

Rev. Esp. de Cir. Ost., 20, 59-67 (1985)

CÁTEDRA DE PATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Prof. Dr.: A. LÓPEZ ALONSO

Factores que intervienen en la regeneración nerviosa después de la reparación lesional

PROF. DR. A. LÓPEZ ALONSO

En las lesiones traumáticas de los nervios periféricos, la regeneración de los mismos, va a depender de una serie de factores que básicamente están no sólo en relación con la edad del paciente y del tiempo transcurrido desde la lesión hasta que se instaura el tratamiento, sino también de una serie de factores locales (anomalías de inervación, nivel lesional, tipo de lesión, pérdida de sustancia y factor vascular) y de técnica de reparación efectuada, tensión a nivel de los cabos y de la formación de conexiones inapropiadas.

En base a estos datos, vamos a estudiar por separado, cada uno de los factores referidos:

1. Edad del paciente

Los trabajos de OMER y SPINNER (1980) (27), referidos a pacientes con lesiones de los nervios periféricos ocurridos durante la

guerra del Vietnam y sometidos a sutura nerviosa, pudieron poner de manifiesto, que los resultados de la citada sutura, fueron mejores en edades por debajo de los 20 años.

KANKAANPAA y BAKALIM (1976) (15) y TERZIS y STRAUCH (1978) (40), encontraron recuperaciones sensitivas más eficaces en pacientes menores de 20 años.

Parece evidente que la regeneración del tronco nervioso después de la neurrafia, marcha paralela a la edad del paciente pero en relación no directamente proporcional: «a más edad, menos regeneración».

2. Tiempo transcurrido desde el momento de la lesión hasta que se instaura el tratamiento

Son clásicos los trabajos de BOWDEN y GUTMANN (1944) (3); SUNDERLAND (1952) (39) y SCARFF (1958) (35), que han soste-

nido que la recuperación funcional (motora y sensitiva) guarda una estrecha relación, entre el tiempo transcurrido desde la lesión hasta la práctica de la técnica reparativa.

Los citados autores, relacionaban tal hecho, con el tiempo de denervación del grupo o grupos musculares afectados, considerando que por cada 6 días transcurridos desde que ocurre la lesión, hasta que se hace la reparación se pierde aproximadamente un 1 por 100 del potencial de recuperación posible, pudiendo obtenerse una reinervación satisfactoria tras una fase de denervación hasta 12 meses.

En general aceptan los autores, que todo músculo denervado por encima de los 3 años es irrecuperable.

DUCKER y cols. (1969) (9), revelan que los acontecimientos metabólicos intracelulares consecutivos a las lesiones de nervios, siguen una cronología constante, pues hallaron que entre las 3 y 6 semanas, los cambios degenerativos y reparativos dentro del cuerpo de la neurona y en los troncos proximal y distal del nervio se hallan bien establecidos.

HASTINGS y PEACOCK (1973) (11), miden la acumulación de colágeno por análisis de hidroxiprolina, durante la reparación primaria y la diferida del nervio ciático, en el animal de experimentación y encuentran que el colágeno estaba significativamente aumentado, después de la reparación diferida y señalaban, además, que en el grupo de animales que tenían una dieta pobre de vitamina C, existía una significativa disminución del colágeno acumulado en los nervios reparados.

VAN BEEK (1975) (43), haciendo mediciones isométricas de la fuerza muscular de los flexores del pie en la rata, encuentran superioridad estadística en aquellos animales sometidos a neurraxia primaria.

KANKAAPAA y BAKALIN (1976) (15),

estimando la función sensitiva después de practicar 137 neurraxias, sugieren que si se opera antes de los 3 meses del traumatismo los resultados suelen ser mejores después de la reparación diferida que de la secundaria.

WRIGHT y SIMONS (1982) (46) hacen sutura primaria en las heridas limpias incisas —en los primeros 5 a 7 días—; pero si existe gran atrición, prefieren demorar la intervención reparadora entre 3-6 semanas. Aunque se acepte en general, que la recuperación motora se ve más influida por la neurraxia que la sensitiva, en realidad, se desconoce el «límite crítico de tiempo» en el que este factor sensibilidad es irrecuperable.

También parece ser aceptado que la sutura precoz reduce la presentación de parestesias precoces.

3. Anomalías de inervación

La incidencia de anomalías de inervación, también parece ser que influye en los resultados después de la regeneración y en este sentido debemos recordar que en el magnífico trabajo de FORREST (1967), haciendo un estudio combinado electromiográfico y de estimulación nerviosa percutánea para la búsqueda de la inervación motora de los músculos de la eminencia tenar e hipotenar, observó que la inervación de los músculos de la eminencia tenar es mixta en una tercera parte de los casos.

SAKELLARIDES (1962) (34), sobre un estudio de 172 nervios periféricos lesionados de la extremidad superior detectó 4 anomalías en 85 pacientes con lesiones del nervio mediano.

En la serie de MILLESI (1976) (24), la incidencia de inervación cruzada entre el nervio mediano y el nervio cubital, fue de un 26'3 por 100.

Termina concluyendo MILLESI, que es lógico suponer que estas anomalías interfieren la regeneración nerviosa.

4. Nivel lesional

Se acepta, en líneas generales, que cuanto más distal es la lesión nerviosa, mejor es el pronóstico funcional. Independientemente, que una lesión en un tronco nervioso, pone en marcha alteraciones retrógradas que serán más intensas a nivel neuronal, cuanto más próxima sea la lesión, en el momento actual una de las líneas de investigación más interesantes es la demostración experimental fehaciente de «conexiones inapropiadas» entre las neuronas del asta anterior de la médula espinal y grupos musculares concretos, después de la reparación nerviosa.

En este sentido, BRUSHART y MESULAM (1980) (5), han demostrado la localización de motoneuronas peroneales y tibiales en ratas, antes y después de la reparación del nervio ciático, encontrando, entre otros datos, que en la reinervación de músculos peroneales participaban motoneuronas tibiales que, previamente a la sutura, servían a sus antagonistas.

Estas «conexiones inapropiadas» deberán identificarse con los clásicos «errores de enfilamiento».

En este sentido, hay que aceptar que el grado de desorientación axónica —de los axones que vuelven a crecer— y la pérdida de axones durante la regeneración, es mayor para los músculos más distales.

En esta misma línea, parece ser que ocurre en la esfera sensitiva, aunque aquí los resultados son más controvertidos y en realidad, este factor sensitivo, puede depender tanto del tiempo transcurrido desde la lesión hasta el momento de la reparación, como del parámetro que estemos comentando en estos momentos (factor «nivel lesional»). Pero es conveniente que amplíemos este concepto.

RIDLEY (1970) (33), en un estudio de biopsias de injertos cutáneos de antebrazo a dedos, estudia la morfología de las fibras

nerviosas sensitivas y de los corpúsculos humanos y no encuentra evidencia de «nueva» regeneración de los citados corpúsculos.

ORGEL y cols. (1972) (28) encuentra los mismos hallazgos que RIDLEY en conejos y DELLON (1976) (8) en monos.

JABALEY (1976) (14) no ha encontrado correlación entre niveles de función sensitiva, después de la reparación nerviosa y de la presencia de corpúsculos de Meissner reinervados, en los dedos de sus pacientes. Admite el autor, que esta discrepancia, puede relacionarse con distorsiones del patrón de respuesta de la corteza sensitiva, como así demostró en monos PAUL y cols. (1972) (31).

ORGEL y cols. (1972, 1982) (29), han estudiado la reinervación de injertos libres de piel en el conejo para definir los problemas relacionados con la innervación cutánea después de la injuria nerviosa. Utilizando métodos morfológicos cuantitativos, encuentran que el número total de fibras mielínicas por nervio en los injertos, está disminuido, y que las fibras amielínicas están incrementadas, tanto en términos relativos como absolutos. Esto parece sugerir, señalan los autores, que el equilibrio crítico entre fibras mielínicas y amielínicas en los nervios del injerto parece romperse después de la injuria nerviosa.

TERZIS (1976) (40) utilizando el mismo modelo de ORGEL, describe la presencia de mecanorreceptores individuales en el injerto. El mismo autor confirma los hallazgos morfológicos y encuentra además que la población de fibras permanece distorsionada durante al menos 15 meses después de colocado el injerto cutáneo.

Es de presumir, por lo tanto, que la regeneración en el tronco nervioso lesionado y separado, será tanto mejor cuanto más distal sea la lesión, y que este parámetro deberá relacionarse no sólo por la repercusión retrógrada sobre el propio cuerpo neu-

ronal, sino y fundamentalmente porque las posibilidades de «conexiones inapropiadas» por la desorientación de los axones serán mayores, pues mayor es el camino a recorrer y además porque la reinervación de los dispositivos periféricos sensitivos, a la luz de los trabajos expuestos, es cuestionable.

5. Tipo de lesión

La lógica y la experiencia clínica confirman el dato de la mejor evolución de las heridas incisivas, limpias, que las contaminadas y con gran atrición.

6. Pérdida de sustancia

NICHOLSON y SEDDON (1957) (26) sobre un total de 60 medianos y 71 cubitales, encuentran una buena recuperación cuando la solución de continuidad era menor de 2'5 cms (porcentaje de recuperación del 70 por 100); pero si la solución de continuidad estaba entre 2'6-5 cms, los porcentajes de recuperación eran del 50 por 100.

En la monografía, *The Nerve Injury* del British Research, se cita que un «gap» superior a los 5 cms, es muy perjudicial para la recuperación motora.

Las cifras aportadas por MILLESI en 1976 (24), en torno a este dato, utilizando injertos interfasciculares, aún en soluciones de continuidad superiores a 5 cms, son mucho más prometedoras, señalando niveles de recuperación altos (M3 o M4). Pero esta circunstancia debe ser posteriormente ampliada.

7. Factor vascular

KLINE y cols. (1972) (16) han estudiado en monos, el efecto de la movilización-circulación sanguínea en el tronco nervioso

y su relación con la regeneración en nervios lesionados y separados, no encontrando diferencias morfológicas ni funcionales entre nervios inmovilizados y nervios movilizados.

WRIGHT y SIMMONS (1982) (46) señalan que el nervio parece sufrir poco aunque se le movilice desde la axila hasta la muñeca, si no se sacrifican sus ramas. De todas formas, es lógico asumir, que la presencia de segmentos isquémicos o en su situación de vascularización crítica postraumática, o por falta de manejo minucioso de los cabos nerviosos en el momento de la reparación, influya de una manera negativa en la recuperación funcional.

En este sentido, es preciso que citemos la tesis doctoral de VILLAS TOMÉ (1980) (45), en lo que respecta a las alteraciones inherentes a la manipulación quirúrgica, que si bien como dice el autor, no se valoró el despegamiento del nervio de un modo aislado, pero sí lo estudió en nervios liberados y con resección del epineuro. Afirma el autor, que aunque este gasto podría llevar consigo un déficit vascular segmentario, si éste tuvo lugar, debió compensarse rápidamente puesto que en base a los estudios por diafenización, desde la semana de evolución postoperatoria no se encontraron datos cualitativos y cuantitativos que sugiriesen esta alteración.

SMITH (1966) (37) y LUNDBORG (1970), también mantienen controversia en este sentido.

8. Técnica de reparación

Gran cantidad de bibliografía, se viene vertiendo en el momento actual en relación con las ventajas e inconvenientes de los tres tipos —haciendo abstracción de variantes—, de reparación nerviosa.

Un primer grupo de autores, establecen estudios comparativos entre la sutura epi-

neural, y la perineural o también llamada fascicular o funicular.

GRABB y cols. (1970) (10), en estudios comparativos en monos, con series en las que se practicó lesión y reparación epineural de troncos nerviosos y otras en las que se efectuó lesión y reparación fascicular, encuentra ventajas de recuperación funcional en pro de la perineural.

YAMAMOTO y cols. (1974) (47), hace un análisis comparativo del proceso de regeneración nerviosa, después de la sutura funicular y epineural en las reparaciones de los nervios periféricos, encontrando ventajas en parámetros funcionales cuando la técnica reparativa utilizada fue la perineural.

En la misma línea, están los estudios de BORA (1976) de análisis químico y regeneración mielínica.

BRUSHAR y MESULAM (1980) (5), encuentran diferencias en cuanto a este parámetro en función de la técnica reparativa utilizada, afirmando que la desorientación axónica era mayor con la sutura epineural que con la fascicular, sugiriendo que el método de reparación, puede ser, en efecto, importante.

Las voces que se alzan en afirmar que no existen diferencias entre la reparación fascicular y la reparación convencional epineural, han sido muchas en la última década.

BORA y cols. (1976) (2), en análisis químico y de regeneración mielínica, así como previamente habían asumido GRABB (1970) (10) y YAMAMOTO (1974) (47), indican que si la reparación es llevada bajo operación microscópica, no se encuentran diferencias entre la reparación fascicular y la convencional epineural.

CABAUD y cols. (1976) (6) apoyan su defensa de la sutura epineural con investigaciones comparativas, en cuanto a volumen muscular, conteo de fibras nerviosas y estudios sensitivo-motores.

Los trabajos de ORGEL y TERZIS y los de LEVINTHAL (18) publicados en el mismo

año (1977), en estudios morfoestructurales y electrofisiológicos, tampoco encuentran diferencias entre los dos tipos de sutura referidos.

En la misma línea, está el trabajo de KLINE (1980) (16), al comparar reparaciones perineurales y fasciculares en monos.

Por fin, BRAUN (4) en 1982, afirma que él prefiere la sutura epineural, no sólo porque sea más fácil y pueda hacerse rápidamente, sino porque piensa que interfiere menos la fisiología regenerativa del nervio, sobre todo en función de que no perturba el sistema circulatorio intraneural (o lo perturba menos que la fascicular), y por lo tanto la nutrición; y también porque estimula, en la sutura el epineuro, pero no el perineuro y quizás la respuesta inflamatoria y la proliferación de tejido conectivo reparador sea menor. Termina sosteniendo BRAUN, que la desorientación axónica —en la línea de lo señalado por BRUSHART y MESULAM (5)— es posible que sea mayor en la sutura epineural.

No obstante, y a la luz de lo expuesto, la activa investigación de estos campos continúa y tanto la ciencia básica experimental, como en las áreas de investigación química, pondrán más acentos en estos planteamientos contradictorios.

9. Neurorrafia e injerto nervioso (sutura o no sutura a tensión)

MILLES (24), en experimentos con animales, hallaron una relación directa, entre la proliferación de tejido conectivo y la formación de tejido cicatrizal entre los cabos de los nervios y la tensión en la línea de sutura.

También observó que si la solución de continuidad en el nervio es mayor del 4 por 100 de toda la longitud libre del mismo, la tensión necesaria para cerrar el defecto, aumenta mucho en comparación con soluciones de continuidad más cortas.

También pudo MILLESI evidenciar, que los axones en vías de regeneración encontraban menos dificultades para atravesar dos líneas de sutura en los injertos nerviosos de 5 mms. que una línea sola en una neurorrafía que ha quedado a tensión excesiva.

De la misma forma, asiente que si bien es cierto que el conectivo del nervio responde al insulto generando tejido cicatrizal, la proliferación es mayor en el epineuro, que en el perineuro y endoneuro.

Los resultados clínicos obtenidos por MILLESI, con la técnica interfascicular de autoinjertos libres en lesiones de nervios digitales, mediano, cubital y radial, así como en nervios de extremidades inferiores, para cerrar las soluciones de continuidad sin tensión indebida, fueron buenos.

HENSAMEN, SAMII y SCHMIDSEDER (1974) (12) han comparado anastomosis con injertos libres autólogos, en el nervio alveolar inferior del conejo encontrando una gran población axonal, tanto después de la resección de 5 mms de nervio y colocación de un injerto de 10 mms, como después de la simple laceración y sutura directa.

TERZIS (1975) (41) ha estudiado el problema de la tensión de la línea de sutura en ratas, encontrándose diferencias claras regenerativas entre suturas a tensión y sin tensión.

ORGEL (1982) (29) no ha encontrado diferencias morfológicas ni funcionales, después de la simple laceración y sutura directa por un lado, y la interposición de injertos nerviosos, en nervios del conejo.

VASCONET (1976) (44) compara la reparación fascicular con el injerto nervioso después de reseca 5-10 mms de nervio mediano y cubital en monos, encontrando una recuperación funcional motora en todos los animales.

Los resultados obtenidos por SAKELLARIDES (34), de 13 nervios radiales separados por sutura epineural, fueron comparados

por MILLESI con 13 injertos interfasciculares del nervio radial de su serie.

La recuperación motora fue de un nivel de M₃, o mejor en 7, en la serie de SAKELLARIDES y de un nivel de M₄ en 12 de la serie de MILLESI. Termina diciendo MILLESI que a la luz de estos resultados, el injerto interfascicular, es al menos tan bueno como los de la reparación nerviosa epineural bajo condiciones ideales.

De la misma forma, en fin, que autores como BUCKGRAMCKO (1971), BEDESCHI (1971), SAMII (1972), SEDDON (1972), FURLAN (1973) y SALVI (1973), obtienen resultados excelentes utilizando injertos interfasciculares; otros autores como NICHOLSON (1957) (26), SMITH (1966) (37), NULSEN (1966), ISELIN (1967) y NOMURA (1968), piensan que al menos desde un punto de vista teórico, los injertos nerviosos deben dar resultados inferiores a la sutura epineural ya que los axones en regeneración deben cruzar dos líneas de sutura.

Pero como dice ORGELL (1982) (29), el problema de la línea de sutura nerviosa —ante opiniones tan contradictorias— no ha sido claramente definido, ni resuelto.

Traumatismos nerviosos y prótesis

HURWITZ (1974) (13) han estudiado comparativamente la reparación convencional epineural con la reparación del nervio utilizando un tejido adhesivo (N-Butylcyanoacrylate). Los cianocrilatos fueron introducidos dentro de la cirugía experimental y clínica como un tejido adhesivo y como agente hemostático.

Inicialmente se utilizó el methyl-2-cyanoacrylate que causaba una intensa respuesta inflamatoria y necrosis tisular y era eliminado del cuerpo a los 3 meses.

La utilización del N-Butylcyanoacrylate, ha demostrado una marcada respuesta inflamatoria pero una recuperación motora

buena a las 8 semanas después de la reparación.

HURWITZ, no encuentra diferencias en la utilización de material adhesivo como elemento reparador de lesiones nerviosas y la sutura epineural convencional.

MAN y LOIZEAUX (1971) (21) han utilizado a nivel del nervio lesionado, tubos de Millipore que actúan como conductores y previenen la formación interna de cicatrices.

Parece que son capaces de crear «crecimiento fisiológico» y disminuir cualitativamente la formación de cicatrices.

KUHN y HALL (1974) (17) han utilizado una prótesis —tubos de acero de paredes delgadas y poros limpios y una técnica de vacío— para aplicar la citada prótesis a las terminaciones nerviosas, después de la injuria.

Los resultados después de la simple lace-

ración y reparación con este sistema en el nervio ciático de la rata parece ser prometedora, pero los autores no presentan controles ni datos cuantitativos.

10. Recuperación del transporte axonal

El acúmulo de macromoléculas acumuladas en el cabo proximal como consecuencia de la interrupción del flujo axonal ortograde (LÓPEZ ALONSO y MUNUERA MARTÍNEZ, 1981; MUNUERA MARTÍNEZ, 1972; LÓPEZ ALONSO, 1983) (20) (19) (25), y otros posibles trastornos en este flujo axoplásmico, una vez reparado el nervio, tienden a normalizarse, y del tiempo transcurrido en esta normalización, dependerá la mayor o menor rapidez de la reparación de la zona lesional.

BIBLIOGRAFIA

1. BORA, W. F. (1967): «Peripheral nerve repair in cats: The fascicular stick». *J. Bone Jt. Surg.* 49 A; 659.
2. BORA, F. M.; PLEASURE, D. E. y DIDIZIAN, N. A. (1976): «A study of nerve regeneration and neurona formation after nerve suture by various techniques». *J. Hand Surg.* 1, 138.
3. BOWDEN, R. E. M. y GUTMANN, E. (1944): «Denervation and re-innervation of human voluntary muscle». *Brain*, 67, 273.
4. BRAUN, R. M. (1982): «Epineural nerve suture». *Clin. Orthop.*, 163, 50.
5. BRUSHART, T. M. y MESULAM, M. M. (1980): «Alteration in connections between muscle and anterior horn motoneurons after peripheral nerve repair». *Science*, 208, 603.
6. CABAUD, H. E.; RODKEY, W. G.; Mc CARROLL, H. R.; MUTZ, S. B. y NEIBAUER, J. D. (1976): «Epineurial and perineurial fascicular nerve repairs: A critical comparison». *J. Hand Surg.*, 1, 131.
7. DANIEL, K. y TERZIS, J. K. (1977): «Reconstructive microsurgery». *Boston, Little, Brown and Co.* p. 404.
8. DELLON, A. L. (1976): «Reinnervation of denervated Meissner corpuscles: A sequential histological study in the monkey following fascicular nerve repair». *J. Hand Surg.*, 1, 98.
9. DUCKER, T. B.; KEMPE, L. G. y HAYES, G. J. (1969): «The metabolic back-ground for peripheral nerve surgery». *J. Neurosurg.* 30, 27.
10. GRABB, W. C.; BEMENT, S. L.; KOEPKE, G. H. y GRENN, R. A. (1970): «Comparison of methods of peripheral nerve suturing in monkeys». *Plast. Reconstr. Surg.* 46, 31.
11. HASTINGS, J. C. y PEACOCK, E. E. (1973): «Effect of injury, repair, and ascorbic acid deficiency on collagen accumulation in peripheral nerves». *Surg. Forum.* 24, 516.
12. HAUSAMEN, J. E.; SAMII, M. y SCHMIDSEDER, R. (1974): «Restoring sensation to the cut inferior alveolar nerve by direct anastomosis or by free autologous nerve grafting». *Plast. Reconstr. Surg.* 54, 83.
13. HURWITZ, P. J.; MAGORA, A. P.; GONEN, B.; APPELBOIM, J. y BEN-HUR, N. (1974): «Microsurgical techniques and the use of tissue adhesive in the repair of peripheral nerves». *J. Surg. Res.*, 17, 245.
14. JABALEY, M. E.; BURNS, J. E.; ORCUTT, B. S. y BRYANT, W. M. (1976): «Comparison of

- histologic and functional reconery after peripheral nerve repair». *J. Hand Surg.* 1, 119.
15. KANKAANPAA, U. y BAKALIM, G. (1976): «Peripheral nerve injuries of the upper extremity: sensory return of 137 neurrhaphies». *Acta Orthop. Scand.* 47, 41.
 16. KLINE, D. G.; HACKETT, E. R.; DAVIS, G. D. y MYERS, M. B. (1972): «Effect of mobilization on the blood supply and regeneration of injured nerves». *J. Surg. Res.* 12, 254.
 17. KUHN, W. E. y HALL, J. L. (1974): «A nerve implant prosthesis for facilitating peripheral nerve regeneration. Par I: development of the prosthetic denice and system of repair». *Biomaterials*. Washington, National Bureau of Standards, pág. 91.
 18. LEVINTHAL, R.; BROWN, W. J. y RAND, R. W. (1977): «Comparison of fascicular, interfascicular and epineural suture techniques in the repair of simple nerve lacerations».
 19. LÓPEZ ALONSO, A.; AZNAR, A.; BENTURA, M. L.; RICOY CAMPO, J. R.; CHUECA, M. A. y MUNUERA MARTÍNEZ, L. (1981): «Neuropatía por compresión experimental». *Rev. Esp. de Cir. Ost.* 16, 319.
 20. LÓPEZ ALONSO, A. (1983): «Factores vasculares, mielínicos y de flujo axonal en las neuropatías por compresión». *Rev. Esp. de Cir. Ost.* 18, 307.
 21. MAW, R. B. y LOIZEAUX, A. D. (1971): «Functional regeneration of facial nerves in dogs when filter tubes are used». *J. Oral Surg.* 29, 848.
 22. MILLESI, H.; MEISSL, G. y BERGER, A. (1972): «The interfascicular nerve-grafting of the median and ulnar nerves». *J. Bone Jt. Surg.* 54 A, 727.
 23. MILLESI, H. (1977): «Interfascicular grafts for repair of peripheral nerves of the upper extremity». *Orthop. Clin. North Am.* 8, 387.
 24. MILLESI, H.; MEISSL, G.; BERGER, A. (1976): «Further experience with interfascicular grafting of the median, ulnar and radial nerves». *J. Bone Joint Surg.* 58-A, 209.
 25. MUNUERA MARTÍNEZ, L. (1972): «Alteraciones isquémicas. En Cirugía de los Nervios Periféricos». *Rev. Ortop. Traum.* 16 (1B), 585.
 26. NICHOLSON, O. R. y SEDDON, H. J. (1957): «Nerve repair in civil practice: results of treatment of median and ulnar nerve lesions». *Br. Med. J.* 2, 1065.
 27. OMER, G. E. y SPINNER, M. (1980): «The management of peripheral nerve problems». Philadelphia, W.B. Saunders Co., p. 431.
 28. ORGEL, M.; AGUAYO, A. y WILLIAMS, H. B. (1972): «Sensory nerve regeneration: An experimental study of skin grafts in the rabbit». *J. Anat.*, 111, 121.
 29. ORGEL, M. (1982): «Experimental studies with clinical application to peripheral nerve injury». *Clin. Orthop.* 163, 98.
 30. PALAZZI, S. y PALAZZI, C. (1972): «Recuerdo anatómico y funcional. En Cirugía de los Nervios Periféricos». *Rev. Ortop. Traum.*
 31. PAUL, R. L.; MERZENICH, M. y GOODMAN, H. (1972): «Representation of slowly and rapidly adapting cutaneous mechanoreceptors of the hand in Brodmann's Areas 3 and 1 of Macaca muletaa». *Brain Res.* 36, 229.
 32. RAMÓN Y CAJAL, S. (1917): «Degeneración y regeneración experimental de los nervios periféricos». *Trab. Lab. Invest. Biol.* Vol. XV, 301.
 33. RIDLEY, A. (1970): «A biopsy study of the innervation of forearm skin grafted to the finger tip». *Brain*, 93, 547.
 34. SAKELLARIDES, H. (1962): «A follow-up study of 172 peripheral nerve injuries in the upper extremity in civilians». *J. Bone Jt. Surg.* 44-A, 140.
 35. SCARFF, E. (1958): «Peripheral nerve injuries: principles of treatment». *Med. Clin. North Am.* 42, 611.
 36. SEDDON, H. J. (1975): «Surgical disorders of the peripheral nerves». London, Churchill Livingstone, 303.
 37. SMITH, J. W. (1966): «Factors influencing nerve repair: I Blood supply of peripheral nerves». *Arch. Surg.* 93, 335 (a).
 38. SMITH, J. W. (1966): «Factors influencing nerve repair: II: Collateral circulation of peripheral nerves». *Arch. Surg.* 93, 433.
 39. SUNDERLAND, S. y BRADLEY, K. C. (1952): «The perineurium of peripheral nerves». *Anat. Res.*, 11, 125.
 40. TERZIS, J. K. (1976): «Functional aspects of reinnervation of free skin grafts». *Plast. Reconstr. Surg.* 58, 142.
 41. TERZIS, J. K. y STRAUCH, B. (1978): «Microsurgery of the peripheral nerves». *Clin. Orthop.* 133.
 42. URBANIAK, J. R. (1979): «Digit and hand replantation». *Neurosurgery*, 4, 551.

43. VAN BEEK, A.; GLOUER, J. L. y ZOOK, E. (1975): «Primary versus delayed-primary neurohaphy in rat sciatic nerve». *J. Surg. Res.* 18, 335.
44. VASCONET, L. O.; MATHES, S. L. y GRAU, G. (1976): «Direct fascicular repair and inter-fascicular nerve grafting of median and ulnar nerves in the Rhesus monkey». *Plast. Reconstr. Surg.* 58, 482.
45. VILLAS TOMÉ, C. (1980): «Estudio experimental de la vascularización del nervio periférico». Tesis Doctoral. Universidad de Navarra.
46. WRIGHT, P. E. y SIMMONS, J. C. H. (1981): «Lesiones de los Nervios Periféricos». En *Cirugía Ortopédica: CAMPBELL*. Ed. Panamericana. Pág. 1.627.
47. YAMAMOTO, K. (1974): «A comparative analysis of the process of nerve regeneration following funicular and epineurial suture for peripheral nerve repair». *Arch. Jap. Chir.*, 43, 276.