertado debe estar totalmente libre de tensión, dado que la vascularización intrínseca del nervio se podría alterar en caso contrario.

Los axones normalmente entran en los injertos de forma aleatoria. Aquellos axones que interaccionan con una vía emparejada del otro extremo del nervio lesionado es más probable que se produzca la sinapsis con el tejido adecuado. Se produciría el contacto de los conos de crecimiento del nervio lesionado con el tubo endoneural del injerto que estaría "desocupado" de axones, y de esa forma se favorecería la regeneración nerviosa. Aquellos axones que no se hubiesen emparejado satisfactoriamente con el tubo endoneural correspondiente a su fascículo perderían su soporte trófico y se retraerían (26).

Estudios recientes demuestran que un injerto nervioso motor "puro" permite una mejor regeneración que un injerto nervioso sensitivo "puro" apreciándose un mayor número de fibras nerviosas que atraviesan el injerto y de mayor tamaño (27). Sin embargo, el uso de nervios motores para realizar un injerto nervioso resulta impensable debido a la comorbilidad generada, a menos que el injerto proceda de una extremidad insalvable (26). Generalmente se suelen utilizar nervios sensitivos puros para realizar los injertos nerviosos, forzando a los axones a crecer en el interior de unos tubos endoneurales de origen sensitivo hasta que contactan con el cabo distal del nervio. Los axones que atraviesan la sutura distal del injerto serán

los que con más probabilidad sobrevivan, maduren y permitan la recuperación funcional (26).

La morbilidad que se genera en la zona donante es uno de los factores negativos más importantes. Normalmente el nervio utilizado para hacer el injerto debe de cumplir una serie de criterios:

El déficit funcional que se genera de la excisión de ese nervio debe ser aceptable y bien tolerado.

Debe ser accesible, lo contrario conllevaría una disección quirúrgica amplia que generaría más comorbilidad e incremento del tiempo quirúrgico.

El calibre y la longitud del nervio implantado deben ser moderados, no deben implantarse nervios especialmente largos ni gruesos puesto que la vascularización del tejido implantado se producirá a partir de los tejidos circundantes donde se sitúa.

Estas características hacen que el nervio Sural sea el más utilizado para los autoinjertos (Figura 5). Otros nervios que se pueden utilizar son los peroneos, intercostales, y antebraquial cutáneos del antebrazo, entre otros (25).



Figura 5. Izquierda: disección del Nervio Sural en pantorrilla derecha (zona donante). Derecha: interposición del injerto en la zona de defecto (zona receptora). La tijera muestra la zona de contacto entre el injerto y el nervio lesionado a nivel distal.

Injerto nervioso vascularizado. Este tipo de injerto nervioso está ganado notoriedad en los últimos años por facilitar la regeneración axonal a través de los injertos que puentean la zona de lesión y por limitar la zona de isquemia central que sufren los injertos de gran calibre y/o de gran longitud (26). Se ha demostrado su eficacia en humanos cuando es preciso un injerto nervioso de gran calibre y longitud que excede los 20 cm tanto en miembro inferior como superior. No sin embargo, en defecto pequeños (28). Los más utilizados en la actualidad son los injertos vascularizados de nervio Radial Superficial y el injerto vascularizado de nervio Femoral Cutáneo

Superficial (29).

Aloinjertos nerviosos. Su uso está limitado por la necesidad de agentes inmunosupresores requeridos para que el injerto sea eficaz. A diferencia del trasplante de otros tejidos, el tratamiento inmunosupresor se extenderá hasta que los axones y células de Schwann del propio paciente poblasen el aloinjerto, lo cual se estima en un periodo aproximado de 18 meses (26).

Los aloinjertos y los injertos nerviosos vascularizados están en desuso en la actualidad aunque existen algunos grupos de estudio que lo utilizan en lesiones del plexo braquial y en lesiones de la cola de caballo.

TRANSFERENCIA NERVIOSA O NEUROTIZACIÓN. Se trata de una técnica quirúrgica que se realiza de forma casi exclusiva en lesiones proximales, fundamentalmente en lesiones preganglionares del plexo braquial.

Consistiría en transferir fibras nerviosas de un nervio sano a un nervio denervado, con el objetivo de "neurotizar" (inervar) el nervio. Los nervios motores se utilizan para restaurar la función motora y los nervios sensitivos para restablecer la función sensorial. Clásicamente, estas técnicas conllevaban el sacrificio de la función del axón donante, pero con las actuales técnicas terminolaterales no existe tal sacrificio (30). El proceso celular exacto que se produce aún no es bien conocido y es objeto de múltiples estudios. La hipótesis de la regeneración mediante "end to side" (sutura terminolateral) es la invasión desde el muñón proximal seccionado del nervio lesionado, la regeneración desde axones del nervio donante que fue dañado durante la preparación previa del nervio. Al mismo tiempo también se postula que existen brotes axonales colaterales que surgen desde la zona de sutura nerviosa terminolateral y que favorecerían la regeneración del nervio dañado.

En general, son técnicas muy complejas que sólo se realizan en centros especializados en el tratamiento de lesiones nerviosas y, más específicamente en lesiones del plexo braquial.

INJERTOS NERVIOSOS SINTÉTICOS. Como alternativa a los injertos nerviosos autólogos para el tratamiento de lesiones nerviosas con defecto existen los injertos nerviosos sintéticos. De esta manera, se utilizan conductos nerviosos como armazón o andamio a través del cual se produce el proceso de regeneración nerviosa (Figura 6).



Figura 6: Colocación de NeuroTube® en fascículos de un nervio mediano por neuroma de amputación en una sección parcial producida por un arma blanca que pasó desapercibida en una primera valoración.

Los intentos de tubulización de los nervios periféricos han sido constantes a lo largo de la historia. Desde 1880, año en que Gluck (32) intentó puentear ambos extremos del nervio lesionado mediante matriz ósea desmineralizada, los intentos por puentear la zona de defecto para poner en contacto ambos cabos nerviosos han sido continuos y con unos resultados muy dispares. Otros autores interpusieron arteria braquial, vena safena, fascia muscular, hueso, goma y otros elementos entre los cabos del nervio lesionado con el objetivo de favorecer el crecimiento axonal a su través sin que en ninguno de los casos se obtuviese un resultado satisfactorio.

En el año 1928, Ramón y Cajal (33) hizo importantes aportaciones en el campo de las neurociencias, del que destaca el postulado sobre el concepto de neurotropismo. Este postulado ha permitido determinar qué factores interfieren en el proceso de regeneración nerviosa periférica. Cajal establece que agentes químicos desde el muñón distal del nervio, podrían atraer al muñón proximal, debido a un proceso de regeneración axonal, que estaría mediado por agentes neurotrópicos segregados después de una lesión por los extremos del nervio. Los experimentos realizados por el neuroanatomista Santiago Ramón y Cajal, mostraron que después de una lesión, las fibras dañadas en la médula espinal adulta empiezan a crecer y ramificarse por un cierto tiempo, pero después, éstos brotes se paralizan por los obstáculos insuperables con que se encuentran, hasta que se retraen y desaparecen. Es decir, que la condición traumática es suficiente para sacar a los axones de su "letargo", ya que las neuronas intentan regenerarse mostrando conos

de crecimiento y arborizaciones. De acuerdo con Cajal, esta condición se frustra, primero, por falta de sustancias capaces de generar una vigorosa capacidad de crecimiento, y segundo, por la ausencia de sustancias capaces de atraer y dirigir a los axones a su destino. (33). En 1911, Tello, llevo a cabo unos experimentos, en los que se cortaba la corteza cerebral y se transplantaba un fragmento de nervio ciático previamente dañado entre 8 y 12 días antes. Se observaba que fibras de varios puntos de la corteza convergían y penetraban en el trasplante a los 12-14 días. Sin embargo, a los 40 días el trasplante disminuía de volumen, se encontraba penetrado por tejido conectivo y en proceso de atrofia y reabsorción, posiblemente, porque las sustancias tróficas habían dejado de secretarse. Por lo tanto, concluyeron que "estos experimentos" confirman que el crecimiento de los axones depende de la presencia de una "comida especial", la cual es producida en proporciones efectivas únicamente por las células de Schwann de los nervios", es decir, se demostró que las neuronas pueden crecer si se encuentran en un medio ambiente permisivo (34). Años después, el concepto de neurotropismo de Cajal fue rebatido por Weiss, postulando que era más importante una guía que contactara entre ambos extremos del nervio lesionado, que el neurotropismo, como factor fundamental para la regeneración nerviosa en una lesión de nervio periférico (35).

Fue en los años 80, cuando mediante sofisticados experimentos, se demostró, que ambos factores, neurotropismo (postulado por Cajal) y guía de contacto (postulado por Weiss), eran importantes en la regeneración del nervio periférico, lo que constituye la base para el desarrollo de diferentes técnicas y métodos que se aúnan con el mismo objetivo, favorecer el crecimiento y desarrollo axonal, que va a permitir obtener óptimos resultados clínicos e histológicos en una lesión de nervio periférico (34).

La elaboración de nuevos biomateriales ha permitido la aplicación de los mismos en el tratamiento de las lesiones nerviosas periféricas, de esta forma, algunas marcas han comercializado sus propios conductos sintéticos elaborados con distintos materiales, reabsorbibles y no reabsorbibles, que han sido aprobados por la FDA (*Food and Drugs Administration*) y por la Conformit Europe-Approved.

Conductos nerviosos sintéticos de

colágeno. Se trata de una proteína que ha sido la más comúnmente usada como biomaterial en el sistema nervioso. El colágeno tipo I de la piel bovina y el tipo IV han sido los principales componentes de esas guías nerviosas. El periodo de degradación del conducto nervioso de colágeno oscila entre 1 y 9 meses (36).

Se ha probado que los conductos fabricados con colágeno tipo I constituyen un soporte y una guía tisular para la regeneración nerviosa in vivo. Se han descritos casos de reacción de cuerpo extraño, a pesar de que son estructuras con una baja inmunogenicidad y han demostrado biocompatibilidad in vivo. Este material se ha utilizado para varias aplicaciones biomédicas: piel artificial, apósitos biológicos, desarrollo de fármacos, sustitutos meníngeos y conductos nerviosos (37).

Existen dos marcas comercializadas en España de conductos nerviosos de colágeno:

NeuraGen®
NeuroMatrix®

Conductos nerviosos sintéticos de poliéster alifático sintético. Es un polímero biodegradable derivado de poliéster alifático sintético como el ácido poliglicólico, láctico y sus copolímeros que se usan como biomateriales en aplicaciones médicas como la fabricación de suturas y fijaciones en cirugía ortopédica (38).

La FDA ha aprobado dos conductos elaborados con este material para la práctica clínica:

NeuroTube® (Ácido poliglicólico)
NeuroLac® (Poli-DL-Lactico-Caprolactona)

TRATAMIENTOS PALIATIVOS. Se realiza en aquellos casos en los que la recuperación espontánea no ha ocurrido o cuando la intervención quirúrgica ha fallado y persiste el déficit funcional que presentaba el paciente previamente (30).

En definitiva el objetivo de los tratamientos paliativos es mejorar la estabilidad articular y permitir el movimiento que los grupos musculares paralizados no ejecutan. (30).

Los procedimientos primarios en la reconstrucción periférica son la artrodesis y las transferencias tendinosas, además han

aparecido técnicas innovadoras como las transferencias de músculo libre llegando a ser otra posible opción. Hay también una parte limitada de amputaciones, osteotomías, liberación de contracturas articulares y musculares. Por otro lado, también se incluyen en este grupo los colgajos sensitivos, que se realizan raramente con el objetivo de mantener la sensibilidad en determinadas zonas anatómicas.

Se han descrito numerosos procedimientos para mejorar la función de miembros superiores y de miembros inferiores. Es fundamental el estudio pormenorizado de cada paciente para determinar cuál de los procedimientos le producirá un mayor beneficio ante distintas posibilidades técnicas (30).

Actualmente, estas técnicas son mucho más utilizadas en miembros superiores, ya que la extremidad superior es mucho más funcional que la inferior y en ella las lesiones nerviosas son mucho más frecuentes. El objetivo, sería por tanto, restaurar la estabilidad y/o movilidad del hombro y además restaurar la flexión del codo y la función de la mano, en el caso del miembro superior (30).

5. Innovaciones en el tratamiento de lesiones nerviosas

Es tangible que ninguno de los tratamientos expuestos previamente para resolver las lesiones nerviosas periféricas con defecto es totalmente eficaz. En la actualidad, el *gold estándar* para tratar este tipo de lesiones lo constituye el injerto nervioso autólogo de un nervio sensitivo. Sin embargo, como se ha expuesto previamente, los resultados clínicos y funcionales de los pacientes tratados con autoinjertos no son óptimos ni tampoco homogéneos, a lo que hay que unir la comorbilidad asociada en la zona donante.

Al gran desarrollo de la biomedicina en los últimos años, habría que asociar el conocimiento más profundo de los mecanismos implicados en el proceso de regeneración nerviosa, que nos permiten, además de conocer los elementos celulares que median el proceso y qué factores neurotrópicos y neurotróficos influyen, cómo actúan, cuándo actúan y la manera de mejorar el proceso de regeneración nerviosa que permita el contacto de los brotes

axonales con el cabo distal.

La biotecnología y la ingeniería tisular representan un conjunto de doctrinas científicas multidisciplinares que podrían contribuir a solventar algunos de los problemas médicos de mayor gravedad y más demandados mediante la creación de nuevos tejidos similares a los existentes en los organismos vivos (39) nuevas técnicas que aplican estas doctrinas permiten el desarrollo de nuevos constructos biológicos como alternativas de futuro en la regeneración tisular (39).

La generación de tejidos artificiales empleando células troncales adultas y biomateriales altamente compatibles, es uno de los principales objetivos en la investigación biomédica. Aunque estos tejidos biogenerados mediante ingeniería tisular pudieran ser potencialmente útiles para la sustitución clínica de tejidos dañados, la obtención de células nativas con elevada capacidad de proliferación y diferenciación no es siempre posible (40). Por esta razón, la búsqueda de fuentes celulares alternativas para su utilización como sustitutos de las células nativas es uno de los retos actuales de la medicina regenerativa, ya que permite la elaboración de tejidos y la restitución del órgano dañado (41). En general, algunos autores coinciden en el uso de biomateriales biocompatibles asociados a células madre de origen mesenquimal para el tratamiento de este tipo de lesiones nerviosas. Las células madre empleadas hasta el momento han sido células madre derivadas de la grasa y células madre derivadas de la médula ósea con unos patrones de regeneración nerviosa muy similar entre ambos, sin embargo, al diferenciar ambas estirpes celulares al *células de Schwann like*, los parámetros de regeneración nerviosa mejoran sustancialmente, lo que resalta la especial participación de las células de Schwann en el proceso de regeneración nerviosa (42). Se han realizado experimentos utilizando células madre fetales neurales para el tratamiento de este tipo de lesiones en animales de experimentación obteniendo unos resultados esperanzadores (43).

La regeneración nerviosa se basa fundamentalmente en el crecimiento de los brotes axonales de forma centrifuga desde el

soma de la neurona, que generalmente se ubica en el asta anterior de la médula para motoneuronas o en el ganglio dorsal, en el caso de neuronas sensitivas. De forma que, los brotes axonales se disponen en el tejido conectivo lesionado y crecen en su seno hasta que contactan con la estructura diana (placa motora, receptores sensoriales, músculo liso, etc). A nuestro criterio, después de varias investigaciones y en concordancia con otros autores, el problema fundamental de la regeneración nerviosa radica en la capacidad que tiene el tejido conectivo para proliferar más rápidamente que los brotes axonales, lo que hacen que estos queden incluidos en su seno, provocando lo que se conoce como neuroma en continuidad.

Por tanto, la mayoría de los estudios pretenden encontrar la fórmula que permita a los brotes axonales crecer a través de un andamio de distribución tridimensional sin que el crecimiento del tejido conectivo interfiera en la progresión axonal. De esta manera, los distintos investigadores hemos pretendido desarrollar nuevos biomateriales que favorezcan el crecimiento axonal. Tal es el caso de Bunting y colaboradores (44) que desarrollaron conductos nerviosos de fibra de vidrio para facilitar la regeneración axonal en la zona de defecto con unos resultados muy similares al injerto nervioso autólogo.

En conclusión, las nuevas doctrinas como la Ingeniería Tisular y la Medicina Regenerativa permiten el desarrollo de nuevos biomateriales y la aplicación de terapias celulares para el tratamiento de las lesiones nerviosas periféricas, abriendo así la puerta de la esperanza a un número elevado de potenciales pacientes que van a padecer este tipo de lesiones que se asocian a una escasa recuperación funcional en un elevado porcentaje de casos. Por el momento, ninguno de los avances en regeneración nerviosa utilizando técnicas de ingeniería tisular han sido aplicados en pacientes por la ausencia de ensayos clínicos y problemas éticos derivados de este tipo de tratamientos, aunque existen diversos grupos de estudio que pretenden la aplicación de estos modelos para el tratamiento de lesiones nerviosas con defecto.

Referencias

1. Noble J, Munro CA, Prasad VS, Midha R. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve

injuries in a population of patients with multiple injuries. *J Trauma*. 1998 Jul; 45(1): 116-22.

2. Ichiara S, Inada Y, Nakamura T. Artificial nerve tubes and their application for repair of peripheral nerve injury: an update of current concepts. *Injury* 2008 Oct; 39 Suppl 4: 29-39. Review.

3. Keeley RD, Nguyen KD, Stephanides MJ et al. The artificial nerve graft: a comparison of blended elastomer hydrogel with polyglycolic acid conduits. *J Reconstr Microsurg* 1991; 7: 93-100.

4. Campbell W. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clinical neurophysiology* 2008; 119: 1951-1965.

5. Stanec S, Tonkovic I, Stanec Z, Tonkovic K, Dzepina I. Treatment of upper limb nerve war injuries associated with vascular trauma. *Injury* 1997; 28: 463-8.

6. Kararizou E, Davaki P, Spengos K, Karandreas N, Dimitracopoulos A, Vassilopoulos D. Churg-Strauss syndrome complicated by neuropathy: a clinicopathological study of nine cases. *Clin Neuropathol* 2011 Jan-Feb; 30(1): 11-7.

7. Sunderland S. The intraneural topography of the radial, median and ulnar nerves. *Brain* 1945; 68: 243.

8. Seddon HJ(ed): surgical disorders of peripheral nerves. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1975.

9. Waller A. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres. *Philos Trans R Soc Lond* 1850/140: 423-429.

10. Koeppen AH. Wallerian degeneration: history and clinical significance. *J Neurol Sci* 2004; 220: 115-7.

11. Stoll G, Muller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insight. *Brain Pathol* 1999; 9: 313-25.

12. Shamash S, Reichert F, Rotshenker S. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1alpha, and interleukin-1beta. *J Neurosci* 2002 Apr 15; 22(8): 3052-60.

13. Siebert H, Sachse A, Kuziel WA, Maeda N, Brück W. The chemokine receptor CCR2 is involved in macrophage recruitment to the injured peripheral nervous system. *J Neuroimmunol* 2000 110: 177-185.

14. Tofaris G, Patterson PH, Jessen KR, Mirsky R. Denervated Schwann cells attract macrophages by secretion of leukemia inhibitory factor (LIF) and monocyte chemoattractant protein-1 in process regulated by interleukin-6 and LIF. *J Neurosci* 2002; 22: 6696-6703.

15. Vargas ME, Barres BA. Why is Wallerian degeneration in the CNS so slow? *Annu Rev Neurosci* 2007; 30: 153-179.

16. Hall SM. Regeneration in the peripheral nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989; 15: 513-29.

17. Siemionow M, Sari A. A contemporary

overview of peripheral nerve research from the Cleveland Clinic microsurgery laboratory. *Neurol Res* 2004; 26: 218-225.

18. Giddins GEB, Wade PJF, Amis AA. Primary nerve repair: strength of repair with different gauges of nylon suture material, *J Hand Surg* 1989; 14 B: 301.

19. Rowshan K, Jones NF, Gupta R. Current Surgical techniques of peripheral nerve repair. *Oper Tech Orthop* 2004; 14: 163-170.

20. Millesi H. Microsurgery of the peripheral nerves. *Hand* 1973; 5: 157-160.

21. Diao E, Vannuyen T. Techniques for primary nerve repair. *Hand Clin* 2000; 16: 53-66.

22. Sun K, Zhang J, Chen T, Chen Z, Chen Z, Li Z, Li H, Hu P. Three dimensional reconstruction and visualization of the median nerve from serial tissue sections. *Microsurg* 2009; 29: 573-577.

23. Tupper JW, Crick JC, Matteck LR. Fascicular nerve repairs. A comparative study of epineural and fascicular techniques. *Orthop Clin North Am* 1988; 19: 57-69.

24. Zhao Q, Dahlin LB, Kanje M et al. Specificity of muscle reinnervation following repair of the transected sciatic nerve. A comparative study of different repair techniques in the rat. *J Hand Surg Br* 1992; 17: 257-61.

25. Pabari A, Yang SY, Seifalian AM, Mosahebi A. Modern surgical management of peripheral nerve gap. *J Plast Reconstr Surg* 2010; 8: 1-8.

26. Myckatyn TM, Mackinnon SE. Surgical Techniques of Nerve Grafting. *Oper Tech Orthop* 2004; 14: 171-178.

27. Nichols CM, Brenner MJ, Fox IK, Tung TH, Hunter DA, Rickman SR, Mackinnon SE. Effects of motor versus sensory nerve grafts on peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol*. 2004 Dec; 190(2): 347-55.

28. Hasegawa T, Nakamura S, Manabe T, et al. Vascularized nerve grafts for treatment of large nerve gap after severe trauma to an upper extremity. *Arch Orthop Trauma Surg* 2004; 124: 209-213.

29. Kashiwa K, Kobayashi S, Nasu W, Kuroda T, Higuchi H. Facial Nerve Reconstruction Using a Vascularized Lateral Femoral Cutaneous Nerve Graft Based on the Superficial Circumflex Iliac Artery System: An Application of the Inferolateral Extension of the Groin Flap. *J Reconstr Microsurg* 2010 Nov; 26(9): 577-82.

30. Gregory J, Cowey A, Jones M, Pickard S, Ford D. The anatomy, investigations and management of adult brachial plexus injuries. *Orthop and Trauma* 2009; 23(6): 420-32.

31. Ray WZ, Mackinnon SE. Management of nerve gaps: autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurotomy. *Exp Neurol*; 2009.

32. Gorman PW, Dell PC. Instrumentation for nerve repair, in Gelberman RH(ed): *Operative Nerve Repair and Reconstruction*. Philadelphia, PA, Lippincott, 1991, p275-285.

33. Cajal RS. Degeneration and Regeneration of the nervous system, vol 1. London: Oxford University

Press, 1928.

34. Taras JS, Nanavati V, Steelman P. Nerve conduit. *Journal of hand therapy* 2005; 18(2): 191-7

35. Weiss P. Further experimental evidence against (neurotropism) in nerve regeneration. *J Exp Zool* 1944; 95: 233-57.

36. Itoh S, Takakuda K, Kawabata S et al. Evaluation of cross-linking procedures of collagen tubes used in peripheral nerve repair. *Biomaterials* 2002; 23: 4475-4481

37. Miyata t, Taira T, Noishiki Y. Collagen engineering for biomaterials use. *Clin Mater* 1992; 9: 139-148.

38. Meek MK, Coert JH. US Food and Drug Administration/Conformit Europe-Approved Absorbable Nerve Conduits for clinical repair of peripheral and cranial nerves. *Annals of Plastic Surgery* 2008; 60(4): 466-472

39. Johnson EO, Charchanti A, Soucacos PN. Nerve repair: experimental and clinical evaluation of neurotrophic factors in peripheral nerve regeneration. *Injury*. 2008 Sep; 39 Suppl 3: S37-42.

40. De Ugarte DA, Alfonso Z, Zuk PA, Elbarbary A, Zhu M, Ashjian P, Benhaim P, Hedrick MH and Fraser JK. Differential expression of stem cell mobilization - associated molecules on multi - lineage cells from adipose tissue and bone marrow. *Immunol Lett* 2003; 89: 267-270.

41. Zavan B, Michelotto L, Lancerotto L, Della Puppa A, D'Avella D, Abatan gelo G, Vindigni V, Cortivo R.. Neural potential of a stem cell population in the adipose and cutaneous tissues. *Neurol Res* 2010 Feb; 32(1): 47-54.

42. Di Summa PG, Kingham PJ, Raffoul W, Wiberg M, Terenghi G, Kalbermatten DF. Adipose derived stem cells enhance peripheral nerve regeneration. *J Plast Recons Aesth Surg* 2010; 63(9): 1544-52

43. Gu S, Shen Y, Xu W, Xu L, Li X, Zhou G, Gu Y, Xu J. Application of fetal neural stem cells transplantation in delaying denervated muscle atrophy in rats with peripheral nerve injury. *Microsurgery*. 2010 May; 30(4): 266-74.

44. Bunting S, Di Silvio L, Deb S, Hall S. Bioabsorbable glass fibres facilitate peripheral nerve regeneration. *J Hand Surg British and European* 2005; 30B: 242-47.