



Efecto del factor neurotrófico derivado del cerebro en la regeneración del nervio facial posneurorrafia

Effect of brain derived neurotrophic factor on the regeneration of facial nerve.

Lisette Cristerna Sánchez,¹ Cosette Daniela Brulé Aldana,¹ J Raúl Olmos Zúñiga,² Mariana Silva Martínez,² Pablo Gomes-da Silva de Rosenzweig,² Miguel Gaxiola Gaxiola,³ Laura Patricia Romero Romero⁴

¹ Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

² Unidad de Trasplante Pulmonar Experimental.

³ Laboratorio de Morfología.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

⁴ Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM.

Correspondencia

Cosette Daniela Brulé Aldana
cosette.brule@hotmail.com

Recibido: 6 de junio 2024

Aceptado: 14 de agosto 2024

Este artículo debe citarse como: Cristerna-Sánchez L, Brulé-Aldana CD, Olmos-Zúñiga JR, Silva-Martínez M, Gomes-da Silva de Rosenzweig P, Gaxiola-Gaxiola M, Romero-Romero LP. Efecto del factor neurotrófico derivado del cerebro en la regeneración del nervio facial posneurorrafia. *An Orl Mex* 2024; 69 (3): 163-174.

PARA DESCARGA

<https://doi.org/10.24245/aorl.v69i3.9989>

<https://otorrino.org.mx>
<https://nietoeditores.com.mx>

Resumen

OBJETIVO: Evaluar los cambios clínicos, macroscópicos e histológicos y en la expresión de la proteína básica de mielina y proteína ácida fibrilar posneurorrafia del facial combinada con la aplicación de factor neurotrófico derivado del cerebro o colocación de un injerto de nervio sural en cobayos.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo, efectuado en la Unidad de Trasplante Pulmonar Experimental del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. En 18 cobayos, divididos en 3 grupos de 6 cada uno, se practicó neurorrafia del nervio facial izquierdo y recibieron el siguiente tratamiento: grupo I: neurorrafia sin tratamiento; grupo II: colocación de injerto del nervio sural sin tratamiento y grupo III: neurorrafia y factor neurotrófico derivado del cerebro. El estudio duró 12 semanas y se evaluó el cierre palpebral, movimientos de los bigotes, infección, necrosis, adherencias y fibrosis de la anastomosis. El estudio se llevó a cabo del 1 de enero de 2022 al 31 de enero de 2023.

RESULTADOS: El grupo III mostró mejor evolución clínica en menor tiempo, menor fibrosis macroscópica y microscópica, mejor regeneración axonal y neovascularización. Los 3 grupos mostraron expresión similar de proteína básica de mielina y proteína ácida fibrilar glial.

CONCLUSIONES: La neurorrafia del facial en cobayos combinada con la aplicación del factor neurotrófico derivado del cerebro disminuye el grado de parálisis facial en menor tiempo y favorece la cicatrización del nervio facial con menor fibrosis, mejor regeneración axonal que la cicatrización obtenida con la neurorrafia sin tratamiento y con la colocación de injerto de nervio sural sin tratamiento, pero no origina cambios en la producción de proteína básica de mielina y proteína ácida fibrilar glial.

PALABRAS CLAVE: Parálisis facial; factor neurotrófico derivado del cerebro; proteína básica de mielina; proteína ácida fibrilar glial.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the clinical, macroscopic and histological changes and in the expression of myelin basic protein and glial fibrillary acidic protein postneurorrhaphy of the facial nerve combined with the application of brain derived neurotrophic factor or placement of a sural nerve graft in guinea pigs.

MATERIALS AND METHODS: An experimental, prospective, longitudinal and comparative study was done at Unit of Experimental Lung Transplant of National Institute of Respiratory Diseases Ismael Cosío Villegas, Mexico City. In 18 guinea pigs, divided into 3 groups of 6 each one, neurorrhaphy of the left facial nerve was performed and they were treated as follows: Group I: Facial nerve neurorrhaphy without treatment. Group II: sural nerve graft placement without treatment. Group III: Facial nerve neurorrhaphy and brain derived neurotrophic factor. The study lasted 12 weeks and eyelid closure, vibrissa movements, infection, necrosis, adhesions and fibrosis of the anastomosis were evaluated. Study was done from January 1st, 2022 to January 31, 2023.

RESULTS: Group III showed better clinical evolution in a shorter time, less macroscopic and microscopic fibrosis, better axonal regeneration and neovascularization. The 3 groups showed similar expression of myelin basic protein and glial fibrillary acidic protein.

CONCLUSIONS: Facial nerve neurorrhaphy in guinea pigs combined with the application of brain derived neurotrophic factor reduces the degree of facial paralysis in a shorter time and favors the healing of the neurorrhaphy with less fibrosis and better axonal regeneration than the neurorrhaphy without treatment and sural graft placement without treatment, but it does not originate changes in the production of basic protein and glial fibrillary acidic protein.

KEYWORDS: Facial paralysis; Brain derived neurotrophic factor; Myelin basic protein; Glial fibrillary acidic protein.

ANTECEDENTES

El nervio facial es el séptimo nervio craneal y se considera un nervio mixto debido a que está formado por fibras nerviosas motoras, sensitivas y parasimpáticas que proporcionan inervación a muchas áreas de la región de la cabeza y el cuello.¹

El nervio facial es parte del sistema nervioso periférico y se relaciona con el encéfalo por sus características de inervación aferentes de tipo sensitivo, así como por sus fibras eferentes de tipo motoras y parasimpáticas. Las fibras nerviosas eferentes transmiten las señales desde el sistema nervioso central a los músculos y otros tejidos periféricos. El nervio facial está conformado por fibras motoras en el 58%, el 24% son fibras parasimpáticas y el 18% fibras de tipo sensorial.²

El nervio facial tiene un trayecto complejo que abarca diferentes estructuras anatómicas de forma central y periférica, por lo que su recorrido puede dividirse en una porción intracraneal y extracraneal que incluye una porción intratemporal y extratemporal. Debido a lo anterior es una estructura propensa a lesiones al momento de realizar abordajes quirúrgicos.

Las lesiones del nervio facial durante los procedimientos quirúrgicos varían del 2 al 40% de acuerdo con el tipo de abordaje; en las cirugías de oído con mastoidectomías ocurre en el 3.7-17% con la característica de que estas últimas, por lo general, van seguidas de cirugías de revisión, por lo que la regeneración de la integridad del nervio facial es de vital importancia, no solo por cuestiones estéticas, sino también para mantener una función fisiológica relacionada con las fibras motoras.

Para la reparación de éste se ha recurrido a la resección y anastomosis término-terminal del nervio dañado, así como a la colocación de un injerto autólogo nervioso, pero no siempre tiene los resultados esperados o la recuperación total de la función nerviosa, además de que provoca daño adyacente por la toma del injerto. En la bibliografía se ha descrito que la aplicación de factores de crecimiento neurotróficos favorece la regeneración de los nervios periféricos, por lo que en este estudio se propone seccionar y reanastomosar el nervio facial (neurorrafia) de cobayos combinado con la aplicación del factor neurotrófico derivado del cerebro para favorecer la restauración nerviosa lo más cercana posible a una regeneración fisiológica y lograr la recuperación total o casi total de la función.³

Los factores neurotróficos son un grupo heterogéneo de moléculas de señalización, responsables de mantener el crecimiento y la supervivencia de los axones, neuronas sensoriales y motoras después del daño tisular. El grupo incluye a tres familias: las neurotrofinas (NGF, BDNF, NT y NT-4/5), citocinas neuropoiéticas (IL-6, IL-11 y factor inhibidor de leucemia [LIF], oncostatina [OSM]) y los ligandos del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF, neurturina, artemina y persefina).³

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) promueve la supervivencia, crecimiento y diferenciación celular, conservación de la integridad y funcionalidad neuronal, así como el mantenimiento de la plasticidad sináptica de una célula nerviosa. En estudios experimentales también se ha observado que el BDNF aumenta la cantidad de axones mielinizantes, la densidad y los diámetros de las fibras mielinizadas.³ Con base en esto puede pensarse que seccionar y reanastomosar el nervio facial (neurorrafia) de cobayos combinado con la aplicación del factor neurotrófico derivado del cerebro favorecerá la restauración nerviosa lo más cercana posible a una regeneración fisiológica y logrará la recuperación total o casi total de la función.

El objetivo de este artículo fue evaluar los cambios clínicos, macroscópicos, microscópicos y en la expresión de la proteína básica de mielina y proteína ácida fibrilar glial posneurorrafia del segmento mastoideo del nervio facial combinada con la aplicación de factor neurotrófico derivado del cerebro o colocación de un injerto de nervio sural en cobayos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo, efectuado en la Unidad de trasplante pulmonar experimental del Departamento de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INERICV), Ciudad de México. El estudio se llevó a cabo del 1 de enero de 2022 al 31 de enero de 2023.

Se utilizaron 18 cobayos de raza Dunkin-Hartley libres de patógenos específicos producidos en el bioterio del INERICV de sexo masculino, sin importar la edad, con peso entre 300 y 500 g, sin alteraciones neurológicas, que se manejaron de acuerdo con las especificaciones técnicas para el cuidado y uso de animales de laboratorio de la Norma Oficial Mexicana⁴ y de la *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* de Estados Unidos.^{5,6}

La muestra se calculó para una población infinita con un intervalo de confianza del 95% (100 individuos por grupo), por ser muchos animales, el cálculo se llevó a cabo bajo los criterios de las tres R (reemplazo, refinamiento y reducción), con lo que se obtuvieron 6 animales por grupo.⁷

Grupos de estudio

En 12 animales se hizo sección y neurorrafia del segmento mastoideo del nervio facial izquierdo y a los seis restantes se seccionó y colocó un injerto de nervio sural en el nervio seccionado y fueron tratados de la siguiente manera: Grupo I (n = 6): neurorrafia del segmento mastoideo del nervio facial sin tratamiento (NRF-STx). Grupo II (n = 6): injerto del nervio sural en el nervio facial izquierdo sin tratamiento (ISSTx). Grupo III (n = 6): neurorrafia del segmento mastoideo del nervio facial tratada con factor neurotrófico derivado del cerebro (NRFTx-BDNF).

Tratamiento

En el grupo III el factor neurotrófico derivado del cerebro se administró como dosis única al concluir la anastomosis del nervio, sobre una cama de material hemostático (gelatina de esponja) y directamente sobre el nervio. La dosis fue de 6 μ L de una solución de 1 μ g/ μ L para que embebiera por completo la neurorrafia.

Evaluación

Todos los animales se evaluaron clínicamente antes del procedimiento quirúrgico, así como durante la primera semana posquirúrgica y posteriormente cada semana durante el tiempo restante del estudio. Durante 12 semanas se evaluó si había parálisis facial, mediante observación directa y toma de video, la función del reflejo palpebral y los movimientos de los bigotes. Estos parámetros se evaluaron mediante una escala subjetiva basada en el grado y calidad del movimiento ocasionado por la lesión nerviosa.

Evaluación macroscópica

Al finalizar el estudio a los animales se les hizo la eutanasia y se obtuvo el nervio facial izquierdo en el que se evaluaron: datos de infección, necrosis, adherencias, fibrosis o dehiscencia. Por último, se tomó el segmento del nervio que abarcaba la anastomosis cicatrizada, que se seccionó en dos porciones, proximal y distal a la anastomosis, para su evaluación histológica.

Evaluación microscópica

Para la evaluación microscópica, las muestras tomadas de la zona de anastomosis del nervio facial se tiñeron con hematoxilina-eosina, tricrómica de Masson y azul de toluidina. Se evaluó el grado de inflamación, fibrosis, neovascularización, regeneración axonal y la organización de los fascículos nerviosos en toda la circunferencia de la muestra mediante una escala subjetiva de acuerdo con la intensidad de los cambios histopatológicos (grado 1: ausente 0-10%, grado 2: leve 11-25%, grado 3: moderado 26-50% y grado 4: severo 51-100%).⁸

Evaluación inmunohistoquímica

La determinación de la expresión *in situ* de la proteína básica de mielina y proteína ácida fibrilar glial en las muestras de nervio facial se llevó a cabo por inmunohistoquímica.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se hizo con el programa SPSS versión 21 para Windows. La evaluación de los valores no paramétricos se efectuó con la prueba de Friedman, Q de Cochran y Kruskal-Wallis, mientras que los datos paramétricos se evaluaron con la prueba de ANDEVA. Los valores de p menores de 0.05 se consideraron significativos.

RESULTADOS

En términos clínicos, en ningún caso se observaron complicaciones no asociadas con el procedimiento quirúrgico.

En cuanto a los hallazgos clínicos, en el grupo III 4 ($p = 0.006 \chi^2$) de los animales operados a partir de la cuarta semana posquirúrgica mostraron cierre palpebral, 5 animales en la quinta semana ($p = 0.005 \chi^2$) y en la sexta semana del estudio todos los cobayos lo mostraron ($p = 0.004 \chi^2$).

En el grupo II, en la semana 6 un animal mostró cierre palpebral, a la séptima semana 4 animales ($p = 0.05 \chi^2$) y, a partir de la décima semana posquirúrgica, todos lo mostraron, pero esto ya no fue significativo en comparación con los otros grupos de estudio, mientras que en el grupo I en la quinta semana del estudio un animal mostró cierre palpebral ($\chi^2 = NS$), en la séptima 2 animales, 4 en la octava, 5 en la décima y así se mantuvieron hasta el final del estudio. **Figura 1**

Los animales del grupo tratado con factor neurotrófico derivado del cerebro tuvieron mayor porcentaje de cierre palpebral desde la tercera semana posquirúrgica y el tiempo restante del estudio. Este porcentaje de cierre fue significativamente mayor hasta la semana 9 en

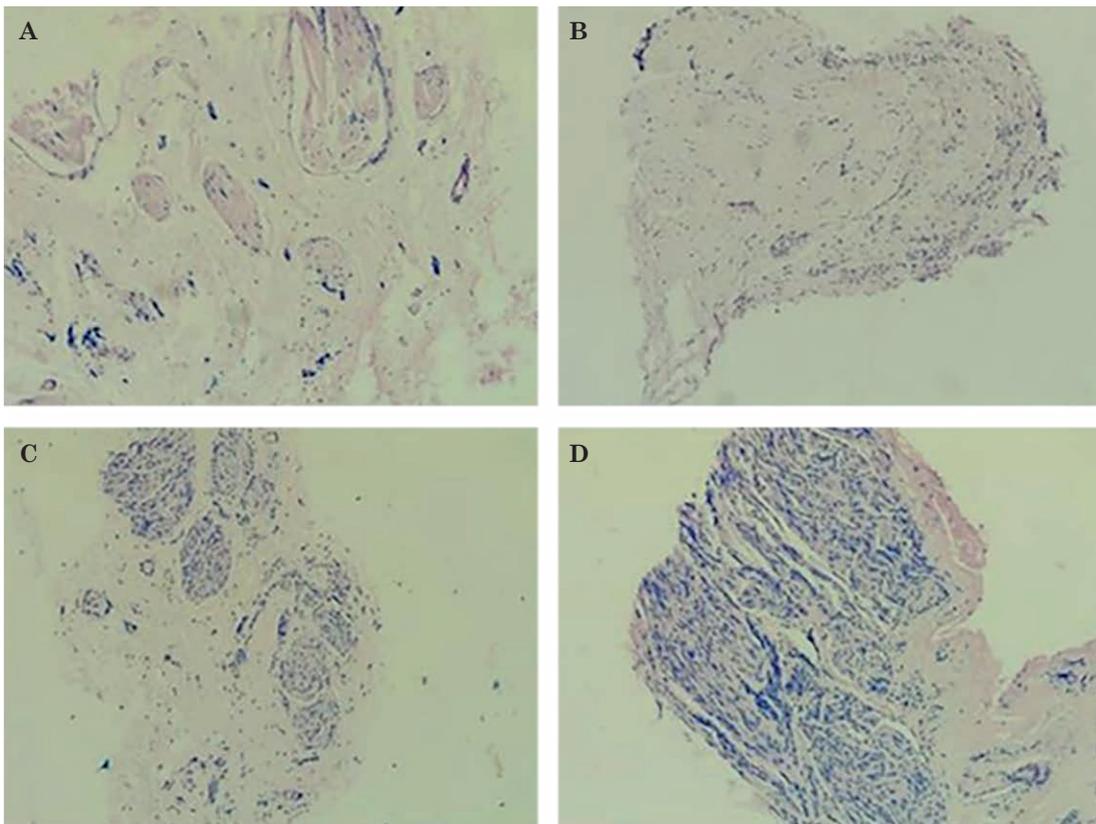


Figura 1

Microfotografías transversales del nervio facial con tinción azul de toluidina. **A.** Nervio facial sano en el que se observan escasos núcleos en fibras nerviosas. **B.** Grupo I (10x), se observan escasos núcleos nerviosos. **C y D.** Grupos II y III (respectivamente) con moderados núcleos nerviosos.

comparación con los otros 2 grupos de estudio ($p < 0.01$, ANDEVA, Tukey, Dunnett). Sin embargo, de la semana 10 a la 12 solo fue diferente con el grupo I ($p < 0.05$, ANDEVA, Dunnett).

Durante las primeras tres semanas posquirúrgicas ningún animal mostró movimiento de los bigotes. En la cuarta y hasta la séptima semana posquirúrgica solo un cobayo del grupo III mostró movimiento ($p > 0.05 \chi^2$). En la octava semana 1 animal del grupo II y 4 animales del grupo III mostraron movimiento, pero solo la cantidad de animales con movimiento del grupo III fue significativa ($p = 0.027 \chi^2$). En la semana 10 y hasta el final del estudio 5 animales del grupo III, ($p = 0.005 \chi^2$) mostraron movimiento en comparación con los otros grupos de estudio. Al comparar el grado de movimiento mostrado por los animales del grupo III, desde que mostraron movimiento éste fue de tremor leve ($p = 0.001$ Friedman). **Figura 2**

En ningún caso se observó dehiscencia, necrosis o infección. En términos macroscópicos, todos los animales tratados con injerto de nervio sural (grupo II) tuvieron fibrosis moderada, a diferencia de los cobayos de los grupos I y III ($p = 0.001 \chi^2$, $p = 0.002$ Kruskal-Wallis). En cuanto al grado de adherencias macroscópicas se observó que todos los animales del grupo II tuvieron adherencia moderada, a diferencia de los cobayos de los grupos I y III ($p = 0.001 \chi^2$, $p = 0.002$ Kruskal-Wallis).

En términos histológicos, en ningún caso se observaron datos de infección o necrosis. Solo un animal del grupo I mostró datos de inflamación severa, principalmente de linfocitos y células plasmáticas; sin embargo, esto no fue significativo ($p > 0.05$ Kruskal-Wallis). En todos los casos la tinción azul de toluidina (para evaluar la regeneración axonal) mostró núcleos celulares; sin embargo, ésta fue leve en el grupo I y moderada en los grupos II y III ($p < 0.0001$ Kruskal-Wallis). **Figura 3**

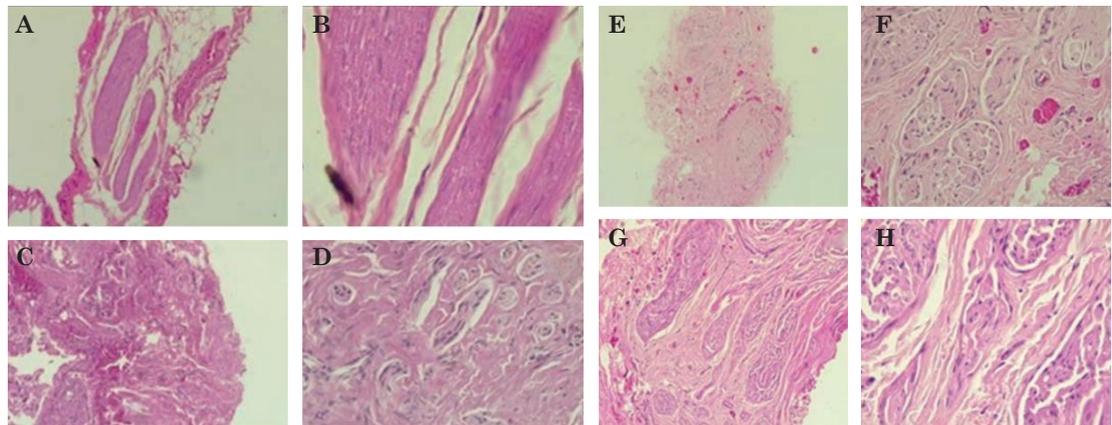


Figura 2

Microfotografías transversales del nervio facial con tinción de hematoxilina-eosina. **A y B.** Nervio facial sano (10x y 40x, respectivamente) en el que se observan nervios bien organizados, escaso tejido adiposo y poca colágena y algunos vasos sanguíneos. **C y D.** Grupo I (10x y 40x) en el que se observan escasas fibras nerviosas inmersas en abundante colágena. **E y F.** Grupo II (10x y 40x) en el que se observan numerosas fibras nerviosas rodeadas por abundante colágena. **G y H.** Grupo III (10x y 40x) en el que se observan fibras nerviosas bien definidas.

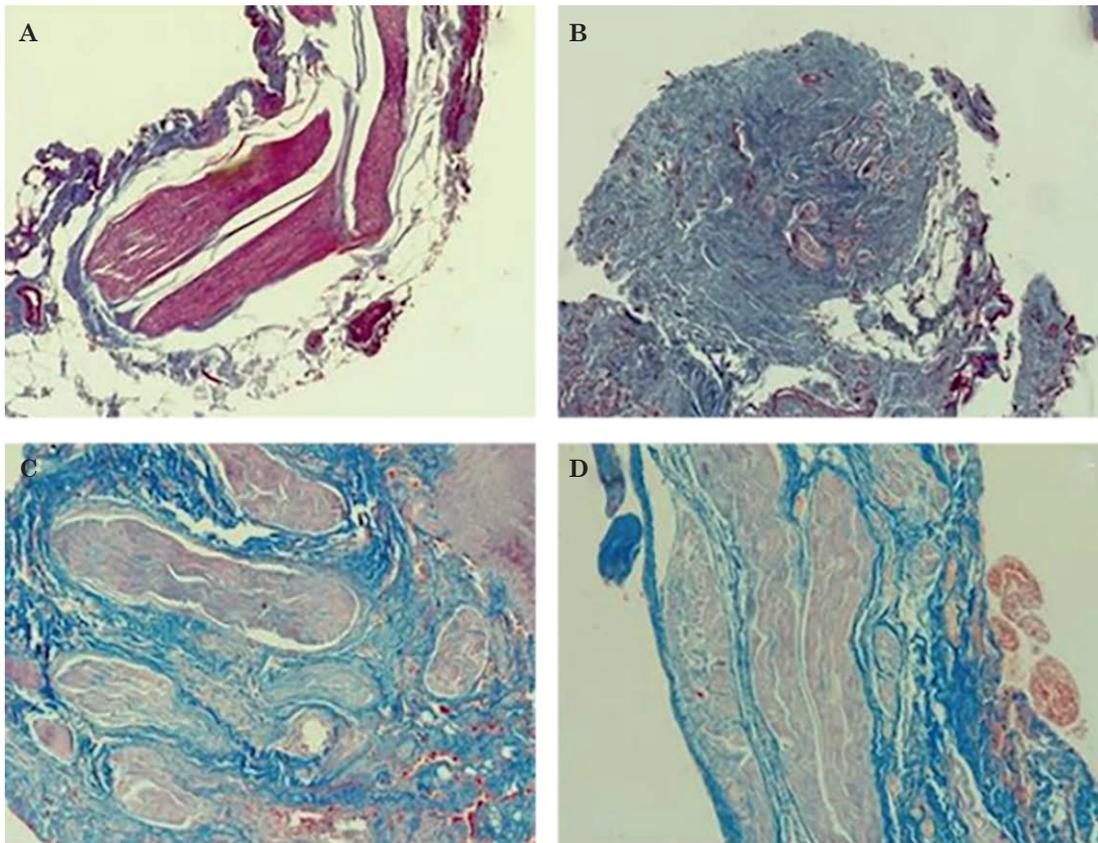


Figura 3

Microfotografías del nervio facial con tinción tricrómica de Masson. **A.** Nervio facial sano en el que se observa colágena mínima. **B.** Grupo I (10x) que muestra abundante concentración de colágena. **C.** Colágena abundante. **D.** Colágena leve.

Todos los animales del grupo III mostraron mejor organización de los fascículos nerviosos que los otros dos grupos de estudio ($p < 0.0001$ Kruskal-Wallis), al igual que mayor grosor en las fibras nerviosas. En el grupo II (injerto de sural) se observó fibrosis severa ($p < 0.0001$ Kruskal-Wallis), mientras que todos los animales del grupo control mostraron fibrosis leve y todos los del grupo de factor neurotrófico derivado del cerebro fibrosis moderada (**Figuras 4 y 5**). Además, los animales del grupo II mostraron mayor neovascularización que los otros grupos de estudio; sin embargo, esto no fue significativo ($p = 0.243 \chi^2$).

Expresión de proteína básica de mielina y proteína ácida fibrilar glial

Al determinar la expresión de proteína básica de mielina se observó que los grupos I y II mostraron una expresión similar al tejido del nervio facial sano, en comparación con el grupo III, en el que se observó aumento en la expresión de esta proteína. Sin embargo, estos cambios no mostraron diferencias significativas ($p = 0.541$ ANDEVA, Tukey y Dunnett). **Figura 6**

La expresión de proteína ácida fibrilar glial ocurrió de forma similar en el tejido sano y en el del grupo I, en contraste con los grupos II y III en los que se observó mayor expresión de proteína ácida fibrilar glial, pero este incremento no fue estadísticamente significativo ($p = 0.476$, ANDEVA, Tukey y Dunnett). **Figura 7**

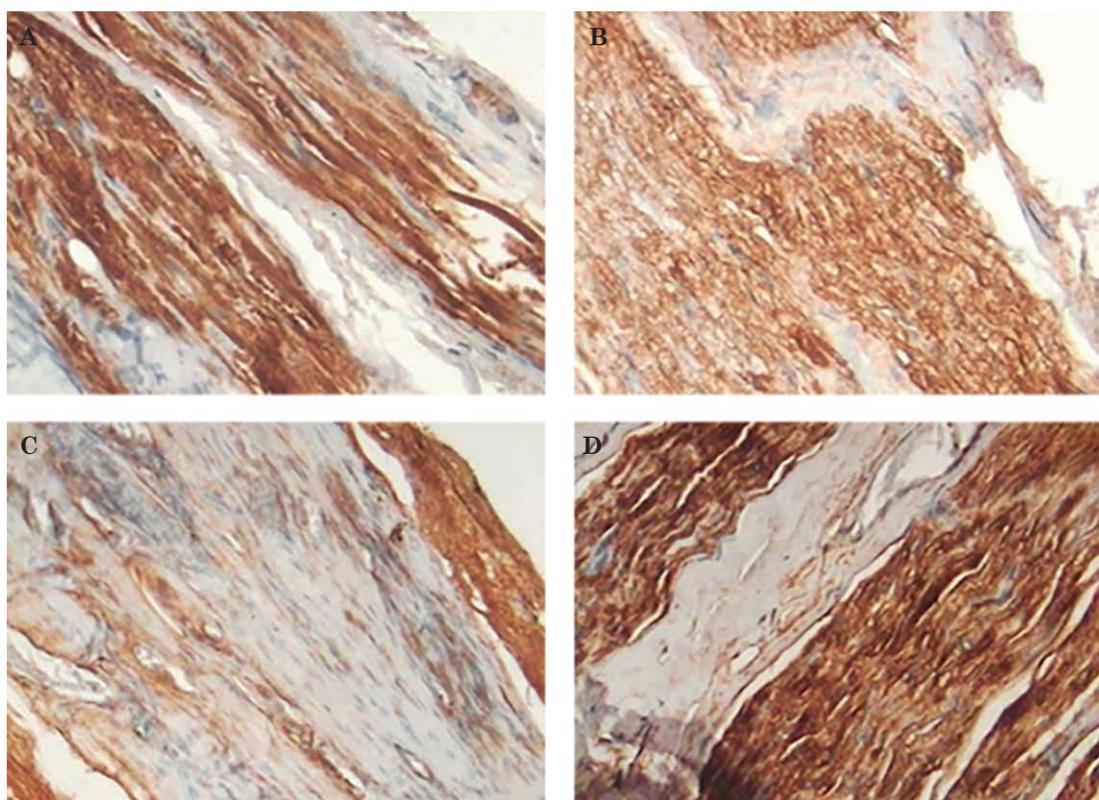


Figura 4

Expresión severa de proteína básica de mielina (color marrón intenso) sobre el tejido del nervio facial sano (A), tejido nervioso posneurotoma sin tratamiento (B) y tejido nervioso posneurotoma tratado con factor neurotrófico derivado del cerebro (D). Además, se observa una expresión moderada sobre el tejido nervioso posneurotoma tratado con injerto de nervio sural. 20X.

DISCUSIÓN

La lesión iatrogénica del nervio facial es uno de los principales temores de los otorrinolaringólogos durante las cirugías debido a que puede producir parálisis facial y, por ende, ocasionar en el paciente problemas estéticos, psicológicos, sociales y económicos.^{9,10} Para su tratamiento se han intentado diferentes estrategias quirúrgicas, como la neurotoma primaria, colocación de injertos e incluso se ha probado con la ingeniería de tejidos, pero no han tenido el éxito deseado.^{11,12} También se ha recurrido a los factores de crecimiento para favorecer la cicatrización adecuada y regeneración del nervio facial porque favorecen la regeneración axonal y la supervivencia neuronal.¹³

En este estudio, con respecto a la evaluación clínica del nervio facial con el cierre palpebral, se obtuvo una mejor y más rápida recuperación en los animales tratados con factor neurotrófico derivado del cerebro porque ésta mejora la neurogénesis y la neurotransmisión a través de las sinapsis, promueve el crecimiento sináptico y modula la plasticidad sináptica como lo observaron Shi y su grupo¹⁴ al estudiar la aplicación de este factor de crecimiento en la anastomosis del nervio ciático y observaron que hay mejor regeneración de su funcionalidad a las 8 semanas posquirúrgicas.

Con respecto a la parte macroscópica de este estudio, se observó mayor grado de adherencias y fibrosis en los animales tratados con el injerto del nervio sural y menor grado de esos

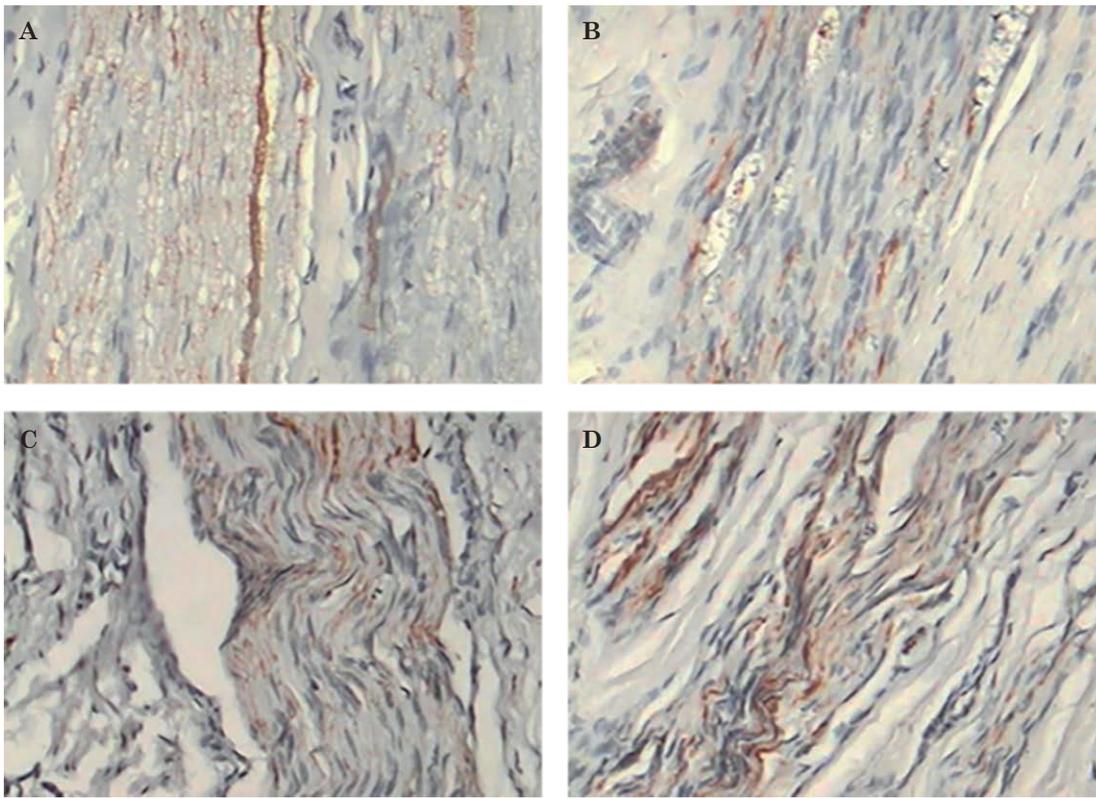
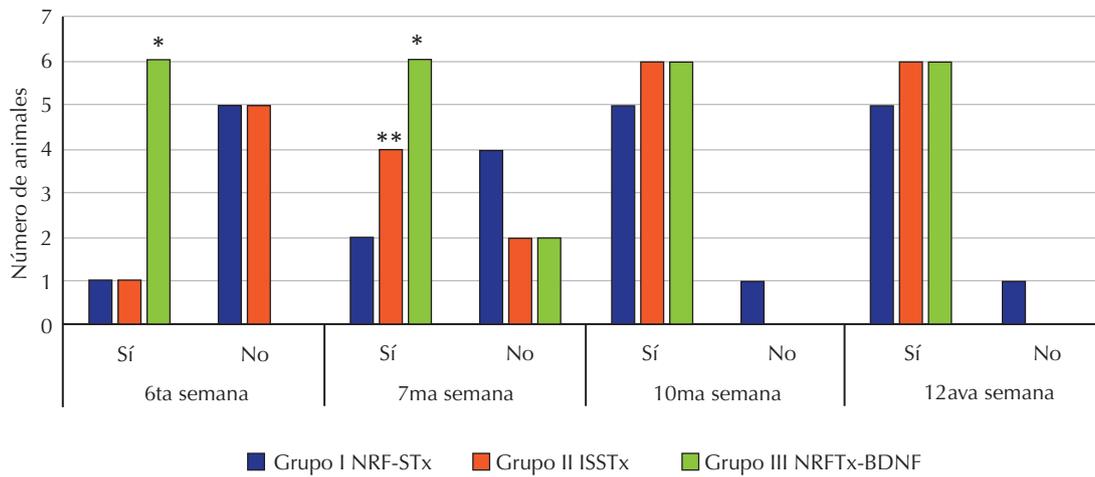


Figura 5

Expresión leve de proteína ácido fibrilar glial (color marrón leve) sobre el tejido del nervio facial sano (A), tejido posneurorrafia sin tratamiento (B), tejido posneurorrafia tratado con injerto de nervio sural (C) y tejido posneurorrafia tratado con factor neurotrófico derivado del cerebro (D). 20X.

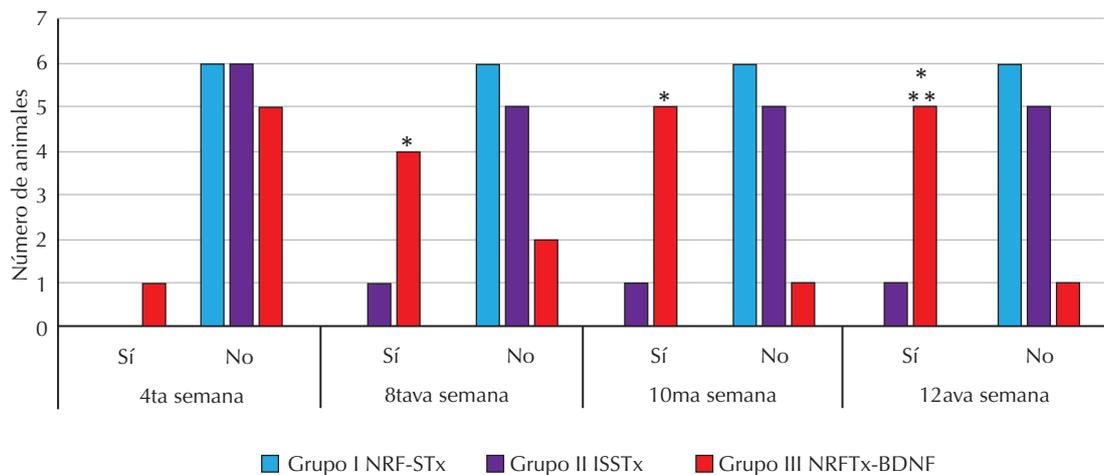


*p < 0.004, χ^2

**p= 0.05, χ^2

Figura 6

Cierre palpebral por semana en cobayos con parálisis facial posneurorrafia con y sin tratamiento con factor neurotrófico derivado del cerebro.



*p < 0.05, χ^2

**p= 0.001, Friedman

Figura 7

Movimiento de los bigotes poscirugía en todos los grupos de estudio.

hallazgos en el grupo III, lo que coincide con lo observado por Daradka y colaboradores,¹⁵ quienes mencionan que en los animales que son tratados con células madre éstas promueven la expresión de factor neurotrófico derivado del cerebro y facilitan la regeneración con menor fibrosis y adherencias.

Los hallazgos histológicos del grupo III se asemejan a lo observado por García Medrano, quien estudió la regeneración de las lesiones críticas del nervio periférico con factores de crecimiento y observó que los nervios tratados con factores de crecimiento aparecen como un nervio normal, con distribución fascicular adecuada, poca producción de fibras de colágena de forma regular y ordenada, que permite identificar sus tres envolturas bien definidas. Lo observado en el grupo control de este estudio también coincide con lo observado por García Medrano porque los animales que no recibieron tratamiento mostraron aumento en las fibras mielinizadas con un diámetro más pequeño y morfología más irregular.^{16,17}

Para la tinción con azul de toluidina, la mielina de las fibras nerviosas mielinizadas regeneradas en el grupo de control era densa y la morfología y el diámetro eran irregulares. Después del tratamiento con factor neurotrófico derivado del cerebro con o sin microesferas, la cantidad de fibras nerviosas mielinizadas aumentó y la morfología fue más regular. Esto último se asemeja nuevamente a los resultados de este estudio, en los que, si bien hubo incremento en la formación nerviosa, las fibras se encontraban con mejor ordenamiento en el grupo tratado con factor neurotrófico derivado del cerebro que en el grupo control, en el que eran más delgadas y con menor organización.¹⁴

La mielina juega un papel importante al permitir la conducción rápida de los impulsos nerviosos en el sistema nervioso periférico y proporciona soporte trófico y metabólico a los axones que envuelve. La mielinización del sistema nervioso periférico es una secuencia compleja de eventos celulares que involucran la proliferación y migración de células progenitoras de oligodendrocitos, el reconocimiento de axones diana, la diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos en oligodendrocitos mielinizantes maduros (o al-

ternativamente apoptosis), el crecimiento de la membrana y envoltura axonal, elongación y compactación de mielina y la formación de nódulos. Este proceso de mielinización está estrictamente controlado por factores de transcripción que responden a una variedad de señales extracelulares, incluidas moléculas y ligandos secretados o expresados en la superficie de los axones. Varios artículos consideran al factor neurotrófico derivado del cerebro una molécula promielinizante clave.¹⁸

Respecto a la expresión de la proteína básica de mielina, en todos los grupos de estudio hubo expresión similar de proteína básica de mielina en la anastomosis de los nervios operados, esto se debe a que el factor neurotrófico derivado del cerebro aumenta la expresión de la proteína básica de mielina en los nervios periféricos.¹⁴ Igualmente se ha visto que el factor neurotrófico derivado del cerebro promueve notablemente la recuperación funcional motora en ratones después de una lesión por aplastamiento del nervio ciático, acelerando la respuesta inicial motora y la recuperación completa en algunos casos, lo que evidencia que la administración del factor neurotrófico derivado del cerebro es un enfoque potencial para tratar la lesión del nervio periférico. En este estudio, si bien no se observó una diferencia significativa en la expresión de proteína básica de mielina entre los tres grupos, pudo verse mayor concentración de tal proteína en las fibras nerviosas del grupo tratado con el factor neurotrófico derivado del cerebro.

La proteína ácida fibrilar glial se expresa altamente en el sistema nervioso central y está presente casi exclusivamente en los astrocitos. Sin embargo, también se encuentra en el sistema nervioso periférico a lo largo del trayecto de las fibras nerviosas. En este caso, la proteína ácida fibrilar glial se localiza en células de Schwann no mielinizadas (células de Remak) que se cree que son funcionalmente similares a los astrocitos. Esta proteína es responsable de la estructura del citoesqueleto de las células de la glía y de mantener su resistencia mecánica, además de dar soporte a las neuronas vecinas y a la barrera hematoencefálica.¹⁹ Lo anterior podría explicar la expresión de proteína ácida fibrilar glial en los tres grupos de estudio y tiene participación relevante en la regeneración nerviosa y la remielinización de las neuronas y se incrementa después de un daño nervioso para proporcionar un reordenamiento eficiente del citoesqueleto, que es necesario para la proliferación y diferenciación.^{18,20} Hasta la fecha no hay ningún estudio que evalúe la expresión de esa proteína después de la reanastomosis de un nervio facial tratado con factor neurotrófico derivado del cerebro, por lo que lo observado en este estudio hace suponer que este factor de crecimiento no altera la producción de esta proteína durante la regeneración del nervio facial tratado con factor neurotrófico derivado del cerebro.

La utilidad del factor neurotrófico derivado del cerebro como complemento terapéutico exógeno es relevante en la regeneración de nervios periféricos seccionados, donde las células de Schwann más distales están sin contacto axonal durante todo el proceso de degeneración walleriana e inicio de la regeneración axonal. Está bien establecido que durante este tiempo el muñón del nervio distal libre de axones pierde gradualmente su capacidad de soporte de reparación y que esta disminución es secundaria a la incapacidad de la neurona de mantener su fenotipo regenerativo a través del tiempo, así como la vida media corta que tienen los factores de crecimiento intrínsecos y su labilidad al medio extracelular es una de las razones clave del fracaso de la regeneración nerviosa y la utilidad que tienen los factores neurotróficos de crecimiento exógeno como complemento terapéutico.²¹

CONCLUSIONES

La neurrorafía del facial en cobayos combinada con la aplicación de una dosis de factor neurotrófico derivado del cerebro durante la cirugía disminuye el grado de parálisis facial en menor tiempo, el grado de fibrosis y adherencias, mejora la organización de las fibras nerviosas, incrementa la regeneración axonal en comparación con la anastomosis sin tratamiento y la colocación de un injerto del nervio sural sin tratamiento; sin embargo, no produce cambios significativos en la producción de proteína básica de mielina y proteína ácida fibrilar glial.

REFERENCIAS

1. Ho ML, Juliano A, Eisenberg EL, Moonis G. Anatomy and pathology of the facial nerve. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204: W612-9. doi: 10.2214/AJR.14.13444
2. León Rojas DE, León Rodríguez SN, Gutiérrez Ortega FH, Torres Criollo LM. Parálisis facial. En: Torres Criollo LM, Álvarez Ochoa RI, Pérez Ramírez JE. *Medicina de Urgencias Tomo 2*. 1ª ed. Puerto Madero. La Plata, Argentina, 2022: 173-183.
3. Sebben AD, Lichtenfels M, da Silva JL. Peripheral nerve regeneration: cell therapy and neurotrophic factors. *Rev Bras Ortop* 2015; 46 (6): 643-9. doi: 10.1016/S2255-4971(15)30319-0
4. Estados Unidos Mexicanos. AFÍA. Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. *Diario Oficial de la Federación* 6 dic, 1999.
5. National Institutes of Health USA. Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health USA. Edición mexicana auspiciada por la Academia Nacional de Medicina. México, 2002.
6. Dew LA, Shelton C. Iatrogenic facial nerve injury: prevalence and predisposing factors. *Ear Nose Throat J* 1996; 75 (11): 724-9.
7. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biol* 2010; 8 (6): e1000412. doi:10.1371/journal.pbio.1000412
8. Veiga A, Rendal M, Matheu G, Andiñ C, et al. Cambios histopatológicos en arterias humanas sometidas a procesos de isquemia fría y criopreservación. *Angiología* 2004; 56 (2): 97-105. DOI: 10.1016/S0003-3170(04)74854-3
9. Zamzam, SM, Hassouna MS, Elsayy MK, Gafaar SH. Correction: Otolaryngologists and iatrogenic facial nerve injury: a meta-analysis. *Egypt J Otolaryngol* 2023; 39: 85. <https://doi.org/10.1186/s43163-023-00450-y>
10. Prats Golczer VE. Efectividad del tratamiento rehabilitador en pacientes con parálisis del nervio facial postparotidectomía y su impacto en la calidad de vida. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla, Sevilla, España, 2015.
11. Myckatyn TM, Mackinnon SE. The surgical management of facial nerve injury. *Clin Plast Surg* 2003; 30 (2): 307-318. doi: 10.1016/s0094-1298(02)00102-5
12. Rovak JM, Tung TH, Mackinnon SE. The surgical management of facial nerve injury. *Semin Plast Surg*. 2004; 18(1): 23-30. doi: 10.1055/s-2004-823120
13. Cui Y, Lu C, Meng D, et al. Collagen scaffolds modified with CNTF and bFGF promote facial nerve regeneration in minipigs. *Biomaterials* 2014; 35 (27): 7819-27. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.05.065
14. Shi ZL, Fan ZY, Zhang H, Li ST, et al. Localized delivery of brain derived neurotrophic factor from PLGA microspheres promotes peripheral nerve regeneration in rats. *J Orthop Surg Res* 2022; 17 (1): 172. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-02985-x>
15. Daradka MH, Bani Ismail ZA, Irsheid MA. Peripheral nerve regeneration: A comparative study of the effects of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma, and lateral saphenous vein graft as a conduit in a dog model. *Open Vet J* 2021; 11 (4): 686-694. doi: 10.5455/OVJ.2021.v11.i4.20
16. García Medrano B. Regeneración de las lesiones críticas del nervio periférico con factores de crecimiento. Estudio experimental. Tesis Doctorado. Universidad de Valladolid. Valladolid, España, 2013.
17. Fletcher JL, Murray SS, Xiao J. Brain-derived neurotrophic factor in central nervous system myelination: A new mechanism to promote myelin plasticity and repair. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (12): 4131. doi: 10.3390/ijms19124131
18. Moir MS, Wang MZ, To M, Lum J, Terris DJ. Delayed repair of transected nerves: effect of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126 (4): 501-505. doi: 10.1001/archotol.126.4.501
19. Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci* 2015; 38 (6): 364-374. doi: 10.1016/j.tins.2015.04.003
20. Triolo D, Dina G, Lorenzetti I, et al. Loss of glial fibrillary acidic protein (GFAP) impairs Schwann cell proliferation and delays nerve regeneration after damage. *J Cell Sci* 2006; 119 (Pt 19): 3981-3993. doi: 10.1242/jcs.03168
21. Jessen KR, Mirsky R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. *J Physiol* 2016; 594 (13): 3521-3531. doi: 10.1113/JP270874