

Regeneración y reparación del nervio periférico: implicaciones clínicas en la cirugía de la parálisis facial

B. Hontanilla¹, A. Vidal²

¹Servicio de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

²Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

RESUMEN: Las lesiones en el nervio periférico constituyen una de las causas más frecuentes de incapacidad crónica. Las parálisis de miembros provocadas por lesiones en el plexo braquial o lumbar, las parálisis faciales o ciertas lesiones nerviosas inducidas por determinadas enfermedades sistémicas, constituyen actualmente un importante reto de la cirugía reparadora. Sin embargo, los pobres resultados obtenidos a largo plazo en las reparaciones nerviosas realizadas durante la segunda guerra mundial llevaron a una visión pesimista de la reparación del nervio periférico. A pesar de ello, los principios microquirúrgicos de reconstrucción y una mejor comprensión de la biología molecular de la regeneración nerviosa han hecho avanzar en gran medida los resultados clínicos. Así, aunque los resultados obtenidos en este tipo de cirugía distan todavía de ser perfectos, estas intervenciones aportan a los pacientes cierta esperanza en la recuperación de su lesión y por tanto una mejora significativa de la función. Los aspectos técnicos de la reparación nerviosa están claramente establecidos; el siguiente paso consiste en manipular su biología para mejorar los resultados clínicos. En este artículo se repasarán los mecanismos biológicos que actúan en la regeneración del nervio periférico, se establecerán los conceptos fundamentales sobre la reparación nerviosa aplicada a casos clínicos de parálisis facial y, por último, se harán unas consideraciones sobre el estado actual y el futuro de las aplicaciones clínicas que la manipulación de la regeneración del nervio periférico posibilita.

SUMMARY: Peripheral nerve lesions are one of the most frequent causes of chronic incapacity. Upper or lower limb palsies due to brachial or lumbar plexus injuries, facial paralysis and nerve lesions caused by

systemic diseases are one of the major goals of plastic and reconstructive surgery. However, the poor results obtained in repaired peripheral nerves during the Second World War lead to a pessimist vision of peripheral nerve repair. Nevertheless, a well understanding of microsurgical principles in reconstruction and molecular biology of nerve regeneration have improved the clinical results. Thus, although the results obtained are quite far from perfect, these procedures give to patients a hope in the recuperation of their lesions and then on function. Technical aspects in nerve repair are well established; the next step is to manipulate the biology. In this article we will comment the biological processes which appear in peripheral nerve regeneration, we will establish the main concepts on peripheral nerve repair applied in facial paralysis cases and, finally, we will proportionate some ideas about how clinical practice could be affected by manipulation of the peripheral nerve biology.

Palabras clave

Nervio periférico, Regeneración, Parálisis facial, Microcirugía

Key words

Peripheral nerve, Regeneration, Facial paralysis, Microsurgery

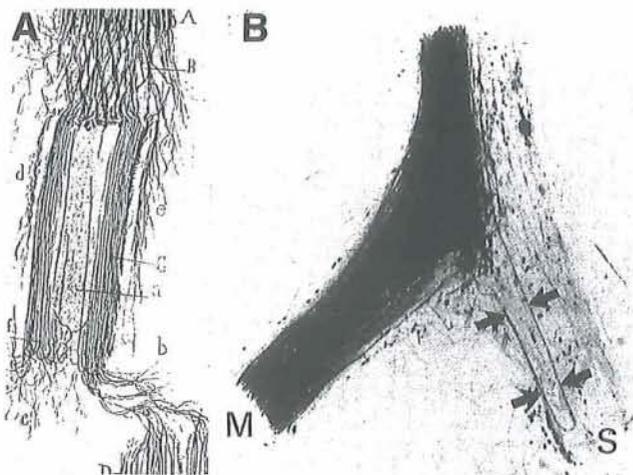
Correspondencia

Bernardo Hontanilla
Departamento de Cirugía Plástica y Reparadora
Clínica Universitaria
Universidad de Navarra
Avda. Pío XII, s/n.
31080 Pamplona
e-mail: bhontanill@unav.es

Regeneración nerviosa

El tejido nervioso periférico, a diferencia del central, posee una gran capacidad de regenerar después de una lesión. Esta regeneración está gobernada por una capacidad inherente del nervio para presentar neurotropismo, neurotrofismo, contacto guiado y especificidad (14, 34-35). Se entiende por neurotropismo la capacidad de una sustancia de influenciar la dirección del crecimiento axonal, mientras que neurotrofismo es la capacidad de una sustancia de influenciar en la maduración del nervio. El contacto guiado es la propiedad que presentan los tejidos circundantes para dirigir la dirección del nervio en crecimiento. La especificidad tisular se refiere a la reinnervación preferente del tejido nervioso proximal hacia el distal. Así, la regeneración nerviosa más eficaz es aquella cuyas fibras proximales alcanzan las propias fibras distales y no otras (figura 1). Sin embargo, las fibras sensitivas no tienen esta especificidad. Así, en la reparación nerviosa primaria la alineación mecánica de los fascículos por el cirujano es el factor más importante de la especificidad motora y sensitiva (7).

Figura 1



En **A** se muestra un dibujo esquemático de D. Santiago Ramón y Cajal en el que se observa cómo los axones del cabo proximal de un nervio seccionado tienen preferencia por crecer hacia el cabo distal del nervio cuando éste dista del cabo proximal menos de 0.5 cm. En **B** se puede observar cómo los axones motores de un cabo proximal seccionado tienen preferencia por crecer hacia los axones motores del cabo distal y no hacia los axones sensoriales.

Durante la regeneración la respuesta del nervio tiene lugar simultáneamente en distintos puntos anatómicos como son el cuerpo celular, el cabo axonal proximal, el cabo axonal distal, el gap o solución de continuidad y los receptores de membrana e intracelulares para los factores de crecimiento nervioso. Ante la lesión, el cuerpo celular responde con un incremento del metabolismo de las proteínas y con una mayor síntesis de lípidos que son enviados a lo largo de sistema de transporte axonal anterógrado al lugar de lesión. Este estímulo ante la axotomía se postula que es debido a una interrupción en la llegada de ciertas sustancias neurotróficas procedentes del órgano distal (34). Si la lesión es muy proximal, el cuerpo celular muere y no hay regeneración.

Pero, ¿qué mecanismos se ponen en marcha cuando se lesiona un nervio? En primer lugar se produce una degeneración distal del axón (degeneración Walleriana) y fagocitosis del mismo y de la mielina (11). Esta fagocitosis se lleva cabo tanto por las propias células de Schwann como por los macrófagos que invaden el nervio en las primeras 24-48 horas tras el traumatismo (25, 60). Aproximadamente al tercer día comienza una proliferación de las células de Schwann en el cabo distal, que se van alineando progresivamente hasta formar unas columnas típicas cuando se observan al microscopio óptico que se denominan bandas de Büngner (8). Estas células de Schwann alineadas están en contacto con la cara interna de la lámina basal. Es entonces cuando las células de Schwann comienzan a producir una cantidad ingente de factores de crecimiento nervioso así como a expresar receptores para los mismos en su membrana citoplasmática. Igualmente, el cabo proximal comienza a expresar de forma masiva receptores para los factores de crecimiento nervioso (31). A partir de los nodos de Ranvier crecen los axones proximales en regeneración hacia las bandas de Büngner distales y en contacto directo con la lámina basal, introduciéndose entre ellas ya que éstas suponen las vías por donde se va a realizar el crecimiento axonal (8). Este fenómeno puede observarse a las pocas horas de la lesión nerviosa. Así, como podemos observar, existen varios elementos que intervienen en la regeneración nerviosa:

Lámina basal

Como se explicaba más arriba, la lámina basal tiene una cara en contacto con las células de Schwann y la otra con el tejido conectivo circundante. Se ha podido comprobar que esta lámina no sólo tiene una

ARTICULOS DE REVISION

importancia capital en la regeneración nerviosa en cuanto que es la base por donde los axones crecen, sino que tiene de suyo propio una importante capacidad neurotrófica (34). De hecho, cuando se aplica un suero contra la laminina, proteína principal de la lámina basal, los axones no tienen preferencia por crecer dentro de las bandas de Büngner. Igualmente, se ha podido constatar la presencia de una mayor regeneración nerviosa a través de tubos de silicona tapizados con laminina respecto a los mismos tubos que no la presentan (71). La lámina basal expresa unas moléculas de adhesión que afectan tanto a la velocidad como a la dirección de los conos de crecimiento. Estas moléculas constituyen varias familias. Las inmunoglobulinas ICAM (InterCellular Adhesion Molecules) como las NCAM, L1 o MAG que ejercen una función de soporte de contacto entre el axón y la célula de Schwann (6, 18); las caderinas son proteínas calcio dependientes que intervienen en la adhesión entre las células. Las más importantes son la N-caderina, la E-caderina y la catenina. Estas moléculas guían la migración de los axones estableciendo contactos entre ellos e interaccionan con los filamentos de actina entre las células (13, 17, 19, 49, 51, 61, 68). Por último están las integrinas que median la adhesión celular y son potentes receptores para la laminina; la más importante es la ninjurina (1).

Células de Schwann

Para que las células de Schwann no degeneren necesitan del contacto axonal (67, 75). Se les atribuyen principalmente dos efectos: uno neurotrófico, al presentar moléculas de adhesión en su superficie y otro neurotrófico por ser una fuente principal de factores de crecimiento nervioso (31). Estos factores de crecimiento son de fundamental importancia en cuanto que previenen la apoptosis (muerte celular programada) e intervienen en el mantenimiento de la arquitectura del sistema nervioso en regeneración (3). Entre estos factores el más importante y que primero se describió es el factor de crecimiento nervioso (NGF). El pico de mayor secreción tiene lugar a las 24 horas de la lesión y se mantiene 10-15 veces superior a su nivel basal durante las dos primeras semanas (28). Este factor actúa fundamentalmente manteniendo el trofismo de las neuronas sensitivas y del sistema nervioso simpático y parasimpático, aunque últimamente se ha demostrado que también ejerce una importante función trófica en las motoneuronas medulares (12, 53-55). Otro factor de crecimiento es el factor neurotrófico ciliar (CNTF). Éste desaparece de las célu-

las de Schwann a los 45 días de la axotomía y reaparece con la regeneración. Produce extensión neurítica y se ha demostrado que es efectivo en la enfermedad de Huntington (15, 57-58). Este factor además protege a las motoneuronas de la degeneración y se ha demostrado que es beneficioso en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (66). También, su eficacia está demostrada cuando se aplica en injertos nerviosos: existe un incremento del 22% en el número de fibras de los injertos nerviosos cuando al cabo proximal del nervio se aplica el CNTF. Otro factor de crecimiento importante para el trofismo neuronal es el factor de crecimiento insulínico (IGF-I y II) (concentraciones altas de insulina inducen el crecimiento nervioso) (10). Sin embargo, en cuanto a la regeneración del componente motor del nervio periférico se ha podido constatar que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF) tienen un papel fundamental en la regeneración de este sistema (33, 42, 57, 69-70). El BDNF tiene un pico máximo a las cuatro semanas tras la axotomía y se ha visto que es eficaz en el tratamiento de la ELA, enfermedad de Parkinson y en la enfermedad de Huntington (22, 32, 52, 63). Además, ejerce un importante papel en la regeneración de las células sensoriales y del sistema nervioso simpático. Otros factores de crecimiento son la proteína mielina Po, el factor de transformación de fibroblastos (TGF- β), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) (23) y los factores de crecimiento glial (GGF-I, II y III) (24, 41, 44, 59, 62). Por último, y con un importante papel regulador, se ha comprobado que las células de Schwann ejercen una regulación negativa sobre la nNOS calcio dependiente. Esta enzima interviene en la regulación de óxido nítrico que es tóxico para la célula (65, 73-74).

Célula diana

La célula diana ejerce también un papel muy importante en la regeneración nerviosa. Cuando el órgano diana pierde contacto con el cuerpo neuronal a través del axón, éste comienza a secretar factores de crecimiento (NGF y otros) para inducir que se restablezca la inervación original antes que el órgano entre en apoptosis y por tanto en fenómenos de degeneración con atrofia y fibrosis. Un ejemplo de esta degeneración la constituye la atrofia y fibrosis de la musculatura facial que ocurre ante una parálisis facial de más de dos años de evolución. Incluso, está por determinar si existe un mayor grado de especificidad órgano dependiente, en cuanto que los distintos grupos musculares

denervados secretarían factores de crecimiento específicos para el nervio que los inerva, al menos de la misma metámera de donde se deriva el músculo.

Cono de crecimiento

De esta forma, los factores de crecimiento axonal inducen el crecimiento desde el cabo proximal conocido como cono de crecimiento. Este crecimiento axonal consiste en múltiples yemas axonales (filodias) rodeadas de células de Schwann. Las yemas axonales que hacen contacto con las células de Schwann distales de la lamina basal crecen dentro de los tubos endoneurales vacíos (bandas de Büngner). Las yemas axonales que no hacen contacto degeneran. Este crecimiento axonal se ve comprometido ante la presencia de fibrosis (cicatrices), la infección, una distancia entre el cabo proximal y el distal mayor de tres centímetros y cierta tensión en la sutura de los cabos nerviosos.

La región del cono de crecimiento es superexcitable de manera que leves golpes mecánicos producen como pequeñas corrientes, como la sensación que se tiene al golpear en la muñeca en el síndrome del túnel del carpo (signo de Tinnel). Ciertos estudios electrofisiológicos muestran que la conducción nerviosa está disminuida en un 50% dentro de los 3-5 primeros días después de la lesión y está completamente ausente a los 9 días (14). La importancia clínica de este hecho es que el fascículo motor distal podría identificarse por estimulación eléctrica hasta una semana después de la lesión nerviosa.

Los axones crecen distalmente a razón de 1-3 mm/día. Además, éstos deben crecer desde el lugar de la lesión a lo largo de todo el nervio hasta el órgano receptor. Si, como decíamos anteriormente, transcurre excesivo tiempo (1-2 años), el tejido muscular sufre cambios irreversibles como la atrofia y posteriormente la fibrosis. Por tanto, la reparación de una lesión nerviosa muy proximal, como la que acontece en el plexo braquial, difícilmente reinerva los músculos intrínsecos de la mano. Sin embargo, la estimulación eléctrica del músculo (45) y la aplicación de un leucopéptido denominado leupeptina (2) parecen prevenir dicha fibrosis. Los receptores sensoriales no experimentan tal degeneración y pueden ser reinervados muchos años después con resultados aceptables.

Al final del proceso regenerativo el nervio es más pequeño en diámetro, está mielinizado en menor grado y conduce menos rápidamente comparado con la situación original. Es en este punto cuando la plas-

ticidad cerebral juega un papel importante en ultimar la reparación final de los nervios motores y sensitivos, así como la reinervación del órgano diana que está alterada al final de la regeneración. La corteza cerebral debe reprogramarse para compensar esos errores en la reinervación final. La reeducación sensorial es un excelente ejemplo de reprogramación del cerebro, que mejora la recuperación sensorial después de la reparación y la regeneración (34).

Cirugía de la parálisis facial

A mediados del presente siglo, Bunnell realizó el primer intento de reparación de una lesión en un nervio periférico mediante la utilización de un injerto nervioso (9). Su objetivo era el que hoy en día sigue conceptuando esta parcela de la cirugía reparadora (cirugía funcional): devolver la motilidad perdida. Hablamos por tanto de enfermos paralíticos y, en función de la etiología de su parálisis, nuestro primer objetivo debe ser restaurar la función ausente. La sofisticación en técnicas de transferencia tisular libre y cirugía nerviosa periférica ha hecho que ya no busquemos tan sólo paliar las secuelas de una pérdida de función, sino que pretendamos restituir el movimiento (reconstrucción dinámica) y con ella, y de forma secundaria, su secuela estética (reconstrucción estática). Esta idea toma máxima expresión en la cirugía de la parálisis facial.

La meta a conseguir con la reparación nerviosa y la rehabilitación es restaurar la función e inervación prelesional. En términos de reparación esto significa que hay que proporcionar un ambiente que potencie la regeneración axonal y por tanto una óptima orientación fascicular. En términos de terapia de rehabilitación significa que hay que proporcionar un período apropiado de inmovilización seguido de ejercicios convenientes para así evitar contracturas y la lesión de áreas anestesiadas. Una vez que se inicia la reinervación del órgano hay que comenzar con la terapia de reeducación.

En la reconstrucción de pacientes que presentan una parálisis facial, los factores a valorar dependen fundamentalmente de la etiología de la lesión y del tiempo de evolución de la misma. Si hablamos en términos de fisiopatología, la pérdida de funcionalidad motora depende básicamente de dos factores: ausencia del impulso eléctrico del nervio y ausencia de los efectores musculares (las unidades motoras musculares); es decir, fallo del elemento neuromuscular. A su vez, el fallo del nervio puede tener lugar, en función de la etiología, en diferentes localizaciones y por dis-

tintos motivos. Por otro lado, la musculatura involucionará hasta la pérdida de su poder contráctil transcurrido un determinado período de tiempo (12-24 meses). Este período de tiempo que transcurre desde el momento de la lesión del nervio hasta la atrofia muscular, determina las diferentes posibilidades terapéuticas en la reconstrucción.

Con estos conceptos básicos podemos empezar a entender los objetivos de las técnicas de reparación. ¿Qué es lo que falta o falla y desde cuándo? Veremos en primer lugar las posibilidades teóricas de reconstrucción quirúrgica y luego los aplicaremos a algunos casos-problema.

Injertos nerviosos

El injerto nervioso es el trasplante de un segmento de un nervio para restablecer la continuidad de un nervio lesionado. La curación y la regeneración nerviosa da lugar a fases similares a aquéllas de la reparación primaria (14). Los injertos nerviosos no vascularizados sobreviven durante los 2-5 días por difusión pasiva que se sigue de la revascularización por crecimiento capilar desde la periferia. El fallo en la revascularización da lugar a la fibrosis y como resultado un bloqueo en el avance de la regeneración axonal. La neurotización del injerto nervioso comienza con la entrada de las filopodias en la lámina basal del mismo. Las células de Schwann y la lámina basal guían el crecimiento axonal a través del injerto hacia el cabo distal.

La reconstrucción de la lesión física del nervio con musculatura no involucionada, sólo nos exige una condición: la existencia de cabos nerviosos proximal y distal que sean anastomosables, bien mediante la anastomosis directa o, como hemos dicho, mediante el uso de injertos nerviosos (de nervio sural, braquial cutáneo interno o auricular mayor) cuando existe, por ejemplo, una pérdida de un segmento del nervio facial. A veces, es necesario buscar el cabo proximal en porciones muy centrales (p. ej. intratemporal tras la sección del nervio facial secundaria a la resección de un neurinoma del acústico), pero valdrá la pena teniendo en cuenta que, hoy por hoy, esta posibilidad, la reinervación directa, y más si es inmediata, es la que mejores resultados ofrece. Los resultados que se obtienen con la anastomosis directa de los cabos nerviosos o bien mediante el uso de injertos, son buenos en un 80%, aceptables en un 15% y pobres en un 5%. Sin embargo, es frecuente observar movimientos faciales en masa y discinesias debido a que la regeneración nerviosa del cabo proxi-

mal nervioso hacia el distal, no es específica al encontrar sus propios fascículos nerviosos que inervan los músculos determinados. Así, esta inervación alterada de los músculos hace que se produzcan movimientos anormales en la cara (20-21).

Transposiciones nerviosas

Por transposición nerviosa se entiende la aposición del cabo proximal de un nervio sano en el cabo distal de un nervio lesionado. El fin principal es nutrir de axones el cabo distal a través del cabo proximal.

Sin embargo, hay que tener en cuenta una serie de conceptos básicos en las transferencias nerviosas. La primera es que los resultados clínicos obtenidos son peores que con la utilización de los injertos. Por otro lado, el nervio utilizado para la transferencia es seccionado y por tanto existe un cierto grado de déficit motor o sensitivo en el órgano efector. Es imprescindible conocer la anatomía interna del nervio en cuanto a cuál es la proporción entre fibras sensitivas y motoras con vistas a la conexión homóloga entre las fibras. Otro hecho a tener en cuenta es que existe un sprouting colateral de las fibras en crecimiento que supone hasta un 30% de incremento de las yemas axonales hacia el cabo nervioso receptor. Este fenómeno supone que no sea necesaria la utilización de todo el calibre del nervio para la transposición sino que se pueda utilizar parte del mismo. Evidentemente este hecho supone una disminución en la especificidad en la reinervación de las fibras para los distintos grupos musculares, pero una mejora en la probabilidad de reinervación del órgano efector. Otra idea importante a tener en cuenta es que hay que ser cuidadoso ante la realización de conexiones de nervios que inervan músculos con funciones antagónicas. Por último, las transposiciones nerviosas no se utilizan para restaurar movimientos muy complejos de la cara, ya que estos nervios controlan movimientos grosseros y no movimientos tan finos siendo necesaria cierta reeducación de los mismos. Las transposiciones nerviosas constituyen el penúltimo eslabón en el tratamiento de las parálisis faciales (35, 47).

Así, cuando por ejemplo, la lesión física del nervio facial ha sido demasiado central para pensar en la reconstrucción directa (por ejemplo tras extracción de un neurinoma del acústico), tendremos que buscar otra fuente de impulso nervioso que "nutra" de axones a las ramas distales conservadas. En este sentido, se abre el mundo quirúrgico de las neurotizaciones de ramas faciales distales, manteniendo el supuesto de

estar por debajo de los dos años de evolución, y por tanto de la existencia de músculos en la cara capaces de volver a funcionar. Fundamentalmente, este neoimpulso nervioso se ha encontrado en troncos cercanos, como el nervio hipogloso, el nervio espinal o en el nervio frénico. La recuperación de la motilidad facial, en el caso del nervio hipogloso, es aceptable en el 56% de los casos, y en el 66% los pacientes están satisfechos o se someterían a la misma operación (36). Sin embargo, es importante conocer el cierto grado de atrofia de la lengua que se observa cuando se utiliza el nervio hipogloso (en el 25% se produce una atrofia grave), la asociación de movimientos faciales con la tos cuando se utiliza el nervio frénico o la escápula alada resultante tras la utilización del nervio espinal. La transferencia con el nervio hipogloso consigue una buena posición estática de la cara, pero frecuentemente se observan discinesias faciales debido a la inervación de músculos antagonicos. Así, el nervio masetero es una buena opción para la transferencia nerviosa en aquellos pacientes en los que no son tolerables las posibles alteraciones del habla que se deriven de la transferencia de este nervio. Pero actualmente se obtienen mejores resultados utilizando, como fuente nerviosa, un nervio que descargue cuando el paciente mueve el lado sano de su cara, es decir, utilizando ramas selectivas accesorias del nervio facial contralateral. Para ello, tendremos que hacer llegar este impulso al lado enfermo, mediante lo que se denomina injertos nerviosos cruzados transfaciales (cross nerve face) (4), habitualmente utilizando como nervio donante el suralis. En el 77% de los casos el resultado es bueno si el injerto se lleva a cabo de forma temprana y en el 44% si se realiza de forma tardía (4, 35, 47). Debido a que el impulso nervioso procede del lado sano de la cara, el movimiento que se consigue es mucho más natural y con una menor incidencia de discinesias faciales. Además, debido a que es necesario un tiempo de espera de aproximadamente un año para que se reinervan los injertos faciales cruzados, será necesario optar por este procedimiento cuando la lesión del nervio facial es de un mes de evolución. A veces se anastomosa el cabo distal del injerto nervioso directamente al músculo facial; es lo que se denomina mioneurotización directa (16). Normalmente, esta técnica se combina con otra solución quirúrgica parcial (aposición de tendones o fascia lata, láminas palpebrales de oro), para paliar de alguna forma el año que tardará el impulso en progresar a través del injerto nervioso y reinervar la musculatura facial.

Transferencias musculares

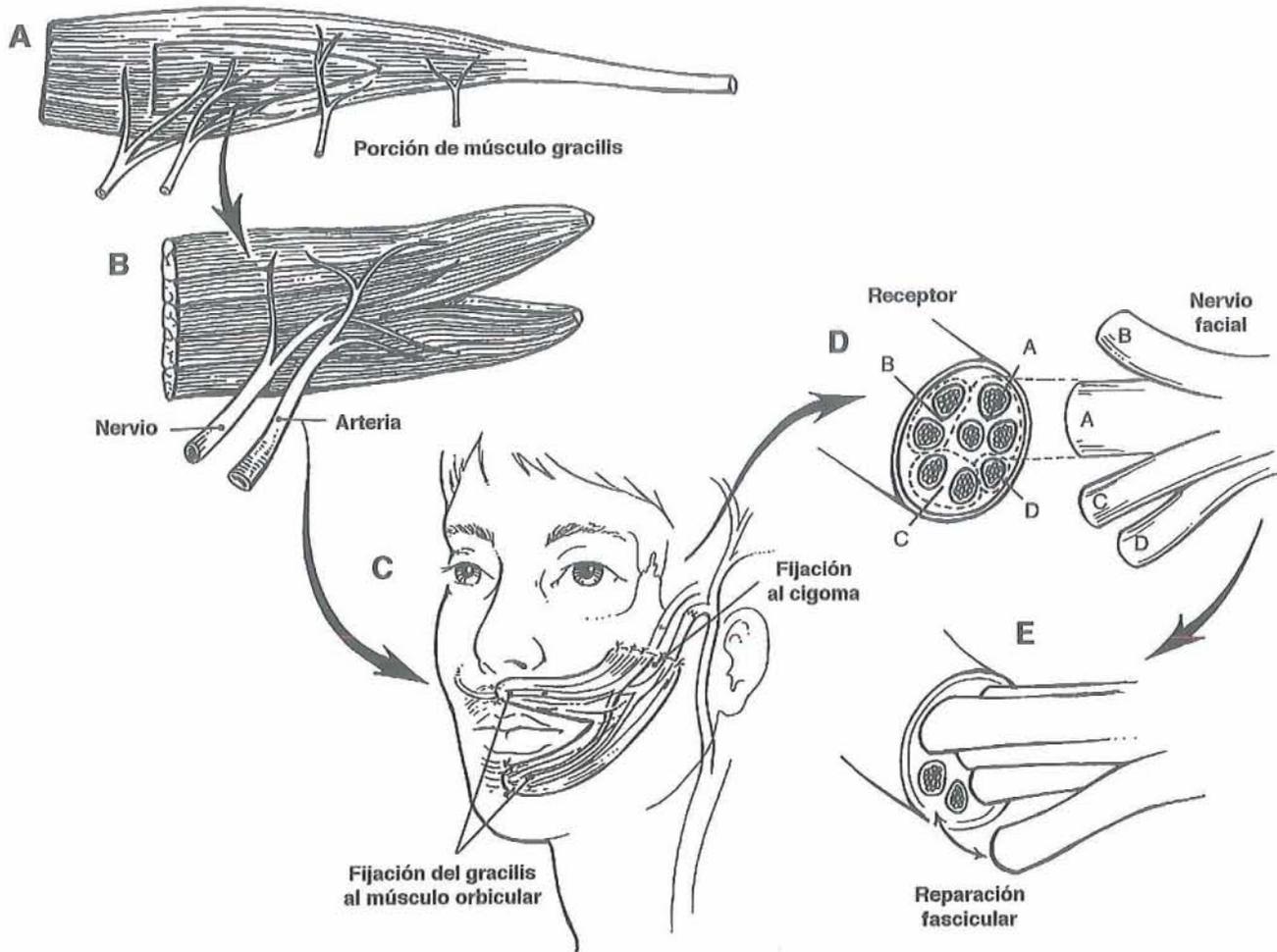
Regionales

Además de estas opciones, podemos utilizar técnicas de reparación parcial, que son soluciones de rescate para casos en los que se desestimen otras técnicas, o como soluciones complementarias a las técnicas más funcionales. En esta línea, se incluyen fundamentalmente las transferencias locales de músculos faciales no inervados por el nervio facial. A destacar, la transferencia de músculo temporal volteado, y la del músculo masetero avanzado (5). Son, como decimos, buenas soluciones (p. ej. en el tratamiento de la exposición corneal por parálisis del músculo orbicular) en combinación con una técnica funcional para la rehabilitación comisural, o mientras se reinervan los injertos faciales cruzados, o en pacientes mayores a los que se injertan ramas superiores para control ocular, y se transpone el músculo temporal para conseguir cierta estética bucal tras una cirugía oncológica en la parótida. Sin embargo, la aplicación de estas técnicas exige un reen-trenamiento para provocar contracción del músculo transpuesto cuando queremos reproducir la acción que implica la transposición, es decir, enseñar al paciente al que se le ha implantado un músculo temporal volteado para rehabilitación ocular, que cuando quiera cerrar los ojos debe apretar los dientes, pues así contrae el músculo que ahora está funcionando como cincha pseudodinámica para los párpados. La transposición del músculo temporal tiene pobres resultados en la rehabilitación de la comisura bucal y constituye el segundo procedimiento de rehabilitación palpebral tras el implante de prótesis pretarsales de oro, según los casos.

Libres

En otras ocasiones, normalmente por circunstancias traumáticas o cuando se trata de parálisis faciales o braquiales de larga evolución (más de dos años), podemos no encontrar ramas nerviosas periféricas del nervio facial ni músculos viables, siendo imposible la reconstrucción selectiva de las placas neuromusculares aisladas. Esta circunstancia obliga a la implantación de una nueva unidad neuromuscular completa, es decir, un músculo con su nervio motor anastomosado en proximal; bien sea a un cabo proximal del nervio facial (si éste se consigue identificar), a los injertos faciales cruzados (si el cabo proximal no es identificado) (Figura 2) o al nervio maseterino ipsilateral.

ARTICULOS DE REVISION



Dibujo esquemático de los pasos a seguir en el trasplante muscular con el músculo gracilis para la rehabilitación de una parálisis facial de más de dos años de evolución. En **A** y **B** se observa el tallado del músculo gracilis de la pierna inervado por el nervio obturador. Este segmento muscular es el que se utiliza para el trasplante muscular en la rehabilitación facial (**C**). El nervio es anastomosado al nervio facial cruzado que se interpuso en el primer momento quirúrgico. La sutura de los cabos nerviosos debe ser interfascicular (**D** y **E**). La arteria y vena del músculo gracilis son anastomosadas a los vasos faciales, respectivamente.

Esta técnica del trasplante muscular se conoce como colgajo muscular libre microvascularizado y reinnervado. El músculo gracilis (recto interno), serrato anterior, pectoral menor, dorsal ancho o dorsalis pedis se utilizan como nueva musculatura de la cara, cubriendo las funciones más importantes de la motilidad facial (p. ej. elevación del labio superior y la comisura bucal) (26, 36, 38-39, 46, 48, 64). El músculo donante debe cumplir la mínima condición de que cuando se contraiga lo haga con un recorrido y fuerza igual al producido por el músculo que se quiere reemplazar. Éste músculo se contraerá cuando lo haga la facies contralateral y, en combinación con alguna de las soluciones parciales (reconstrucción estática), se puede afinar la reconstrucción en otras zonas de la cara (p. ej. la rehabilitación ocular, que escapa normalmente a la acción de los colgajos libres). Normalmente esta técnica requiere de dos momentos quirúrgicos. En una primera fase los injertos faciales cruzados (con el nervio sural) son conectados a ramas bucales y cigomáticas del nervio facial normal. Los axones crecerán a través de estos injertos durante aproximadamente un año. La regeneración axonal a través del injerto se comprueba mediante la progresión del signo de Tinnel. Una vez finalizado este período de tiempo se procede a la implantación del músculo en la cara paralizada mediante técnicas microquirúrgicas.

Sin embargo, se están llevando a cabo recientemente estos trasplantes musculares en un solo estadio. Con esta nueva técnica se consigue que, en vez de dos intervenciones separadas un año, ésta se lleve a cabo en una sola intervención. Así, una porción del músculo dorsal ancho pediculado a un segmento de gran longitud del nervio y vasos toracodorsales, son transplantados y anastomosados al nervio facial normal y vasos faciales, respectivamente, en un solo acto quirúrgico. Incluso, además de evitarse una operación, se consigue que la recuperación del movimiento por el músculo sea más precoz que la que se consigue con la técnica de injertos faciales cruzados más trasplante muscular (27, 30, 72). Sin embargo, el músculo gracilis es muy superior al músculo dorsal ancho en cuanto al aporte de función en la rehabilitación facial.

Estas técnicas serán en principio buena indicación cuando, independientemente del tipo de lesión nerviosa, la evolución haya producido atrofia muscular irreversible. Cuando se utiliza el músculo gracilis (músculo que mejor cumple las condiciones anteriormente explicadas) se obtienen buenos resultados en

el 94% de los casos, sobre todo cuando se trata de pacientes jóvenes o relativamente jóvenes que tienen un mayor potencial de regeneración nerviosa (40, 64).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos músculos, comparados con los de la cara o de la mano, presentan una inervación menos específica. Así, la proporción de inervación de un axón y una fibra muscular de un músculo facial es de 1:3 y en el músculo gracilis es de 1:30. ¿Qué quiere decir esto? Que la finura de movimientos que se consigue con un músculo gracilis para suplantar la musculatura facial es mucho menor que la que consigue el propio músculo facial. A pesar de todo los resultados que se consiguen llegan a ser, en muchos casos, espectaculares.

Futuro de la cirugía del nervio periférico

Lo ideal es restablecer la variedad de movimientos faciales que automáticamente reproducen todo el espectro de la expresión humana. Este grado de perfección es utópico en la actualidad, y muchos pacientes y cirujanos se contentan con resultados buenos más que ideales. La multitud de técnicas quirúrgicas desarrolladas para resolver las alteraciones que se producen tras la parálisis de la cara, ha suscitado esperanzas y creencias que son, en algunos casos, irreales. El mito más común que se ha establecido, es la presunción de que una gran variedad de operaciones puede recuperar los movimientos involuntarios. Las tres operaciones básicas explicadas anteriormente (los injertos nerviosos y las transposiciones nerviosas y musculares) mejoran esencialmente los resultados, pero no restauran la capacidad normal de movimiento. Se han elaborado numerosas variaciones sobre esas técnicas fundamentales: los injertos nerviosos cruzados y los trasplantes musculares en donde intervienen técnicas microquirúrgicas vásculo-nerviosas. Sin embargo, ninguna de esas operaciones restaura completamente la expresión emocional natural. El movimiento que muchos de los pacientes pueden producir con una cara rehabilitada es sólo intencional. La contracción muscular facial es un acto en el que intervienen la conciencia y el estado de alerta. Sin embargo, muchos de estos pacientes pueden, con el tiempo, entrenamiento y adaptación, reproducir una sonrisa y otras expresiones humanas.

De todo lo visto hasta ahora podemos decir que comienza un apasionante futuro en el campo de la Cirugía Reparadora. La aplicación de factores de crecimiento nervioso en el lugar de la lesión nerviosa es ya un hecho en la experimentación animal con resul-

ARTICULOS DE REVISION

tados muy prometedores (53-56). El salto a la aplicación clínica es inminente. El trasplante alogénico es otra nueva posibilidad que actualmente se está desarrollando sobre todo a la luz de la posibilidad de efectuar trasplantes de miembros completos. Anticuerpos que bloqueen ciertos receptores o factores de crecimiento que induzcan excesiva producción de tejido colágeno (anti beta-FGF) (44) y por tanto de cicatriz en el lugar de lesión, es otro campo que requiere mayor observación. Sin embargo, qué duda cabe, que el futuro más esperanzador se encuentra en el campo de la terapia génica. Actualmente se puede disponer de adenovirus y otros virus que transportan el gen que sintetiza los factores de crecimiento nervioso BDNF y GDNF, factores cuya importancia es conocida en el mantenimiento de la supervivencia de neuronas lesionadas tras la axotomía y por tanto potencian la regeneración axonal (22).

Así, todavía quedan muchas cuestiones por resolver en el tratamiento reparador de la parálisis facial.

Indudablemente, la estrecha colaboración entre la investigación básica en el estudio del efecto de los factores de crecimiento nervioso sobre la especificidad de la regeneración del nervio periférico y la investigación clínica, fundamentalmente en el desarrollo de nuevas técnicas microquirúrgicas tanto a nivel vascular (29) como nervioso, así como la búsqueda de músculos con propiedades similares a la del músculo que se quiere suplantar, conducirán, sin duda alguna, al desarrollo del tratamiento multidisciplinar de la parálisis facial.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestra gratitud al Dr. Ralph T. Manktelow, a la Dra. Susanne E. Mackinnon y al Dr. Antonio Bazán por los comentarios, críticas y sugerencias en la elaboración de este artículo. Igualmente agradecemos al Dr. Silvano de las Heras las correcciones hechas al mismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Araki T, Mildbrant J. Ninjurin. A novel adhesion molecule, is induced by nerve injury and promotes axonal growth. *Neuron* 1996; 17: 353-361.
2. Badalamente MA, Hurst LC, Stracher A. Neuromuscular recovery after peripheral nerve repair: effects of an orally administered peptide in a primate model. *J Reconstr Microsurgery* 1995; 11: 429-437.
3. Bothwell M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Ann Rev Neurosci* 1995; 18: 223-253.
4. Braam MJ, Nicolai JP. Axonal regeneration rate through cross-face nerve grafts. *Microsurgery* 1993; 14: 589-591.
5. Breidahl AF, Morrison WA, Donato RR, Riccio M, Theille DR. A modified surgical technique for temporalis transfer. *Br J Plast Surg* 1996; 49: 46-51.
6. Brunet JI, Denizot F, Roux-Dosseto M. A new member of the

- immunoglobulin superfamily-CTLA 4. *Nature* 1987; 328: 267-270.
7. Brushart TM. Motor axons preferentially reinnervate motor pathways. *J Neurosci* 1993; 13: 2730-2738.
8. Büngner OV. Über die Degenerations und Regenerations Vorgänge am Nerven nach Verletzungen. *Beitr Pathol Anat* 1891; 10: 321-332.
9. Bunnell S, Boyes JH. Nerve grafts. *Am J Surg* 1939; 44: 64-73.
10. Caroni P, Grandes P. Nerve sprouting in innervated adult skeletal muscle induced by exposure to elevated levels of insulin-like growth factors. *J Cell Biol* 1990; 110: 1307-1317.
11. Chaundhr V, Cornblath DR. Wallerian degeneration in human nerves: serial electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1992; 15: 687-693.
12. Chen YS, Wang L, Bennett LT, Coker NJ. Facial nerve regeneration in

- the silicone chamber: the influence of nerve growth factor. *Exp Neurol* 1989; 103: 52-60.
13. Covault J, Sanes JR. Neural cell adhesion molecule (N-CAM) accumulates in denervated and paralyzed skeletal muscles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4544-4548.
14. Dagun AB, Hurst LC, Badalamente MA. Nerve injury: healing, repair and grafting. In: Dee, R., Hurst, L.C. (eds.): *Principles of Orthopedic Practice*. New York: McGraw-Hill, 1997; 1207-1214.
15. Da Silva CI, Lainetti RD, Pereira FC, Pires RS. Exogenous CNTF, but neither NT-4 nor GDNF, enhances peripheral nerve regeneration in adult animals. *Soc Neurosci Abstr* 1996; 22: 1963.
16. Dellon AL, Mackinnon SE. Reanimation following facial paralysis by adjacent muscle neurotization: experimental model in the primate. *Microsurgery* 1989; 10: 251-255.

ARTICULOS DE REVISION

17. Edelman G. Cell adhesion molecules. *Science* 1983; 219: 450-458.
18. Edelman G, Crossin KJ. Cell adhesion molecules: Implications for a molecular histology. *Ann Rev Biochem* 1991; 60: 155-164.
19. Elices MJ, Osborn J, Takada Y. VCAM-1 on activated endothelin interacts with the leucocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990; 60: 577-584.
20. Frey M, Happak W, Girsch W, Bittner RE, Gruber H. Histomorphometric studies in patients with facial palsy treated by functional muscle transplantation: new aspects for the surgical concept. *Ann Plast Surg* 1991; 26: 370-379.
21. Frey M, Koller R, Liegl C, Happak W, Gruber H. Role of a muscle target organ on the regeneration of motor nerve fibres in long nerve grafts: a synopsis of experimental and clinical data. *Microsurgery* 1996; 17: 80-88.
22. Gimenez-Ribota M, Revah F, Pradier L, Loquet I, Mallet J, Privat A. Prevention of motoneuron death by adenovirus-mediated neurotrophic factors. *J Neurosci Res* 1997; 48: 281-285.
23. Gonzalez AM, Buscaglia M, Bodenat C. Localization of binding site for laminin, heparan sulfate proteoglycan and fibronectin on basement membrane (type IV) collagen. *J Mol Biol* 1990; 189: 205-212.
24. Goodearl AD, Davis JB, Mistry K. Purification of multiple forms of glial growth factor. *J Biol Chem* 1993; 268: 18095-18102.
25. Guenard V, Dinarello CA, Weston PI, Aebischer P. Peripheral nerve regeneration is impeded by interleukin-1 receptor antagonist released from polymeric guidance channel. *J Neurosci Res* 1991; 29: 396-400.
26. Harii K. Refined microvascular free muscle transplantation for reanimation of paralyzed face. *Microsurgery* 1988; 9: 169-176.
27. Harii K, Asato H, Yoshimura K, Suyawara Y, Nakatsuka T, Ueda K. One-stage transfer of the latissimus dorsi muscle for reanimation of a paralyzed face: a new alternative. *Plast Reconstr Surg* 1988; 102: 941-951.
28. 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.
29. Hontanilla B, Paloma V, Bazán A, Santos X. Evaluación de la crioterapia extra-arterial en las anastomosis microquirúrgicas de la arteria femoral de la rata. *Rev Ibero-lat Cir Plast* 1998; 24: 319-342.
30. Jiang H, Guo ET, Zang MI, Lu V. One-stage microvascular free abductor hallucis muscle transplantation for reanimation of facial paralysis. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 78-85.
31. Johnson EM, Taniuchi M, DiStefano PS. Expression and possible function of nerve growth factor receptors on Schwann cells. *Trends Neurosci* 1988; 11: 299-304.
32. Lindsay RM. Neurotrophic growth factors and neurodegenerative diseases: therapeutic potential of the neuro-trophins and ciliary neurotrophic factor. *Neurobiol Aging* 1994; 15: 249-251.
33. Lindsay RM, Yancopoulos GD. GDNF in a bind with known orphan: Accessory implicated in new twist. *Neuron* 1996; 17: 571-574.
34. Lundborg G, Dahlin L, Danielson N, Zhao Q. Trophism, tropism, and specificity in nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 1994; 10: 345-353.
35. Mackinnon SE, Dellon AL. *Surgery of the peripheral nerve*. New York. Thieme Medical Publishers, 1988.
36. Mackinnon SE, Dellon AL. A surgical algorithm for the management of facial palsy. *Microsurgery* 1988; 9: 30-35.
37. Mackinnon SE, Dellon AL, Hunter DA. Histological assessment of the effects of the distal nerve in determining regeneration across a nerve graft. *Microsurgery* 1988; 9: 46-51.
38. Manktelow RT. Free muscle transplantation for facial paralysis. *Clin Plast Surg* 1984; 11: 215-231.
39. Manktelow RT, Zuker R. Muscle transplantation by fascicular territory. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 751-757.
40. Manktelow RT. *Microvascular reconstruction*. Ed. Springer-Verlag. 1986.
41. Marchioni MA, Goodearl AD, Chen MS. Glial growth factors are alternatively spliced erbB2 ligands expressed in the nervous system. *Nature* 1993; 362: 312-318.
42. Meyer M, Matsuoka I, Wetmore C. Enhanced synthesis of brain-derived neurotrophic factor in the lesioned peripheral nerve: Different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF mRNA. *J Cell Biol* 1992; 119: 45-54.
43. Minghetti L, Goodearl AD, Mistry K, Stroobant P. Glial growth factors 1-III are specific mitogens for glial cells. *J Neurosci Res* 1996; 43: 684-693.
44. Nath RK, Kwon B, Mackinnon SE, Jensen JN, Reznik S, Boutros S. Antibody to transforming growth factor beta reduces collagen production in injured peripheral nerve. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 1100-1106.
45. Nemoto K, Williams HB, Lough J, Chiu RC. The effects of electrical

stimulation on denervated muscle using implantable electrodes. *J Reconstr Microsurg* 1988; 4: 251-257.

46. O'Brien BM, Pederson WC, Khazanchi RK, Morrison WA, MacLeod AM, Kumar V. Results of management of facial palsy with microvascular free-muscle transfer. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86: 12-22.

47. Omer GO, Spinner M, Van Beek AL. Management of Peripheral Nerve Problems. In W.B. Saunders Comp. (2^o ed), 1998.

48. Paletz JJ, Manktelow RT, Chaban R. The shape of a normal smile: implications for facial paralysis reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 784-789.

49. Ranscht B, Dour-Zimmerman MT. T-cadherin cell adhesion molecule in the nervous system lacks the conserved cytoplasmic region. *Neuron* 1991; 7: 391-402.

50. Reichardt LF, Tomaselli KJ. Extracellular matrix molecules and their receptors: Functions in neuronal development. *Ann Rev Neurosci* 1991; 19: 531-570.

51. Rothlein R, Dustin ML, Marlin SD, Springer TA. A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1. *J Immunol* 1986; 137: 1270-1274.

52. Rudnicki SA. Factors influencing a patient's decision regarding riluzole: an early experience. *J Neurol Sci* 1997; 152: 80-81.

53. Santos FX, Rodrigo J, Hontanilla B, Bilbao G. Experimental model for evaluation of the effect of multiple doses of neurotrophic growth factor on the motor component of the rat sciatic nerve. *J Reconstr. Microsurgery* 1999; 15 : 207-215.

54. Santos FX, Rodrigo J, Hontanilla B, Bilbao G. Evaluation of the

peripheral nerve regeneration by using nerve growth factor locally administered with a novel system. *J Neurosci Methods* 1998; 85: 119-127.

55. Santos FX, Rodrigo J, Hontanilla B, Bilbao G. Local administration of neurotrophic growth factor in subcutaneous silicon chambers enhances the regeneration of the sensory component of the rat sciatic nerve. *Microsurgery* 1999; 19: 275-280.

56. Santos FX, Hontanilla B. Neurotrophic growth factor (NGF) locally administered in subcutaneous silicon chambers enhances the regeneration of peripheral nerves. *Ann. Plast. Surg.* (In Press).

57. Sendtner M, Holtman B, Kolbeck R. Brain-derived neurotrophic factor prevents the death of motoneurons in newborn rats after nerve section. *Nature* 1992; 360: 757-759.

58. Smith GM, Rabinovsky ED, McManaman JJ, Shine HD. Temporal and spatial expression of ciliary neurotrophic factor after peripheral nerve injury. *Exp Neurol* 1993; 121: 239-247.

59. Stewart IJ, Bradke F, Taberno A. Regulation of rat Schwann cell Po expression and DNA synthesis by insulin-like growth factors in vitro. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 553-564.

60. Stoll G, Griffin JW, Li CY, Trapp BD. Wallerian degeneration in the peripheral nervous system: Participation of both Schwann cells and macrophages in myelin degeneration. *J. Neurocytol* 1989; 18: 671-683.

61. Suzuki S, Sano K, Tanihara H. Diversity of the cadherin family: Evidence for eight new cadherins in nervous tissue. *Cell Regulation* 1991; 2: 261-270.

62. Svenningsen AF, Kanje M. Insulin and the insulin like growth factors I and II are mitogenic to

cultured rat sciatic nerve segments and stimulate (3H)-thymidine incorporation through their respective receptors. *Glia* 1996; 18: 68-72.

63. Tang FI, Tien LT, Zhou FC, Hoffer BJ, Wang Y. Intranigral ventral mesencephalic grafts and nigrostriatal injections of glial cell line-derived neurotrophic factor restore dopamine release in the striatum of 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Exp Brain Res* 1998; 119: 287-296.

64. Terzis JK, Noah ME. Analysis of 100 cases of free-muscle transplantation for facial paralysis. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 1905-1921.

65. Thanos PK, Terzis JK. Expression of nitric oxide synthase (NOS) following facial nerve transection in a rat model of facial paralysis. *Am Soc Per Nerve Abst* 1995; 21: 46.

66. Torres I, Barrios V, Berciano J. The peripheral insulin-like growth factor system in amyotrophic lateral sclerosis and in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 772-776.

67. Trapp BD, Hauer P, Lemke G. Axonal regulation of myelin protein mRNA levels in actively myelinating Schwann cells. *J Neurosci* 1998; 8: 3515-3526.

68. Uchiyama N, Hasegawa T. Immunoelectron microscopic localization of E-cadherin in dorsal root ganglia, dorsal root and dorsal horn of postnatal mice. *J Neurocytol* 1994; 23: 460-468.

69. Unsicker K. GDNF, a cytokine at the interface of TGF-betas and neurotrophins. *Cell Tissue Res* 1996; 286: 175-178.

70. Utley DS, Lewin SL, Cheng ET. Brain-derived neurotrophic factor and collagen tubulization enhance functional recovery after peripheral nerve transection and repair. *Arch Oto-laryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 407-413.

ARTICULOS DE REVISION

71. Wang GY, Hirai K, Shimada H. The role of laminin, a component of Schwann cell basal lamina in rat sciatic nerve regeneration within antiserum-treated nerve grafts. *Brain Res* 1992; 570: 116-125.

72. Wei W, Zuoliang Q, Xiaoxi L, Jiasheng D, Chuan Y, Hussain K, Hongtai H, Gontur S, Li Z, Hua M,

Tisheng C. Free split and segmental latissimus dorsi muscle transfer in one stage for facial reanimation. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 473-480.

73. Yu WH. Nitric oxide synthase in motor neurons after axotomy. *J Histochem Cytochem* 1994; 42: 451-457.

74. Yu WH. Expression of nitric

oxide synthase (NOS) following hypoglossal nerve avulsion. *Soc Neurosci Abst* 1996; 22: 1724.

75. Zelena J. Nerves and mechanoreceptors. In: *The Role of Innervation in the Development and Maintenance of Mammalian Mechanoreceptors*. London: Chapman and Hall, 1994.

RECENSION DE LIBROS

La verdad sobre los tranquilizantes

Por R. Montoya Sáenz. EUNSA, 1999, 135 pp.

El autor se manifiesta un decidido partidario de las benzodiazepinas por sus beneficiosos efectos no sólo como inductoras del sueño sino también en psicopatología (ansiedad, depresión, etc.)

Su experiencia en la utilización de estos fármacos la expone, basado en casos que él ha tratado en su consulta psiquiátrica y lo hace con claridad no exenta de humor.