

**FLUJO SANGUINEO DE LA PIEL Y REFLEJO
VENOARTERIOLAR EN PACIENTES CON
NEUROPATÍA DIABÉTICA**

TESIS DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROFISIOLOGIA CLINICA UNAM

QUE PRESENTA:

DR. FRANCISCO ALEJANDRO GUTIÉRREZ MANJARREZ

**MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD EN NEUROFISIOLOGIA
CLINICA**

LABORATORIO DE NEUROFISIOLOGIA CLINICA

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA Y PSIQUIATRIA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

TUTOR

DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL

**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROFISIOLOGIA
CLINICA**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Bruno Estañol Vidal
Jefe del Laboratorio de Neurofisiología Clínica
Tutor de Tesis

Dr. Guillermo García Ramos
Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Jefe de Enseñanza

Sede: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
3. ANTECEDENTES	8
4. OBJETIVOS	30
5. HIPOTESIS	31
6. JUSTIFICACION	32
7. SUJETOS, PACIENTES Y METODOS	33
8. RESULTADOS	36
9. ANALISIS Y DISCUSION	42
10. CONCLUSIONES	45
11. REFERENCIAS	47
12. ANEXO	50
13. AGRADECIMIENTOS	52

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo es una red central y periférica encargada de la homeostasis y la adaptación de diversas funciones fundamentales para la supervivencia del organismo. Regula la presión arterial y el flujo sanguíneo regional en respuesta a demandas metabólicas en los diferentes órganos, la termorregulación, la frecuencia cardíaca, la sudoración, la motilidad pupilar y la motilidad y secreción de los tractos gastrointestinal y respiratorio, micción y función sexual (1).

La neuropatía autonómica es una frecuente complicación de la diabetes mellitus. Las alteraciones clínicas y subclínicas que esta produce pueden ser evaluadas por pruebas estandarizadas. Estas pruebas principalmente se basan en la medición de los cambios de la frecuencia cardíaca durante diferentes estímulos que involucran la activación vagal o simpática. En diferentes estudios se ha probado su buena reproducibilidad. Sin embargo, estas pruebas no constituyen una herramienta sensible para detectar enfermedad en el sistema nervioso autónomo. Otros métodos han sido propuestos para investigar la función del sistema nervioso autónomo, en particular la evaluación del sistema nervioso simpático. Entre ellas, están las mediciones directas de la conducción de las fibras nerviosas autonómicas en tejidos periféricos, pero son métodos invasivos y difíciles de aplicar, lo que limita su uso en la práctica clínica. Métodos indirectos han sido evaluados, incluyendo la medición de la respuesta sudorípara y anomalías pupilares. El análisis espectral también ha mostrado ser un método apropiado cuando se evalúa el control simpático de la frecuencia cardíaca y la presión arterial (2,3,4).

El sistema nervioso simpático regula la función constrictora de los vasos sanguíneos de las manos y pies, y por lo tanto, la función simpática puede ser estudiada por medición de la respuesta vasoconstrictora en las extremidades. (1)

El flujo sanguíneo de la piel en reposo ha sido encontrada ligeramente reducida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, y esta anomalía es observada en ratas con diabetes mellitus inducida por estreptozocina (5).

Se ha propuesto que las fluctuaciones espontáneas en el flujo sanguíneo de las manos y pies son probablemente mediadas por cambios en el tono simpático periférico, y una reducción en estas fluctuaciones se encontró relacionada con neuropatía autonómica diabética. Sin embargo, es importante recordar que el flujo sanguíneo en reposo depende de varios factores como la temperatura, respiración, atención y ruido ambiental, estado emocional y cooperación del paciente. Estos factores posiblemente son la causa de la mayor parte de variabilidad inter - sujeto del flujo sanguíneo de la piel (5,7).

Se demostrado que la respiración profunda induce una vasoconstricción en las extremidades, lo cual es mediado por el sistema nervioso simpático y desaparece en las extremidades desnervadas. La prueba del frío, la maniobra de Valsalva y la maniobra de ponerse de pie (cambio de posición), también inducen vasoconstricción periférica mediado por el sistema nervioso simpático (4,7).

El reflejo venoarteriolar es un reflejo axonal provocado por un incremento en la presión venosa transmural inducida por la gravedad y por otros estímulos como el aumento de la presión venosa por un torniquete. El reflejo es mediado por fibras simpáticas C en el tejido cutáneo, tejido adiposo subcutáneo y músculo. Se conoce que un incremento venoso transmural de 25 milímetros de mercurio (mmHg.) puede disminuir el flujo sanguíneo en aproximadamente el 50%. Bajar el tobillo de un individuo en posición supina 40 centímetros (cm) por debajo del nivel del corazón puede inducir esta respuesta. El reflejo venoarteriolar incrementa las resistencias periféricas y puede también proteger contra el desarrollo de edema. Este reflejo incrementa el barorreflejo mediante cambios que se presentan en respuesta a la actividad ortostática (8). El reflejo esta reducido en pacientes con diabetes mellitus y otras neuropatías autonómicas, aunque algunos estudios sugieren que la sensibilidad y especificidad de la prueba es baja para su uso como prueba clínica estándar aunque existen serias dudas de esta idea principalmente por defectos metodológicos (8).

Métodos utilizados para la medición de la respuesta vasoconstrictora incluyen la fotopleletismografía, el ultrasonido Doppler y la termografía. Varios autores han reportado buenos resultados con la flujometría Doppler láser (8).

Aunque pruebas de la función autonómica cardíaca, tales como la maniobra de Valsalva, variaciones del intervalo R-R durante la respiración profunda, cambios de la

frecuencia cardiaca al ponerse de pie dan importante información. Sin embargo se ha subestimado la verdadera utilidad de la medición del flujo sanguíneo de la piel para detectar alteraciones autonómicas focales o generalizadas (8).

En este estudio se evaluó la inervación simpática periférica de los vasos sanguíneos de la piel en pacientes con neuropatía diabética por medio del estudio del flujo sanguíneo de la piel (FSP) y el reflejo venoarteriolar (RVA) por medio de un fotopleetismógrafo infrarrojo. Se evaluó el FSP durante las siguientes condiciones, reposo, respiración rítmica, maniobra de Valsalva. El RVA fue valorado con el cambio de posición de la mano arriba, abajo y a nivel del corazón.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neuropatía diabética es una de las más frecuentes complicaciones de la diabetes mellitus y está asociada con factores de riesgo cardiovascular y mortalidad. Por lo anterior es verdaderamente importante tener métodos diagnósticos accesibles para la evaluación de estos pacientes.

Existen diversas técnicas para la evaluación de la función autonómica de pacientes con neuropatía diabética como la variabilidad de la frecuencia cardiaca a diversos estímulos, la respuesta simpática de la piel, evaluación del flujo sanguíneo de la piel por flujometría Doppler láser, iontoforésis de fármacos y fotopleletismografía.

El estudio el flujo sanguíneo pulsátil de la piel, también denominado “reflejo vasomotor cutáneo” ha demostrado disminución de dicho flujo con la maniobra de Valsalva, la inspiración profunda y rítmica, a la contracción muscular, así como al ponerse de pie, esto en sujetos sanos (4,5,7,8). El flujo sanguíneo de la piel se ha encontrado alterado en pacientes con neuropatía por lepra, neuropatía alcohólica, neuropatía de fibras delgadas y diabetes mellitus (8).

La medición de la variabilidad del flujo sanguíneo de la piel por medio de un fotopleletismógrafo diseñado para tal efecto colocado en el dedo índice se ha llevado a cabo en varios trabajos con sujetos sanos, validando su utilidad con diversas maniobras respiratorias (4,7). No se ha utilizado este método para la evaluación del reflejo venoarteriolar con cambios de posición. Es un método de estudio accesible, económico, con técnica fácil de realizar y no invasivo que puede ayudar a identificar y complementar el estudio de pacientes con neuropatía diabética evidenciando alteración del sistema nervioso autónomo por la alteración en el flujo sanguíneo de la piel y del reflejo venoarteriolar.

ANTECEDENTES

El sistema nervioso autónomo es un componente sumamente importante de una red central y periférica encargada de la homeostasis y la adaptación. Este regula la presión arterial y el flujo sanguíneo regional en respuesta a demandas metabólicas en los diferentes órganos, la termorregulación, motilidad y secreción de los tractos gastrointestinal y respiratorio, micción y función sexual (1).

El sistema nervioso autónomo tiene tres subdivisiones: el sistema nervioso simpático, parasimpático y entérico (1). Los sistemas simpático y parasimpático tienen una neurona preganglionar central en el tronco encefálico o en la médula espinal y una neurona periférica en el ganglio autonómico (vías eferentes). El sistema nervioso entérico, por otro lado, está formado por neuronas localizadas en los ganglios de las paredes del sistema digestivo (1,2).

Un importante componente del sistema de control autonómico consiste en las vías aferentes viscerales, constituida prácticamente por todas las vías sensoriales (2). Estas vías llevan información de la periferia (reflejos viscerales), como el dolor visceral o el control de la presión arterial, hacia núcleos centrales, y regula la función por medio de liberación antidrómica de señales neuroquímicas (1,2). En el caso de la presión arterial, los grandes barorreceptores aferentes del seno carotídeo y el cayado aórtico envían información al cerebro a través de los nervios craneales IX (glosofaríngeo) y X (vago). Los receptores del corazón y pulmones (barorreceptores cardiopulmonares), piel, músculos y vísceras también influyen en la presión sanguínea (2). Lo anterior ejemplifica perfectamente la extensa y compleja comunicación que existe por el sistema nervioso autónomo para la homeostasis y adaptación.

El control central de la función autonómica depende de una red neuronal distribuida a través del neuroeje. Estas neuronas reciben numerosas aferencias e integran su información de acuerdo al tipo de estímulo y estado de comportamiento a presentar (1). Después de que converge toda esta información, esta es evaluada y un patrón específico de respuesta autonómica es liberada a la periferia. La red

autonómica central esta formada por neuronas en la región insular, la corteza del cíngulo anterior, la amígdala, hipotálamo, sustancia gris periacueductal, núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario, formación reticular ventrolateral y el rafe medular (1,2).

Organización anatómica y funcional básica del sistema nervioso autónomo periférico

Las vías eferentes del sistema simpático y parasimpático transmiten señales del cerebro a la periferia por medio de dos neuronas. La primera neurona se le conoce como neurona preganglionar (columna eferente visceral general del tronco encefálico y la médula espinal). La segunda neurona sale de los ganglios autonómicos e inerva estructuras u órganos blanco, también conocida como neurona efectora periférica (1).

Las neuronas preganglionares envían pequeños axones mielinizados a los ganglios autonómicos periféricos y al sistema nervioso entérico. Las neuronas de los ganglios simpáticos y parasimpáticos envían axones desmielinizados (axones postgangliónicos), para inervar el corazón, músculo liso, y glándulas écrinas y exócrinas. El ganglio parasimpático periférico se localiza muy cerca con el órgano efector y envía pequeños axones a inervar este último (1).

Sistema nervioso simpático

El sistema nervioso simpático conecta su salida con los grandes núcleos del hipotálamo, mesencéfalo y tronco encefálico, y descienden por la médula espinal cervical, donde los axones hacen sinapsis en la masa celular intermedia lateral (2). Las neuronas simpáticas preganglionares se localizan en este núcleo medular a nivel T1 hasta L2 (1,2). Los segmentos espinales T1 a T3 inervan la cabeza, T1 a T6 las extremidades superiores y vísceras torácicas, T5 a T11 las vísceras abdominales y T11 a L2 las extremidades inferiores, pélvicas y órganos perineales (1,2).

Los axones simpáticos preganglionares salen a través de las raíces ventrales y pasan vía ramas comunicantes blancas en el correspondiente nervio espinal en busca de la cadena simpática paravertebral. Los ganglios simpáticos paravertebrales son estaciones de relevo primario para las entradas preganglionares. Estos inervan todos los tejidos y órganos, excepto aquellos del abdomen, pelvis y perineo (2).

El ganglio estrellado recibe fibras preganglionares de los segmentos T2 a T6. Este envía axones postganglionares que se unen al nervio periférico vía sustancia gris comunicante, y sigue la distribución del correspondiente nervio somático e inerva los vasos sanguíneos y las glándulas sudoríparas en las extremidades superiores y el tronco. Estas proyecciones provocan vasoconstricción o vasodilatación en la piel y músculos, sudoración, o piloerección, dependiendo del grado de activación o inhibición simpática. El ganglio estrellado, junto con otros ganglios cervicales y torácicos, inervan los plexos esofágico, pulmonar y cardiaco. Estas emergencias simpáticas evocan aceleración cardíaca y broncodilatación. Los ganglios paravertebrales lumbares inervan los vasos sanguíneos y glándulas sudoríparas en las extremidades inferiores (1,2). Es por esto que en la evaluación del sistema nervioso autónomo se considera necesario el registro simultáneo de varios parámetros fisiológicos al mismo tiempo, como el flujo sanguíneo de la piel, respuesta simpática de la piel, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca.

Los ganglios paravertebrales están localizados en la región anterior a la aorta abdominal, muy cerca al origen de las arterias celiaca y mesentérica. Estos inervan todos los órganos abdominales, pélvicos y perineales. Axones preganglionares de los segmentos espinales L1 y L2 en los nervios espláncnicos hacen sinapsis en el ganglio mesenterio inferior. Este envía axones al plexo hipogástrico inervando el colon descendente, recto, vejiga y órganos sexuales. Estas vías simpáticas provocan vasoconstricción, relajación del músculo liso de la vejiga y el recto, constricción del esfínter interno de la vejiga, el recto y eyaculación (1,2).

Sistema nervioso parasimpático

Las eferencias parasimpáticas surgen de las neuronas preganglionares localizadas en núcleos del tronco encefálico y la médula espinal sacra. Los axones parasimpáticos preganglionares viajan una larga distancia antes de eventualmente llegar a su ganglio terminal, el cual se encuentra normalmente muy cerca al órgano blanco (1,2).

Los núcleos parasimpáticos preganglionares craneales tienen proyecciones a través de los nervios craneales III, VII, IX y X, e inervan los ojos, glándulas lagrimales y salivales, corazón y pulmones, y el tracto gastrointestinal con sus estructuras asociadas por debajo del nivel del colon (1,2). La mayoría de las salidas parasimpáticas preganglionares del tronco encefálico son provenientes del nervio vago. El nervio

vago inerva el corazón, tracto respiratorio y el tracto gastrointestinal con excepción del colon descendente y el recto. Muchas de las neuronas vagales preganglionares están situadas en el núcleo motor dorsal del vago, enviando inervación a los tractos gastrointestinal y respiratorio, y contribuyendo a la inervación del corazón. La inervación vagal preganglionar al corazón principalmente surge de una subpoblación de neuronas localizadas en la porción ventrolateral del núcleo ambigu. El vago ejerce efectos cardioinhibitorios, visceromotores y secretomotores (1,2).

La inervación sacra preganglionar surge de las neuronas del núcleo preganglionar sacro localizado en la sustancia gris lateral de los segmentos espinales S2 y S3. Estos axones viajan vía la raíz ventral de los nervios esplácnicos pélvicos, uniéndose al plexo hipogástrico inferior, e inervando el colon, vejiga y órganos sexuales. La inervación parasimpática evoca contracción del músculo detrusor de la vejiga y el músculo liso circular del recto. Así mismo, evoca vasodilatación del tejido cavernoso del pene, requerido para la erección del pene, considerando que la inervación simpática controla la eyaculación (1,2).

Sistema nervioso entérico

El sistema entérico esta formado por varios tipos de neuronas sensitivas, interneuronas y neuronas motoras. Estas neuronas están localizadas en las paredes del intestino en el plexo entérico y en el plexo submucoso. Estos forman un circuito interno que modula la motilidad, secreción y flujo sanguíneo en el tubo digestivo. Aunque el control del intestino esta mediado de forma importante por conexiones locales, inervación del nervio vago y del ganglio paravertebral pueden modular esta actividad (2).

Aferencias viscerales

Las aferencias viscerales informan al SNC de los eventos mecánicos y químicos de los órganos periféricos. Esta información puede ser muy específica, como dolor e iniciar una respuesta refleja como consecuencia. El núcleo del tracto solitario (NTS) es el principal sitio de integración de información de la mayoría de funciones del cuerpo. La porción rostral del NTS recibe aferencias del gusto, principalmente vía el nervio facial (ganglio geniculado), pero también del vago y el glossofaríngeo. La porción intermedia recibe aferencias gastrointestinales. La porción caudal del NTS

recibe información aferente de los barorreceptores, receptores cardiacos, quimiorreceptores y receptores pulmonares (1,2).

Trasmisión neuroquímica

El principal neurotransmisor de las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas es la acetilcolina (ACh) (1,2). La ACh ocasiona rápida excitación de las células ganglionares vía receptores nicotínicos. La ACh es también el principal neurotransmisor de las neuronas ganglionares parasimpáticas y de las neuronas simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas. El principal neurotransmisor simpático es la norepinefrina (NE). La NE actúa por medio de varios subtipos de receptores adrenérgicos (1).

Trasmisión colinérgica

La ACh es sintetizada por la enzima acetilcolina transferasa, y sus efectos en la hendidura sináptica son terminados por hidrólisis rápida por la enzima acetilcolinesterasa. Los efectos de la ACh son mediados por los receptores nicotínicos y muscarínicos (3).

Los receptores ganglionares nicotínicos de ACh están compuestos de subunidades $\alpha 3$ y $\beta 4$. Este es un canal de cationes dependiente de ligando que provoca la trasmisión excitadora rápida en los ganglios autonómicos, medula adrenal y el sistema nervioso entérico (1,3).

Los receptores muscarínicos son receptores proteína G dependientes que incluyen varios subtipos. Los receptores M1 (incluyendo M1, M3 y M5) provocan la despolarización por inhibición en el transporte de K^+ e incremento de la liberación intracelular de Ca^{2+} . En contraste, los receptores M2 (incluyendo los receptores M2 y M4) inhiben la adenilato ciclasa, activando los canales de K^+ , e inhibiendo los canales presinápticos de Ca^{2+} . En órganos periféricos, los receptores M3 evocan la mayoría de la activación inducida por la ACh en la contracción del músculo liso visceral y secreción de las glándulas exocrinas y liberación de óxido nítrico (ON) que provoca vasodilatación. Los receptores tipo M2 provocan los efectos inhibitorios del nervio vago sobre el automatismo cardiaco, excitabilidad y conducción. Los receptores M2 también evocan contracción del músculo liso en la vejiga y el intestino por medio de la inhibición de la adenilato ciclasa y la producción de monofosfato de

adenilato ciclasa, lo cual antagoniza el efecto de relajación del músculo liso de los receptores β de estos órganos (3).

Trasmisión adrenérgica

Con excepción de las glándulas sudoríparas, la norepinefrina (NE) es el principal neurotransmisor en las neuronas ganglionares simpáticas. La epinefrina es liberada por las células cromafines de la medula adrenal y actúa como hormona circulante (3). Estas catecolaminas, o bien, su precursor dopamina, puede también ser liberada de las terminales simpáticas, las cuales son sintetizadas a partir de L-tirosina por la acción de la tirosina hidroxilasa, la cual cataliza la conversión de L-tirosina a L-dihidroxifenilalanina (L-dopa). La L-DOPA es descaboxilada a dopamina por la enzima citoplasmática no específica dopa decarboxilasa, y la dopamina es convertida a NE por acción de la dopamina β hidroxilasa. La NE es depositada en vesículas sinápticas por acción de transportadores monoamino vesiculares. Su liberación en terminales sinápticas es modulada por varios receptores presinápticos (1,3).

La NE y epinefrina actúan por medio de tres familias de proteínas G uniéndose a sus receptores, los receptores α 1-, α 2- y β . Los receptores α 1 provocan liberación de Ca^{2+} intracelular, dando como resultado contracción de músculo liso en los vasos sanguíneos, músculo dilatador de la pupila, cuello de la vejiga y (vías deferentes). Los receptores α 2 inhiben la adenilato ciclasa y la entrada de Ca^{2+} y activan la entrada de K^+ . Estos receptores provocan la inhibición presináptica de la liberación de NE (autoreceptores) o bien de otros neurotransmisores. Los receptores β 1 evocan la estimulación simpática del automatismo cardiaco, excitabilidad y contractibilidad; los receptores β 2 provocan la relajación del músculo liso en algunos vasos sanguíneos (como la cara por el facial), bronquios, vejiga e intestino, y los receptores β 3 provocan lipólisis en la grasa parda, la cual es importante para la termogénesis (1,3).

Control neuronal de la circulación periférica

Una vez explicada las características anatómicas y funcionales del sistema nervioso autónomo, explicaremos los mecanismos por los cuales se regula la función de la circulación periférica.

En 1852 Claude Bernard, al estudiar la influencia de los nervios simpáticos sobre la temperatura de la oreja del conejo, descubrió que la destrucción del simpático cervical aumentaba la temperatura y producía enrojecimiento de la propia oreja. Para explicar estos cambios postuló la hipótesis de un tono vasomotor dado por el sistema nervioso simpático, ya que supuso que la pérdida de este tono era lo que determinaba la vasodilatación cutánea (4).

A fines del siglo XX se descubrió que existe unidad entre el endotelio y el músculo liso arteriolar, y que los vasos sanguíneos que proporcionan la resistencia vascular cuentan con una densa inervación de nervios periféricos amielínicos muy delgados de tipo C, que conducen a una velocidad de 1.5 metros por segundo (4).

Se descubre que la frecuencia cardíaca, la tensión arterial sistólica y las fibras nerviosas autonómicas que inervan los vasos musculares muestran oscilaciones respiratorias y no respiratorias similares a las descritas por Ludwig Traube, Ewald Hering y Sigmund Mayer. (5) Estos investigadores, en el siglo XIX descubrieron que la tensión arterial presenta oscilaciones sincrónicas con la respiración y otras más lentas. Las primeras, relacionadas con la respiración, se llaman ondas de Traube-Hering y las más lentas, no respiratorias, se denominan ondas de Mayer (4).

La circulación periférica está regulada por mecanismos nerviosos y otros propios del sistema circulatorio. Los primeros de estos proporcionan una regulación rápida de la circulación y además controlan grandes porciones del sistema vascular de manera simultánea (4).

El sistema nervioso autónomo es el encargado de regular la circulación, el cual, como vimos anteriormente se divide en sistema nervioso simpático (SNS) y sistema nervioso parasimpático (SNP) (1,3,4). De las dos divisiones, la parte más importante en la regulación de la vasculatura le corresponde al SNS, mientras que el SNP tiene mayor influencia sobre la regulación cardíaca (4,5). El SNS inerva casi todos los vasos sanguíneos, con predominio de las arteriolas, que se consideran como los vasos de resistencia (6). El SNP inerva a los vasos sanguíneos de las porciones craneales y sacras (4,6).

La regulación central del tono vascular está dada por el centro vasomotor de la sustancia reticular del bulbo y del tercio inferior de la protuberancia. Este centro

vasomotor consta de un área vasoconstrictora productora de NA, C1, localizada en la región anterolateral de la parte superior del bulbo, la que proyecta sus fibras a las neuronas simpáticas de la médula espinal; un área vasodilatadora, A1, de localización más baja con respecto a la previa y que inhibe la acción de C1, y un área sensitiva A2, localizada en el haz solitario, cuyas aferencias proceden de los nervios vagos y glossofaríngeos y es una de las estructuras más importantes para la integración del reflejo barorreceptor. Las eferencias se conectan con los núcleos C1 y A1 para regular esta función. Las porciones laterales del centro vasomotor ejercen un efecto excitatorio sobre la función cardíaca, mientras que la porción medial tiene una función inhibitoria efectuada a través del nervio vago. El centro vasomotor también está controlado por áreas superiores, como la sustancia reticular de la protuberancia, mesencéfalo y diencéfalo, así como el hipotálamo y la corteza cerebral, en particular la parte anterior del lóbulo temporal, el área frontoorbitaria, la circunvolución del cuerpo calloso, la amígdala, el *septum pellucidum* y el hipocampo; todas estas pueden tanto excitar como inhibir, de acuerdo con la porción que se active (6).

Para la regulación neuronal periférica de la circulación son necesarias la integración de varios receptores localizados en las paredes de los vasos sanguíneos, las cavidades cardíacas, la pared torácica y en los músculos. Estos receptores participan en la integración de reflejos que permiten mantener una circulación con el mínimo de variaciones. Los receptores y reflejos más importantes se describen a continuación.

Reflejo axónico venoarteriolar

Cuando la presión intravenosa de las extremidades se incrementa por encima de 25 mmHg (por ejemplo, al ponerse de pie o al inflarse un brazalete que ocluya la circulación venosa pero no la arterial) se activa un reflejo axónico local por incremento de la presión venosa transmural en venas pequeñas, basado principalmente en circuitos simpáticos adrenérgicos postgangliónicos, que causa vasoconstricción de las arterias pequeñas locales y esfínteres precapilares de la piel, de los músculos y el tejido adiposo, lo cual puede aumentar alrededor de 40% las resistencias vasculares periféricas (4,19,21,23). El reflejo venoarteriolar (RVA) es por lo tanto un reflejo axonal provocado por un incremento en la presión venosa transmural. El RVA es mediado por fibras simpáticas C. Durante la ortostasis, se ha

sugerido que más del 45% del incremento en el tono vascular sistémico es debido al RVA y el restante 55% a mecanismos reflejos centrales evocados por barorreceptores (23). Por esto se considera que alteraciones en el RVA puede ser un mecanismo que contribuye en la poca tolerancia ortostática en pacientes con síndrome de taquicardia postural ortostática (24). Se conoce por varios estudios que el incremento venoso transmural de 25 mmHg puede disminuir el flujo sanguíneo de la piel (FSP) en aproximadamente el 50%. Bajar el tobillo de un individuo en posición supina 40 cm por debajo del nivel del corazón puede inducir esta respuesta. El RVA protege el lecho capilar en contra de presión hidrostática incrementada, incrementando las resistencias periféricas y evitando el desarrollo de edema distal (8). Así mismo, juega un papel importante en el control cardiovascular del humano durante el estrés ortostático (24). Este reflejo incrementa el barorreflejo, mediando cambios que se presentan en respuesta a cambios ortostáticos (8). Figura 1.

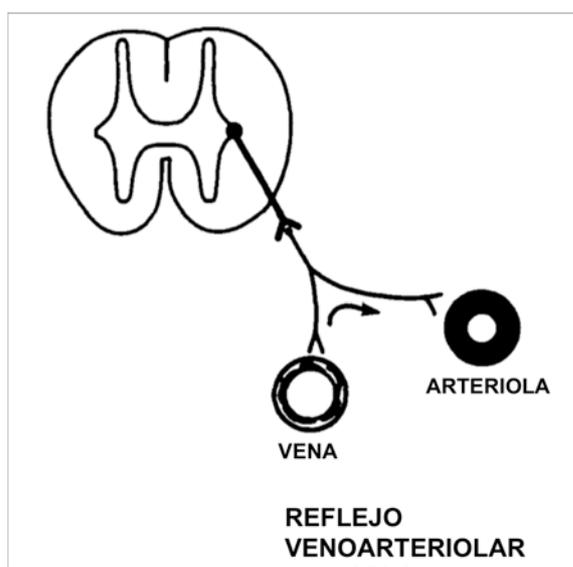


Figura 1. La posible vía del reflejo venoarteriolar. El receptor es la pequeña vena y el efector es la arteriola. El impulso pasa antidrómicamente por el axón sudomotor simpático postgangliónico un punto de la vía, donde ortodrómicamente activa al efector. El axón pregangliónico y postgangliónico surge de la médula espinal y muestra estructuras gruesas y delgadas respectivamente (28).

Un estudio hecho en los Estados Unidos por Crandall y colaboradores pone en duda el mecanismo adrenérgico del RVA cutáneo en humanos (22). Se monitorizó el FSP por medio de flujometría Doppler láser (FDL) en el antebrazo y se administró de forma local terazosina (antagonista α_1), yohimbina (antagonista α_2), fentolamina (antagonista no selectivo α) y tonsilato de bretilio (inibidor de la neurotransmisión de los nervios adrenérgicos) vía microdiálisis intradérmica o inyección. Se colocó la extremidad 35 ± 5 cm abajo del nivel del corazón. Ningún fármaco abolió el RVA, por lo cual sugieren que esta respuesta no se debe a mecanismos adrenérgicos, y proponen que se deba a mecanismo miogénicos asociados con cambios en la presión vascular o es mediado por un mecanismo neural no adrenérgico y posiblemente local (22).

Lo anterior nos dice que el mecanismo neural para explicar esta respuesta no ha sido completamente definido. No obstante es importante comentar que existe mayor información que apoya la participación del sistema nervioso adrenérgico en este reflejo (27).

Reflejos cardiopulmonares

Hay varios receptores localizados en la cavidad torácica. Con base en su localización, pueden incrementar o disminuir las resistencias vasculares periféricas (RVP) y la frecuencia cardiaca (FC) (6). Cuando disminuye el volumen sanguíneo, se produce un reflejo que activa al SNS y que, a su vez, causa vasoconstricción, aumento de las RVP y disminución de la capacitancia venosa (4).

Receptores pulmonares de estiramiento

Las aferencias vagales de los pulmones que son sensibles al estiramiento causan inhibición de la función simpática, así como variaciones de la actividad del barorreceptor (BR), que se sincroniza con la respiración; lo anterior lo logran mediante la inhibición central del núcleo ambiguo en la inspiración y activación en la espiración (4,5,6). Durante el inicio de la espiración, hay disminución de la FC, de la contracción cardiaca, de las resistencias vasculares periféricas (RVP) y de la velocidad de conducción auriculoventricular por aumento de la actividad vagal cardioinhibitoria, mientras que durante la inspiración ocurre lo opuesto (4,6), incluyendo la disminución del FSP. Todo lo anterior lleva a la coordinación ciclo por

ciclo de la FC, RVP (flujo sanguíneo de la piel), tiempo y fuerza de contracción, volumen sistólico de ambos ventrículos y retorno venoso (4,6).

Barorreceptores arteriales de alta presión

Se identifican principalmente dos barorreceptores con aferencias parasimpáticas, el seno carotídeo y el seno aórtico. Ambos se encuentran con inervación aferente por el nervio glossofaríngeo mediante el nervio de Hering, en el primero, y el vago en el segundo (6). Estos receptores son activados por el aumento de presión sistólica, diastólica y el pulso sobre la paredes arteriales, es decir, son mecanorreceptores. Esto produce un reflejo que se integra a nivel central, en el núcleo del haz solitario inhibiendo la acción simpática provocando disminución de las RVP y de la PA, con aumento de la FC y el gasto cardiaco (5,6).

La respuesta para mantener la PA tiene una fase rápida mediada por el seno carotídeo y otra más estable mediada por el seno aórtico. En el primero existen más fibras mielínicas tipo A y en las segundas más fibras amielínicas tipo C, aunque ambos receptores poseen las dos fibras. El tiempo de reacción más lento observado en el seno aórtico (fase estable) es explicado por que funciona a presiones 30 a 50 mmHg más altas que el seno carotídeo (4).

Explicado por la sensibilidad del barorreceptor (SBR), se explica que al ponerse de pie, hay una elevación inicial de la PA y de las RVP seguida de una hipotensión brusca transitoria que tiende a estabilizarse a los 30 segundos, y que normalmente se logra antes de los 5 minutos. Al mismo tiempo, hay aumento de la FC. Esto puede observarse también en la maniobra de Valsalva. La SBR también varía y tiende a sincronizarse durante la respiración rítmica, durante la cual muestra una tendencia a ser mayor durante la fase inspiratoria y menor durante la fase espiratoria (4,5,6).

La inervación predominante de los vasos sanguíneos es simpática, con escaso aporte parasimpático, salvo en las estructuras faciales y de los cuerpos cavernosos. Esta inervación simpática proporciona también vías aferentes al BR (barorreceptores con aferentes simpáticos) que transcurre por los nervios simpáticos hasta los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal. Estas terminales al ser estimuladas

provocan aumento de la presión arterial, del volumen cardiaco y de la fuerza de contracción (4).

Quimiorreceptores y sus reflejos

Los quimiorreceptores (QR) son células quimiosensibles a la estimulación de la concentración de oxígeno y el aumento del dióxido de carbono y de hidrogeniones. Están ubicados en pequeñas estructuras sobre las paredes vasculares que son objeto de importante aporte sanguíneo, siendo las más importantes el seno carotídeo y el cuerpo aórtico. La estimulación de estos receptores excita las fibras nerviosas parasimpáticas que van junto a las de los BR al centro vasomotor, lo que determina un aumento de la PA. Los QR sólo actúan cuando la PA se encuentra por debajo de 80 mmHg (4).

Ergoceptores

Son aferentes amielínicas quimiosensibles de pequeño calibre localizadas en el músculo esquelético cuya activación por los metabolitos producidos durante el ejercicio aumenta la actividad simpática, la presión arterial y el flujo sanguíneo local (4,6).

Flujo sanguíneo de la piel (FSP)

El sistema nervioso autónomo mantiene la temperatura corporal en el humano de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}$ Celsius (9). El FSP en humanos puede incrementarse o disminuir en respuesta a estrés térmico. La vasodilatación termorregulatoria puede incrementar el FSP de 6 a 8 L/min durante la hipertermia severa. Tal respuesta de la circulación de la piel es vital para la termorregulación normal en humanos (10). Por lo tanto, la principal función del FSP es la termorregulación. La vasodilatación y el incremento del FSP (conjuntamente con la sudoración) son esenciales en la disipación del calor durante la exposición al mismo o el ejercicio. Durante la exposición al frío, la vasoconstricción en la piel disminuye la pérdida de calor corporal y protege en contra de la hipotermia (6,9,10). Por esto, alteraciones en el control del FSP tiene importantes implicaciones clínicas y puede sustancialmente alterar la capacidad de mantener la temperatura corporal normal. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, alteraciones en el control vascular cutáneo pueden contribuir al incremento en la incidencia de enfermedades por calor (golpe de calor) durante temperaturas ambientales elevadas (10). A pesar de estas importantes implicaciones clínicas,

persisten errores conceptuales en la literatura. Por ejemplo, es comúnmente, e incorrectamente pensado que el control neuronal simpático del FSP en humanos incluye únicamente nervios vasoconstrictores, que el control neurovascular cutáneo no es regulado por reflejos autonómicos reguladores de la presión arterial (comentados en el apartado de control neuronal de la circulación periférica) y que la liberación local de algunos transmisores (bradicinina) es responsable de la vasodilatación cutánea durante el aumento de la temperatura. Estos puntos serán tratados y analizados a continuación.

El control central de la termorregulación se encuentra en la región preóptica / anterior del hipotálamo (termostato) en el cerebro (9). Información sobre la temperatura interna (central) y de la superficie (piel) es transmitida a estos núcleos, los cuales coordinan una adecuada respuesta eferente (10).

El flujo sanguíneo de la piel en reposo en un ambiente termoneutral es de aproximadamente 15 ml/min, lo cual resulta en disipación de aproximadamente 80 a 90 kcal/h. Durante el ejercicio o la exposición a calor, incrementa la temperatura corporal, hay vasodilatación cutánea y sudoración. Esta co-activación del flujo sanguíneo de la piel y las glándulas sudoríparas es bien conocida y estudiada por Estañol y colaboradores durante varias maniobras respiratorias y de estrés emocional (7). La vasodilatación cutánea aumenta el FSP varias veces, incrementándose la transferencia convectiva de calor interno a la periferia. Estos cambios requieren incremento del gasto cardíaco y redistribución del flujo sanguíneo de algunas áreas, como la región esplácnica en donde se observa vasoconstricción (6,10). Estos ajustes son usualmente suficientes para mantener la demanda por el incremento del flujo sanguíneo de la piel, tales como llevar oxígeno a órganos como el corazón y no comprometer su función (10). Con la disminución de la temperatura interna o central, se detiene la sudoración y el FSP regresa a lo normal.

Los vasos sanguíneos cutáneos reciben importante inervación simpática (9). En el humano, la circulación cutánea es la única que está controlada por dos poblaciones de nervios simpáticos. Los bien conocidos nervios vasoconstrictores adrenérgicos simpáticos y un sistema mal comprendido de vasodilatación simpática que se activa principalmente durante la hipertermia. Los nervios simpáticos vasoconstrictores y vasodilatadores inervan todas las áreas de la piel no glabra,

mientras las áreas de piel glabra (palmas, plantas y labios) es inervada por nervios vasoconstrictores simpáticos únicamente (10). Otra importante distinción entre la piel glabra y no glabra es la presencia de anastomosis arteriovenosas (AAV), que son conductos de paredes gruesas y de baja resistencia que permiten el paso de grandes flujos de sangre directamente de las arteriolas a las vénulas. El 90 a 98% del flujo sanguíneo en los dedos pasa a través de las AAV (20). En la piel glabra, las AAV son numerosas y ricamente inervadas por nervios vasoconstrictores simpáticos (10). Por lo tanto, en estas áreas (por ejemplo los dedos de manos y pies), la apertura y cierre de estas AAV pueden causar cambios sustanciales en el FSP.

Los nervios vasoconstrictores simpáticos liberan norepinefrina, la cual interactúa con receptores pos-sinápticos α_1 y α_2 sobre las arteriolas cutáneas y las AAV. Adicionalmente, los nervios vasoconstrictores noradrenérgicos liberan uno o más co-trasmisores que también causan vasoconstricción, como el neuropéptido Y. (10)

La presencia de vasodilatación simpática activa en la piel humana se describió desde 1930. Las observaciones originales se basaron en la medición de la temperatura de la piel y observación visual de ruborización en sujetos normales y con extremidades simpatectomizadas durante el calentamiento corporal pasivo (14). Evidencia actual sugiere que la vasodilatación activa es mediada por co-trasmisión de nervios colinérgicos simpáticos. La inhibición presináptica local de nervios colinérgicos con toxina botulínica abole la vasodilatación cutánea activa (15).

Otro estudio (16), sobre el mecanismo de la vasodilatación cutánea activa sugieren que la bradicinina es la sustancia vasodilatadora responsable, secundaria a la actividad de las glándulas sudoríparas. Sin embargo, a pesar de que la sudoración y la vasodilatación cutánea están funcionalmente ligadas y casi temporalmente coinciden, cambios en un sistema no siempre se asocia a cambios en el otro sistema (10). La exacta relación entre nervios sudomotores y vasodilatadores, o bien, la sustancia vasodilatadora de fondo por si misma, necesita ser mejor estudiada (10).

El mecanismo de la vasodilatación cutánea activa incluye un moderado papel del óxido nítrico. Investigaciones recientes utilizaron microdiálisis cutánea local de Ng-nitro-L-arginine metilester (L-NAME), un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa, antes o durante el incremento de la temperatura corporal y bloqueo farmacológico

local de la síntesis del óxido nítrico mostrando inhibición de la vasodilatación activa (17,18). Así mismo se encontró que las prostaglandinas tienen un importante papel en la vasodilatación activa. En promedio, se considera que el óxido nítrico contribuye aproximadamente un 30% en la respuesta vasodilatadora activa durante estrés por calor (18).

Otras sustancias relacionadas con la vasodilatación de la piel e incremento de la permeabilidad vascular son la sustancia P, taquicinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) – neurogénesis de la inflamación (6). Estas sustancias actúan por un mecanismo local. Los nervios sensitivos locales responsables de la respuesta a un estímulo dañino (calor) son principalmente fibras C aferentes, que su estímulo causa vasodilatación local vía liberación antidrómica de PRGC, sustancia P y taquicinina A. Estas aferencias son estimuladas por capsaicina, la cual se une a receptores vanilloide (VCR1) en las terminaciones nerviosas y causan despolarización vía la apertura de canales catiónicos. Esto resulta en sensación local de calor y vasodilatación (10).

Además de los cambios de temperatura, existen otros estímulos que modifican el flujo sanguíneo de la piel. En 1939 Burton descubrió que el FSP tiene fluctuaciones espontáneas en frecuencia y amplitud (13). Él atribuyó estos cambios a la temperatura de la piel. Desde ese momento, el entendimiento de estas fluctuaciones rítmicas han sido tema de controversia. Se ha postulado que estas oscilaciones son consecuencia de a) regulación local, b) cambios en la presión sanguínea sistémica y c) cambios simpáticos en los vasos sanguíneos de la piel (11). Hay disminución del flujo con la maniobra de Valsalva, la inspiración profunda y rítmica a 6 por minuto (11), ponerse de pie, contracción muscular (12), estrés emocional y frío local en la piel (10); maniobras que aumentan la actividad simpática al corazón y de los vasos sanguíneos y disminuyen la actividad vagal.

Evaluación del flujo sanguíneo de la piel (FSP)

Las arteriolas, vénulas, capilares y AAV forman la vasculatura de la microcirculación. En la piel, la vasculatura está organizada en un plexo superficial y otro profundo horizontal. El plexo superficial, localizado en la dermis papilar (1 a 2 mm bajo la epidermis), forma las ramas de los haces papilares dérmicos, compuesto por capilares y es el sitio primario para el intercambio de oxígeno y nutrientes. Los

vasos en el plexo profundo (localizados entre la dermis y el tejido subcutáneo), corren paralelos a la superficie de la piel y forman una gran área de flujo sanguíneo por medio del cual se realiza el cambio de calor con el medio ambiente (8). Los mecanismos involucrados en la regulación del flujo sanguíneo microvascular son varios y ya se han comentado en secciones previas de esta revisión. Las AAV, o *shunts* en inglés, son estructuras interesantes y que abundan en los dedos y las yemas de los dedos y son mantenidos en constricción por el simpático.

La piel es rápidamente agredida por cualquier compromiso en el soporte nutricional y se presenta alteración en la viabilidad que lleva a la manifestación de alguna enfermedad. Alteraciones en su función o estructura es vista en enfermedades vasculares ligadas a la diabetes, hipertensión arterial (8) y el fenómeno de Raynaud (29). Por ello, la evaluación de la estructura y la función de la piel puede dar información sobre la presencia de una enfermedad, la extensión de la alteración; la efectividad de la intervención terapéutica; una estrategia para el tratamiento de la enfermedad; y, puede servir como un indicador temprano del inicio de una enfermedad (8).

La piel puede ser evaluada fácilmente por un numero de métodos no invasivos y que están disponibles en el mercado.

Los protocolos de estudio necesitan ser estandarizados para evitar errores en su interpretación. La elección de los sujetos depende de forma importante del tipo de estudio a realizar; sin embargo, factores que pueden influenciar en el registro incluyen la edad, el género, la fase del ciclo menstrual, factores genéticos, la presencia o ausencia de enfermedades de fondo, el uso regular de agentes vasoactivos (alcohol y nicotina), acondicionamiento físico, ansiedad o estrés (8). Utilizar ciertas restricciones específicas, como evitar alimentos específicos con efectos vasoactivos y la cantidad de ingesta de líquidos ya que esto puede afectar la homeostasis cardiovascular (8). El ambiente de la prueba debe ser homogéneo para cada sujeto. Con respecto al cuarto, este debe ser de adecuado tamaño para el investigador y el paciente; debe de tener la temperatura y la humedad controlada; la regulación de la temperatura debe de mantenerse en variaciones no mayores de 1° Celsius durante el estudio, utilizar luz fluorescente para evitar el calor. Debe de ser regulado el estímulo auditivo ya que puede provocar constricción microvascular. El movimiento debe de ser evitado (8).

Los sujetos deben de ser bien informados. Los sujetos deben evitar tomar baños calientes, utilizar agentes tópicos, cremas o talcos, practicar ejercicio extremo y estar cansados antes del estudio (8).

Métodos de evaluación no invasivos

1. Visualización de los microvasos

Capilaroscopia. Este método es utilizado para visualizar la superficie de los microvasos por medio de microscopía óptica. Esto permite la evaluación del flujo sanguíneo en los capilares nutricionales, midiendo el tiempo de tránsito de un eritrocito a través de un único capilar. Es una técnica muy útil en el diagnóstico de enfermedades microvasculares, como el fenómeno de Raynaud (diferenciar entre primario y secundario) y la esclerodermia sistémica. Tiene buena resolución espacial y es relativamente fácil su uso (8).

Tomografía con coherencia óptica. Se basa en la interferencia de la luz blanca. Es de fácil uso, tiene buena resolución espacial y esta relativamente libre de errores del operador. Otra ventaja es que puede ser utilizado para medir el flujo capilar individual. Tiene uso en investigación básica y un potencial diagnóstico en enfermedades que afectan la dermis (psoriasis); malformaciones (vino de oporto), trauma tisular (quemaduras); cambios en la estructura de los vasos; placas ateroscleróticas; y evaluación del ojo (8).

Imagen por resonancia magnética. Tiene buen contraste en tejidos blandos y con penetración profunda sin pérdida de la sensibilidad o resolución. Requiere operadores capacitados. Tiene la capacidad de visualizar tanto los componentes micro y macro cardiovasculares, dando información sobre el flujo dinámico e interacciones moleculares (8).

2. Medición del flujo sanguíneo de la piel

La flujometría Doppler láser (FDL) y la fotopleetismografía (FPG) ofrecen un estimado del FSP. Otro método es la imagen Doppler láser, el cual indica la distribución del flujo de la piel (8).

Flujometría Doppler láser. Se requiere un emisor de luz, un fotodetector y un software. La FDL ha sido utilizado en una variedad de estudios por su relativo fácil

uso. Se ha estudiado por este método la respuesta hiperémica dinámica seguida a un periodo de isquemia; respuestas evocadas por el reflejo venoarteriolar; y, respuestas inducidas por la inspiración profunda. Es un estudio relativamente barato, de fácil uso y no requiere entrenamiento especializado. Ha sido muy bien validado y es de ayuda clínica en el diagnóstico de enfermedades vasculares. No obstante tiene baja resolución espacial, no logrando distinguir entre el flujo dentro del vaso o del tejido. Clínicamente se ha utilizado en artritis reumatoide, enfermedades del tejido conectivo, fenómeno de Raynaud, isquemia severa de piernas y diabetes (8).

Imágenes de perfusión láser Doppler. La ventaja sobre la FDL es que puede evaluar el flujo a través de una región y otra en un único punto, lo cual evita los cambios posibles del flujo sanguíneo al cambio de posición del sensor. Se ha utilizado en la evaluación de pacientes con fenómeno de Raynaud y quemaduras (8).

Fotopletismografía. Mide los cambios de volumen vascular en órganos o regiones. Se necesita un emisor de luz (usualmente rojo o infrarrojo) y un fotodetector. La luz entra en la piel diseminada, y reflejada posteriormente al fotodetector. El grado de absorción es dependiente del volumen de sangre en el tejido; el volumen tisular está inversamente relacionado con la señal registrada. Los parámetros que pueden ser medidos por el FPG incluyen el volumen sanguíneo del tejido (componente DC) y el volumen sanguíneo arterial pulsátil (componente AC). A diferencia de FDL, la FPG tiene una gran penetración tisular y puede reflejar cambios en el volumen venoso y las pulsaciones arteriolas. Otra interesante característica es la capacidad de evaluar la rigidez arterial. Es un método relativamente barato, de fácil uso, de diseño simple, relativamente libre de errores de operador y no requiere operadores experimentados. Tiene un buen valor pronóstico, tiene valor en la evaluación de condiciones con alteración del flujo venoso. Sin embargo, su reproducibilidad es relativamente cuestionada. Tienen una penetración de 3.3 mm y un volumen de medición de 120 mm³. Se ha utilizado en pacientes con fenómeno de Raynaud, en la enfermedad periférica arterial oclusiva de extremidades inferiores. No hay estudios en pacientes con diabetes o la evaluación de las AAV por este método (8).

3. Medición de la temperatura de la piel

La medición de la temperatura de la piel da una medición indirecta del flujo sanguíneo y puede ser medido por la evaluación de la convección térmica o

directamente por la medición de la temperatura de la piel, utilizando termistores o termografía (8).

4. Medición del oxígeno transcutáneo

Los niveles de oxígeno distribuidos en los tejidos pueden ser evaluados por la medición de los niveles de saturación de oxígeno o la presión parcial de oxígeno. Esto se lleva a cabo por medio de electrodos electroquímicos, espectroscopia infrarroja (8).

Maniobras no invasivas para evaluar el flujo sanguíneo de la piel.

Prueba presora del frío y calor. Principalmente utilizada en la evaluación de pacientes con fenómeno de Raynaud (-16° Celsius por 2 min). (8)

Maniobra de Valsalva. Es una maniobra útil para evaluar la integridad de los mecanismos de control cardiovascular autonómico. Se realiza pidiendo al sujeto que trate de exhalar con la boca y la nariz cerrada. Esto incrementa la presión intratorácica, con atrapamiento de sangre en las grandes venas y disminución del retorno venoso. El efecto de esta maniobra combina tanto efectos mecánicos (fases 1 y 3) y autonómicos. En términos de control autonómico, el cambio en la presión intratorácica comprime la aorta, llevando una elevación transitoria en la presión aórtica y bradicardia (fase 1). Este incremento de la presión intratorácica causa una reducción gradual en el volumen de sangre que regresa al corazón y cae el gasto cardíaco. Esto lleva a una caída pasiva de la presión aórtica (fase 2) e incremento de la frecuencia cardíaca. En la parte tardía de la fase 2, la presión sanguínea regresa a su valor de reposo, aunque la frecuencia cardíaca permanece elevada. La fase 3 es un corto periodo y se relaciona con el inicio de la respiración normal. Durante este periodo, las respuestas son pequeñas y transitorias, con presión arterial disminuida y frecuencia cardíaca aumentada. Cuando el retorno venoso se normaliza, el gasto cardíaco y la presión arterial se incrementan rápidamente y el barorreflejo evoca bradicardia (fase 4). Las respuestas pueden ser variables de sujeto a sujeto. Es una de las principales pruebas utilizadas para la evaluación de la función neuronal autonómica (8).

Inspiración profunda. Una inspiración profunda voluntaria estimula al sistema nervioso simpático periférico, provocando constricción cutánea y disminución del flujo sanguíneo. La explicación de tal evento no está completamente claro, pero se

crea es causa de compresión pulmonar; compresión venosa intratorácica; excitación directa de aferencias espinales; y, barorreceptores carotídeos lo cual provoca disminución de la presión sanguínea. Muestra una buena reproducibilidad (8).

Contracción muscular. Al inicio del ejercicio, la contracción muscular lleva a un incremento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial mediado por el simpático. Respuesta que puede ser utilizada para evaluar la influencia del sistema nervioso simpático sobre el control barorreflejo. La contracción muscular también tiene un efecto sobre la actividad simpática de la piel, disminuyendo el flujo en las regiones ricas de AAV (8).

Cambio en la postura. Asumir una postura de pie es una actividad humana fundamental. El sistema autónomo responde con incremento simpático con incremento de la frecuencia cardíaca y el tono vascular periférico (8).

Pruebas de estrés mental. Es una respuesta cardiovascular mediada por el sistema nervioso central y es responsable de cambios en el patrón de disparo de los nervios autonómicos que inervan el corazón y lechos vasculares regionales. Esto lleva a incremento de la frecuencia cardíaca, constricción vascular cutánea y esplácnica (8).

Cambios en la posición de las extremidades. Respuestas miogénicas hacen referencia a las respuestas constrictivas o dilatadoras que se presentan en respuesta a incremento o disminución del estrés transmural. Las respuestas miogénicas han sido evaluadas por alteración del peso del brazo en relación al corazón, por medio de la maniobra del Valsalva y por compresión transitoria del flujo por brazaletes. Estas maniobras son utilizadas para evaluar el RVA (8).

Evaluación del reflejo venoarteriolar

El RVA ha sido evaluado durante la congestión venosa inducida por el descenso del brazo o la pierna por debajo del nivel del corazón, durante la aplicación local de presión negativa o durante la presión proximal provocada por un brazalete inflado (4,10,19,21,22,23,24,25). Sin embargo, durante la utilización de un brazalete inflado, la consecuente reducción del flujo sanguíneo puede no ser únicamente secundaria al reflejo venoarteriolar, porque por si solo, el brazalete inflado puede disminuir la presión de perfusión local entre las arterias y las venas, lo cual puede reducir el flujo sanguíneo en ausencia de vasoconstricción por el RVA (23). Un

estudio discute la relativa contribución de la hemodinámica arteriovenosa, el RVA y el reflejo miogénico sobre la disminución local del flujo sanguíneo por la congestión venosa (23). Se utilizó FDL, administrando anestésico locales en un brazo para bloquear el RVA y en el otro no se administró nada (sitio control), utilizando dos técnicas a) brazo 23 a 37 cm abajo del corazón y b) brazalete inflado a 40 mm / Hg. Al bajar el brazo se observó disminución del FSP en el sitio control y sin cambios en el brazo con anestésico. Concluyen que el RVA es evocado con mayor intensidad al bajar el brazo por debajo del corazón que con la utilización de brazalete inflado. Finalmente, de ambas técnicas (brazo abajo-brazalete), calcularon que durante la congestión venosa inducida por bajar el brazo, cerca del 45% de la vasoconstricción no barorrefleja es inducida por el RVA y el restante 55% por el reflejo miogénico (23).

El RVA nunca ha sido evaluado por medio de FPG, así como tampoco se ha evaluado durante la colocación de la extremidad arriba del nivel del corazón.

El RVA está reducido en pacientes con diabetes y otras neuropatías autonómicas (28), aunque la sensibilidad y especificidad de la prueba en este momento es baja comparada con otras pruebas para evaluar el sistema nervioso autónomo, para ser utilizada como prueba clínica estándar de la función autonómica (27). En este estudio se analizaron tres grupos, un control, pacientes con neuropatía diabética y pacientes con otras neuropatías, utilizando FDL y evaluando únicamente el reflejo al bajar la extremidad del nivel del corazón (28).

La respuesta refleja venoarteriolar a la estasis venosa de 40 mmHg ha sido también investigada por técnicas de lavado local con xenón-133 y por FDL, describiendo respuestas normales en los dedos tanto de pacientes con fenómeno de Raynaud (FR) primario y secundario. Por medio de registro láser Doppler en pacientes con fenómeno de Raynaud se encontró que existe pérdida del RVA en pacientes con FR secundario (19).

Se ha estudiado la respuesta venoarteriolar en pacientes con hemiparkinson, principalmente al encontrar asimetría en la respuesta simpática de la piel. Esto conlleva debate sobre la génesis pre o posgangliónica de la anomalía, por lo cual se evaluó tanto la respuesta simpática de la piel (RSP) como el RVA por medio de FDL (recordando que el RVA es posgangliónico) encontrando asimetría en la RSP,

pero ausencia de anormalidad en el RVA, sugiriendo esto que las anormalidades observadas en el hemiparkinson son preganglionares (21).

También se ha visto que el reflejo venoarteriolar contribuye en el mantenimiento de la tolerancia ortostática en los pacientes con lesión de la médula espinal (23). Encontrando además que durante la disreflexia autonómica aguda después de una lesión en médula espinal hay una disminución de la oxigenación de la piel por debajo del nivel de lesión (23,28).

Flujo sanguíneo de la piel y diabetes mellitus

Individuos con DM parecen tener un riesgo incrementado para enfermedades por calor durante la exposición a temperaturas ambientales elevadas. Estos hallazgos pueden estar en relación con disfunción vasodilatadora cutánea y sugiere una seria alteración en la habilidad de estos pacientes para termorregular el calor (10).

Hay evidencia de respuesta microvascular local alterada en pacientes con DM tipo 2. La vasodilatación cutánea a la iontoforesis local de acetilcolina y nitroprusiato de sodio (medido por flujometría Doppler) está disminuido en pacientes con DM con o sin neuropatía (30,31).

Cambios en el flujo sanguíneo cutáneo son encontrados relativamente en fases iniciales en el curso de la neuropatía diabética periférica y se caracteriza por disfunción neural y endotelial, pero no disfunción del músculo liso. La presencia de alteración importante de fibras C conlleva una importante disfunción en la vasodilatación dependiente del endotelio en pacientes con DM tipo 2, sugiriendo que la función endotelial el óxido nítrico juegan un gran papel en la patogénesis de la neuropatía periférica diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. (32)

OBJETIVOS

1. Demostrar diferencia en el flujo sanguíneo pulsátil de la piel entre sujetos sanos y con neuropatía diabética.
 - a. Caracterizar el grado de alteración del flujo sanguíneo de la piel en pacientes con neuropatía diabética.
2. Demostrar diferencia en el reflejo venoarteriolar de sujetos sanos comparado con pacientes con neuropatía diabética.

HIPÓTESIS

- Los pacientes con neuropatía diabética presentan alteración del flujo sanguíneo pulsátil de la piel y el reflejo venoarteriolar comparados con controles sanos por medio de fotopleletismografía digital.
- Los pacientes con neuropatía diabética no presentan alteración del flujo sanguíneo pulsátil de la piel y del reflejo venoarteriolar comparados con controles sanos por medio de fotopleletismografía digital.

JUSTIFICACIÓN

La medición de la variabilidad del flujo sanguíneo de la piel por medio de un fotopleletismógrafo digital diseñado para tal efecto colocado en el dedo índice se ha llevado a cabo en varios trabajos con sujetos sanos, validando su utilidad con diversas maniobras respiratorias (4,7). No se ha utilizado este método para la evaluación del reflejo venoarteriolar con cambios de posición, y es la primera vez que se evaluará este reflejo con la elevación del brazo 40 centímetros arriba del corazón.

Es un método de estudio accesible, económico, con técnica fácil de realizar y no invasivo que puede ayudar a identificar y complementar el estudio de pacientes con neuropatía diabética, haciendo evidente la alteración del sistema nervioso autónomo, particularmente al sistema nervioso simpático por la alteración en el flujo sanguíneo de la piel y del reflejo venoarteriolar.

PACIENTES, SUJETOS Y METODOS

El diseño del estudio por tener control en la maniobra es cuasiexperimental; por la presencia de un grupo control es comparativo; por la dirección del análisis de casos y controles y por la captación de la información es proyectivo.

Se seleccionaron 12 pacientes con diagnóstico de neuropatía diabética con afección de miembros superiores que acudieron a la consulta externa de neurología o a evaluación en el Laboratorio de Neurofisiología Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y 16 sujetos sanos de 20 a 80 años. A los dos grupos se les realizó evaluación del flujo sanguíneo de la piel y reflejo venoarteriolar utilizando un fotopletismógrafo. Se realizó estadística descriptiva e inferencial de los datos de los sujetos. A todos los pacientes se les realizó estudio de velocidad de conducción nerviosa periférica de miembros superiores e inferiores confirmando la presencia de neuropatía en miembros superiores. Todos los pacientes tenían síntomas de neuropatía en miembros superiores como parestesias, hipoestesia y atrofia de músculos intrínsecos de las manos.

Definición de la unidad de población

Paciente con neuropatía diabética. Paciente de cualquier sexo con edad entre 20 a 80 años, que cuente con el diagnóstico de diabetes mellitus por los siguientes criterios: 1) presencia de síntomas clásicos de diabetes y una glucemia plasmática casual $> 200\text{mg/dl}$; 2) glucosa plasmática en ayuno $>126\text{ mg/dl}$ en dos ocasiones; 3) glucemia $> 200\text{ mg/dl}$ a las dos horas después de carga oral de glucosa de 75 g de glucosa disuelta en agua. Además, para el diagnóstico de neuropatía: 1) síntomas clásicos positivos o negativos; 2) prueba de vibración con diapasón alterada en las 4 extremidades; 3) reflejos de estiramiento muscular aquíleos abolidos; 4) estudio de conducción nerviosa compatible con el diagnóstico.

Paciente sano (control). Paciente de cualquier sexo con edad entre 20 a 80 años, cuyos resultados de laboratorio (prueba tolerancia oral de glucosa, glucosa sérica, hematocrito, colesterol) estén dentro de parámetros normales y que tengan una presión arterial $< 140/90\text{ mmHg}$. Que no cuenten con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, falla renal, enfermedad vascular periférica o amiloidosis

Criterios de inclusión

Pacientes diabéticos con valoración clínica de neuropatía periférica de acuerdo a la escala de Michigan de entre 20 a 80 años de edad.

Se incluyeron controles sanos de entre 20 a 80 años de edad.

Se incluyeron aquellos pacientes y controles que tenían, previo al estudio de flujo sanguíneo de la piel, 24 horas o más de abstinencia de bebidas con cafeína, uso de betabloqueadores, anticolinérgicos, antihistamínicos, opiáceos y adrenérgicos.

Criterios de exclusión

Se excluyeron a los pacientes y controles que no estuvieron de acuerdo en participar en el estudio.

Criterios de eliminación

Se eliminaron los pacientes y controles que no pudieron completar los registros.

Se eliminaron los pacientes y controles cuyos registros no pudieron valorarse por interferencia o artefacto en los registros.

Diseño y tipo de muestreo

Transversal, no aleatorizado y por conveniencia.

Método de recolección de datos

Para la medición del flujo sanguíneo pulsátil de la piel se utilizó un fotopleletismógrafo digital construido por el Departamento de Ingeniería Biomédica del Instituto Nacional de Cardiología. El fotopleletismógrafo digital está integrado por un diodo de emisión de luz (LED) en la banda de $640 \pm 20\text{nm}$, un LED infrarrojo en la banda de $960 \pm 20\text{nm}$ y un foto-trasmisor en medio de los dos para captar la luz reflejada por la hemoglobina y la desoxihemoglobina. En el interior del aparato se encuentran filtros de alta frecuencia, baja frecuencia y un amplificador “sin límite de banda” para magnificar la señal. El fotopleletismógrafo se colocó en el pulpejo del dedo índice de la mano derecha, con la mano a la altura de corazón para iniciar el registro. Posteriormente se realizaron las siguientes maniobras de activación: 1) reposo por 5 minutos; 2) respiración profunda y rítmica a razón de 6 respiraciones por minuto; 3)

maniobra de Valsalva a 40 mmHg por 15 segundos; y 4) cambio de posición del brazo por 3 minutos cada uno (40 centímetros por debajo del corazón, 40 centímetros por arriba del corazón y a nivel del corazón). Para evitar el movimiento excesivo de la mano y el equipo se utilizará una férula en el dedo. La señal del fotopletismógrafo se capta con dos electrodos que se conectan en dos entradas del preamplificador de un polígrafo digital.

El registro del estudio se llevó a cabo en un polígrafo digital marca GRASS, modelo Grass Technologies AS40. En el primer canal se registró el flujo sanguíneo pulsátil de la piel, en el segundo y tercero el esfuerzo respiratorio torácico y abdominal, en el cuarto y quinto la respuesta simpática de la piel y en el sexto la frecuencia cardíaca. Se mantuvo la temperatura ambiental constante durante la toma del registro.

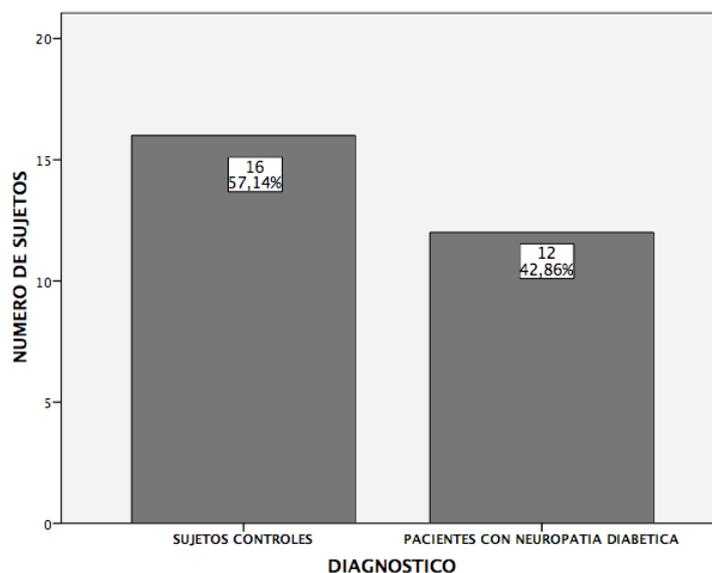
Pruebas estadísticas.

Se realizó en el programa estadístico SPSS 16. Los valores en los resultados se expresan con la media \pm DE. Para valorar la existencia de diferencias significativas entre pacientes y controles se aplicaron pruebas paramétricas (t-Student) o no paramétricas (Mann-Whitney U). $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Fueron incluidos 28 sujetos para el estudio del FSP y el RVA. A todos se les explico el motivo del estudio y estuvieron de acuerdo en participar. (Anexo) Simultáneamente a la evaluación del FSP y el RVA se registro el esfuerzo respiratorio, la respuesta simpática de la piel en las dos manos y la frecuencia cardiaca, esto con la finalidad de identificar estímulos no evocados por nuestras maniobras, recordando que el sistema simpático puede ser estimulado por diversos estímulos (ejemplo, suspiro, estrés mental, ruido, etc.).

De todos los sujetos de estudio, el 64% (18) fueron hombres, con una media de edad 45 ± 16.4 años. El grupo de los sujetos controles representaba el 57% (16) y los pacientes con neuropatía diabética el 43% (12). Gráfica 1.



Gráfica 1. Diferentes grupos de estudio.

En el grupo de sujetos controles, el 56% (9) fueron hombres, con una media de edad de 35.8 ± 10.9 años. De ellos, el 6% (1) con antecedente de fumar tabaco, aunque este con más de 12 horas de haber fumado el ultimo cigarrillo. El peso corporal fue de 73.6 ± 14.9 kilogramos, la estatura de 178 ± 7.5 centímetros y el índice de masa corporal de 25.6 ± 5 kg/m^2 . Ningún sujeto presentaba síntomas o signos de neuropatía periférica. A tres sujetos se les solicito hematocrito, 9 colesterol y glucosa sérica, así

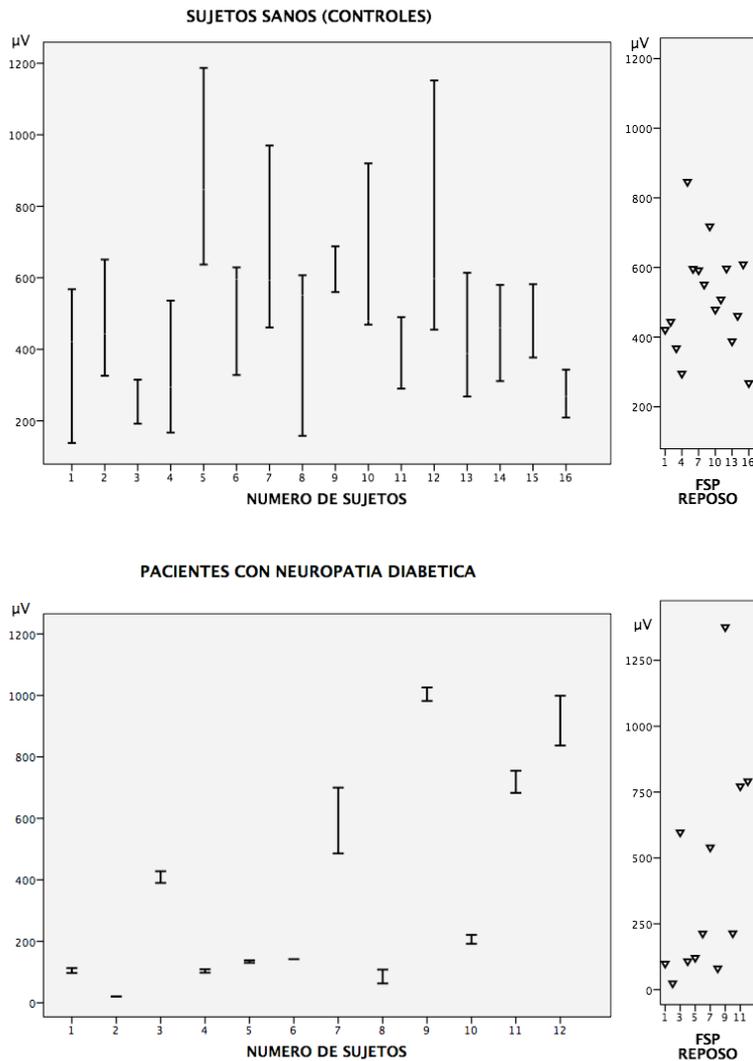
como prueba a la tolerancia oral de glucosa, encontrando los resultados dentro de parámetros normales. Así mismo, a todos se les solicitó estudio de conducción nerviosa con respuesta simpática de la piel y variabilidad de la frecuencia cardiaca, estando todos los resultados dentro de parámetros normales.

En el grupo de pacientes diabéticos con neuropatía periférica encontramos que el 75% (9) fueron hombres, con una media de edad de 57.3 ± 14.5 años. Ningún paciente utilizaba tabaco. El peso corporal fue de 71 ± 15.7 kilogramos, con una estatura media de 166 ± 8.5 centímetros y el índice de masa corporal de 25.6 ± 4.8 kg/m². El tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus fue de 13 ± 7 años y el tiempo con presencia de síntomas y signos de neuropatía periférica fue de 3.1 ± 2.9 años. El 75% (9) presentaban síntomas sensitivos tanto en manos como en pies y el 25% (3) presentaban tanto síntomas sensitivos como motores (debilidad); de los síntomas sensitivos, el 50% fueron manifestaciones clínicas positivas (hiperestesia y disestesias) y el resto manifestaciones clínicas negativas (hipoestesia, anestesia y adormecimiento). Dentro de las complicaciones por la diabetes mellitus, el 42% (5) presentaban retinopatía, el 25% (3) nefropatía leve y el 33% (4) no tenían complicaciones. A 11 pacientes se les solicitó hemoglobina glucosilada (HbA1c), encontrado como media 8 ± 2.4 % y hematocrito de 41.6 ± 4.6 %. A todos los pacientes se les solicitó glucosa sérica, siendo el valor medio de 165 ± 88 mg/dl y colesterol que se encontró en 205 ± 42 mg/dl. Todos los pacientes mostraron neuropatía axonal en el estudio de conducción nerviosa, involucrando ambas manos y pies.

Haciendo el análisis estadístico entre todos los grupos por peso, talla, índice de masa corporal, hematocrito y colesterol no encontramos diferencias significativas. ($p > 0.05$)

Flujo sanguíneo de la piel

Para el grupo control encontramos el flujo sanguíneo de la piel en reposo y con la mano a nivel del corazón de 508 ± 151 μ V (mínima de 268 y máxima de 846 μ V); para el grupo de pacientes con neuropatía diabética de 411 ± 411 μ V (mínima de 24 y máxima 1376 μ V). Gráfica 2. Haciendo un análisis de las medias del FSP durante la mano en reposo (FSP basal) para los sujetos sanos y con neuropatía diabética no encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$).



Gráfica 2. FSP en los grupos de estudio. En los cuadros de la izquierda, la línea horizontal superior representa el valor del FSP en μV con el brazo arriba del corazón. La línea horizontal inferior representa el valor del FSP en μV durante el brazo abajo del corazón. La línea vertical hace evidente la variación de amplitud durante estas maniobras, principalmente en sujetos control. Las columnas de la derecha muestran el FSP en μV con el brazo en reposo a nivel del corazón (FSP basal). En los valores de esta última gráfica no encontramos diferencias significativas ($p > 0.05$).

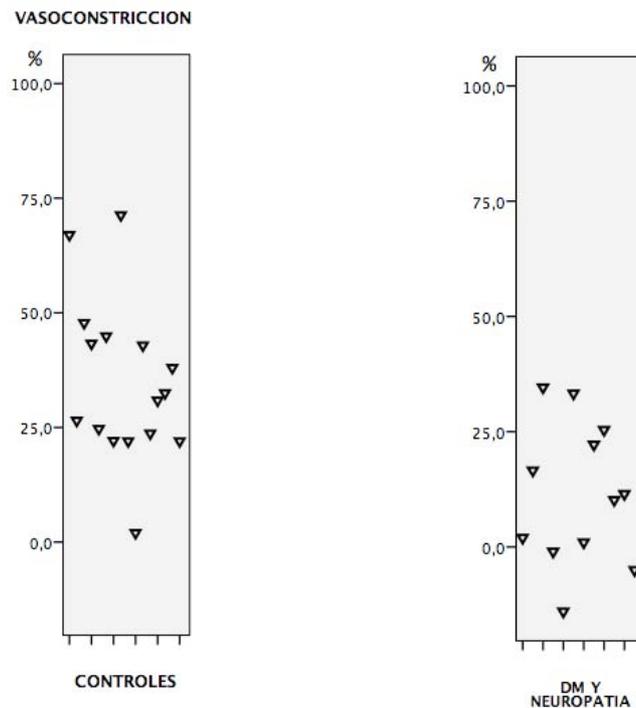
Reflejo venoarteriolar

En la evaluación del reflejo venoarteriolar se colocó de forma pasiva el brazo derecho de cada paciente 40 a 60 centímetros abajo y arriba del corazón por un periodo de 3 minutos, encontrando los siguientes hallazgos.

El grupo control con el brazo a nivel del corazón presentaba un FSP en $508 \pm 151 \mu\text{V}$, con el brazo abajo del corazón hubo una disminución sostenida del FSP de 334 ± 149

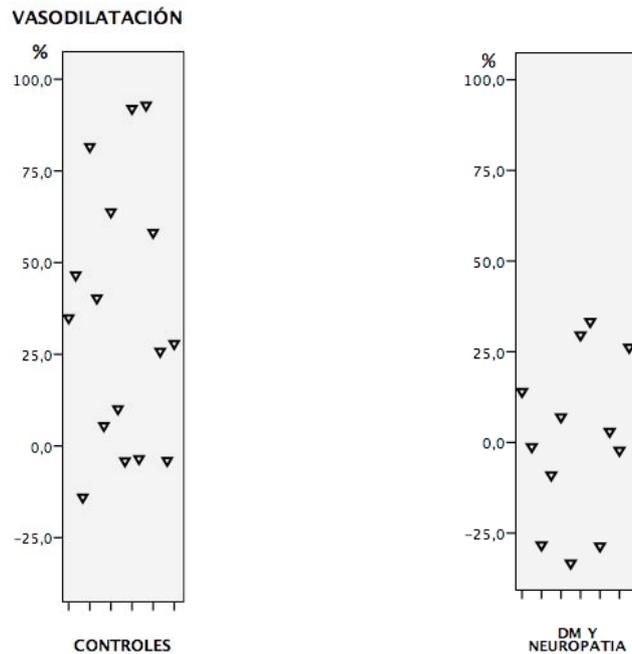
μV , calculando un porcentaje de vasoconstricción del 35%. Gráfica 3. Con el brazo arriba del corazón se encontró una elevación sostenida del FSP de $677 \pm 254 \mu\text{V}$, con un porcentaje de vasodilatación del 50%. Gráfica 4.

El grupo de pacientes con neuropatía diabética presenta un FSP con el brazo al nivel del corazón y en reposo de $411 \pm 411 \mu\text{V}$, y con el brazo abajo del corazón el FSP disminuye de forma sostenida a $348 \pm 337 \mu\text{V}$, calculando un porcentaje de vasoconstricción del 11%. Gráfica 3. Con el brazo arriba del corazón se encontró que el FSP no llega a el basal de reposo, logrando solo alcanzar $391 \pm 106 \mu\text{V}$ de los $411 \mu\text{V}$ con el brazo en reposo, calculando únicamente una vasodilatación del 1% para este grupo de pacientes. Gráfica 4.



Gráfica 3. Porcentaje de vasoconstricción entre los dos grupos. El 0.0% hace referencia del valor del FSP con el brazo en reposo a nivel del corazón. El porcentaje de vasoconstricción es calculado durante el brazo 40 cm abajo del corazón con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ vasoconstricción} = (\text{FSP en reposo} - \text{FSP mínimo} / \text{FSP reposo}) * 100$$



Gráfica 4. Porcentaje de vasodilatación entre los dos grupos. El 0.0% hace referencia del valor del FSP con el brazo en reposo y a nivel del corazón. El porcentaje de vasodilatación es calculado durante el brazo 40cm arriba del corazón con la siguiente formula:

$$\% \text{ vasodilatación} = (\text{FSP en reposo} - \text{FSP máximo} / \text{FSP reposo}) * 100.$$

En el análisis estadístico de los sujetos controles y los pacientes con neuropatía diabética se hizo evidente una diferencia al evaluar el reflejo venoarteriolar con el brazo colocado arriba del corazón en lo que respecta al FSP medido en μV ($p < 0.05$), y no encontrar diferencia entre los grupos al momento de evaluar el FSP en μV con en brazo abajo del corazón ($p > 0.05$).

No obstante, al realizar el análisis calculando el porcentaje de vasoconstricción con el brazo abajo del corazón en estos pacientes, encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), y de igual forma, al calcular el porcentaje de vasodilatación con el brazo arriba del corazón encontramos diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos ($p < 0.05$). Lo anterior habla de una alteración del flujo sanguíneo de la piel durante las maniobras para evocar el reflejo venoarteriolar en los pacientes con neuropatía diabética.

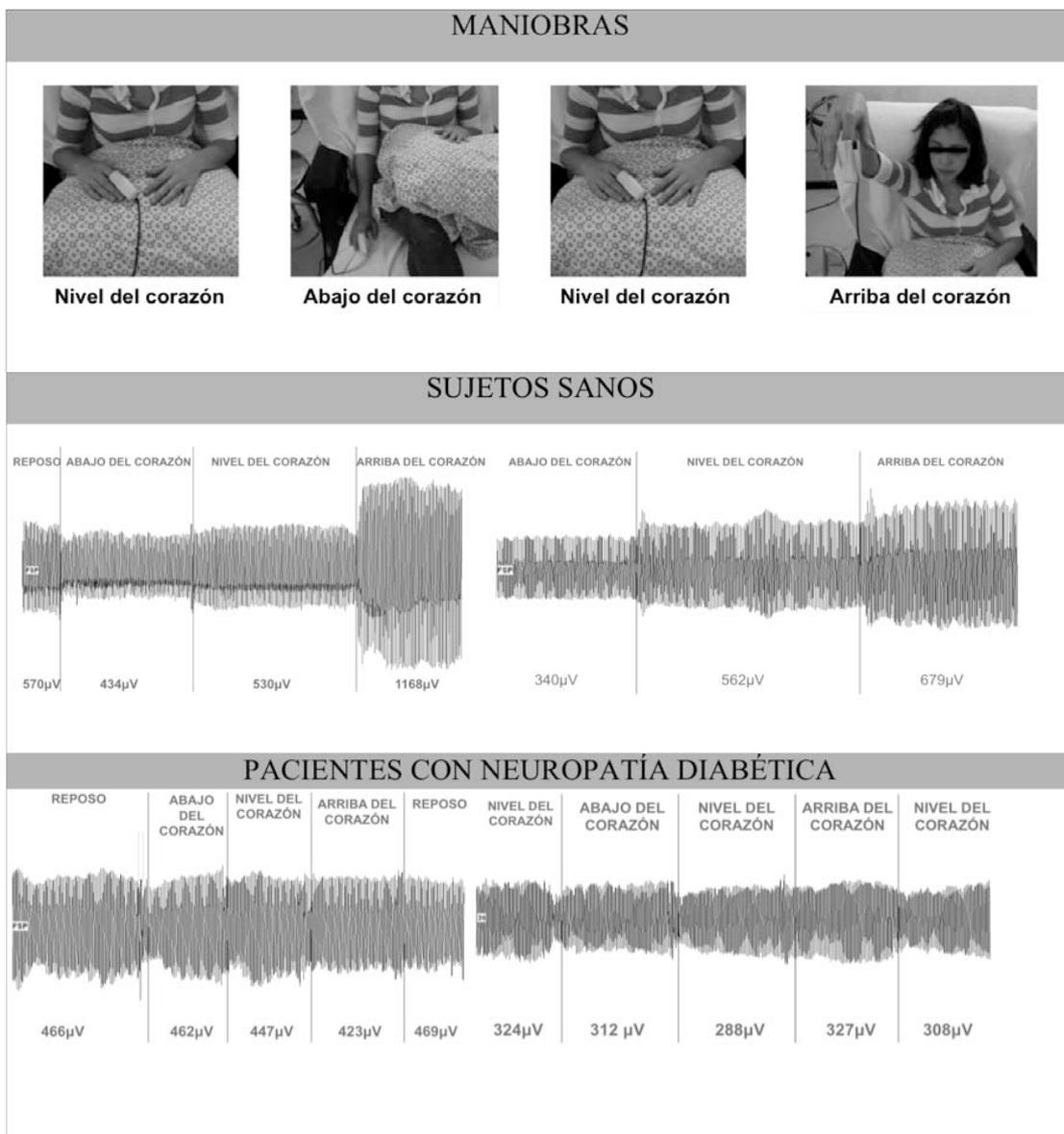


Figura 2. En las fotos de la parte superior se observan las maniobras que se realizaron durante el estudio. En las imágenes del medio se registra el FSP en dos sujetos sanos. Nótese la variación del FSP durante las diversas maniobras. Figura de abajo izquierda, paciente femenino de 62 años con 14 años de evolución de DM2 y 2 años con neuropatía periférica. Figura de abajo derecha, paciente masculino de 58 años con 14 años de DM2 y 3 años con neuropatía periférica. Nótese en ambos casos ausencia de variación de FSP durante las maniobras en el brazo derecho.

ANALISIS Y DISCUSIÓN

Alteración del flujo sanguíneo de la piel y del reflejo venoarteriolar en pacientes con neuropatía diabética

Se ha utilizado la fotopletimografía para la evaluación del flujo sanguíneo de la piel tanto en sujetos sanos como en pacientes con diversas patologías con daño directo sobre el sistema circulatorio o el sistema nervioso simpático tanto central como periférico (7,8,9,11,12,), pero es la primera vez que se utiliza este método para la evaluación del reflejo venoarteriolar en pacientes con neuropatía periférica diabética. Asimismo, es la primera vez que se analiza este reflejo colocando el brazo 40 centímetros arriba del corazón, ya que todas las publicaciones previas se hace únicamente colocando el brazo por debajo del nivel del corazón y utilizando flujometría Doppler láser (9,13,15,17,19,21,23). La valoración del reflejo venoarteriolar tanto en el individuo sano como en el paciente con neuropatía periférica puede reflejar la función de las fibras simpáticas C sobre los vasos sanguíneos de la piel y quizá de otros órganos. Así, con este método se puede valorar la vasoconstricción cuando el brazo se coloca abajo del corazón lo cual presumiblemente refleja la acción de los axones simpáticos tipo C sobre los vasos sanguíneos de la piel. Por otro lado la vasodilatación es probablemente debido al retiro de la actividad de las fibras simpáticas C sobre los vasos sanguíneos. De tal manera que esta maniobra puede ser de gran utilidad como una ventana para estudiar la inervación de los vasos sanguíneos de la piel de manera sencilla y rápida y por otro lado, puede ser útil en la evaluación de las neuropatías periféricas con afección de fibras de pequeño calibre. Tanto el estudio de la vasoconstricción como la vasodilatación son de importancia fundamental para la circulación periférica y la irrigación tisular. La ausencia de vasodilatación puede ser gravemente deletérea para el organismo como lo refleja la ausencia de vasodilatación relacionada al endotelio en la disfunción endotelial.

Encontramos una diferencia promedio del FSP en reposo para los dos grupos de estudio, siendo evidente un valor mayor para los sujetos controles y menor para los pacientes con neuropatía diabética. En los pacientes con diabetes mellitus y neuropatía encontramos una diferencia del 20% del FSP basal del grupo control. Aunque no encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos

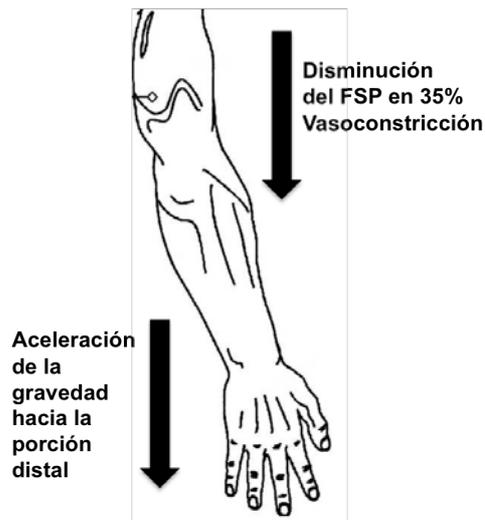
control y con neuropatía diabética, ello está en relación al pequeño número de la muestra, estas diferencias nos hace pensar que en pacientes con neuropatía periférica o daño vascular está disminuido el porcentaje de flujo sanguíneo distal, principalmente cuando la neuropatía tiene más tiempo de evolución.

Haciendo un análisis de los sujetos controles y los pacientes con neuropatía diabética se hace muy evidente la alteración del reflejo venoarteriolar en estos últimos. En primer lugar, la variación del FSP durante las maniobras de cambio de posición del brazo 40 centímetros arriba y abajo del corazón es mucho menor en los pacientes con neuropatía diabética que en los sujetos control, observando únicamente una variación máxima de 240 μ V contra 650 μ V. Así mismo observamos que los porcentajes tanto de vasoconstricción como de vasodilatación fueron muy inferiores para los pacientes con neuropatía diabética, encontrando una vasoconstricción con el brazo abajo del corazón del 11% contra un 35% respectivamente, y una vasodilatación con el brazo arriba del corazón del 1% contra un 50% respectivamente. ($p < 0.05$) Lo anterior hace claro que en los pacientes con neuropatía diabética está alterado el reflejo venoarteriolar comparándolo con sujetos sanos.

De la misma forma, es muy claro que el RVA en los sujetos sanos es un reflejo muy robusto y sostenido y con poca habituación, ya que se observa que durante las maniobras de evocación, tanto arriba como debajo de la cabeza, hay cambios sostenidos en el FSP mientras dura la maniobra. Por ejemplo, el FSP se mantiene disminuido durante el tiempo que el brazo está abajo del corazón y aumentado cuando el brazo se mantiene arriba del corazón. En sujetos sanos el porcentaje de vasoconstricción con el brazo abajo fue del 35 % mientras que el porcentaje de vasodilatación con el brazo arriba fue del 50 %. Esto indica que el reflejo es muy poderoso y como se ha sostenido en la literatura este reflejo puede ser importante para mantener la presión arterial cuando el individuo se pone de pie (23). Por otro lado las maniobras usuales para medir la vasoconstricción cutánea implican cambios hemodinámicos fundamentalmente del gasto cardiaco que pueden aumentar o disminuir el flujo sanguíneo de la piel como la maniobra de Valsalva, la inspiración profunda o el ponerse de pie. En cambio subir o bajar el brazo no afecta el gasto cardiaco en forma significativa y por lo tanto refleja los cambios en el diámetro o calibre del vaso sanguíneo y de esta manera puede revelar los cambios en la contracción o dilatación de los músculos de los vasos sanguíneos en forma única

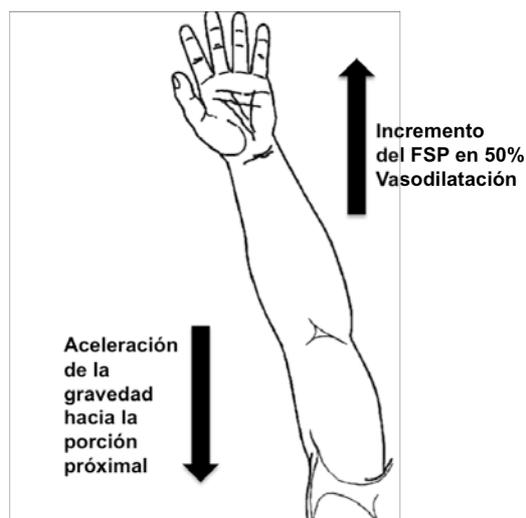
haciéndolo un método de gran utilidad para medir la inervación de la vasculatura por el sistema nervioso simpático periférico. El reflejo se activa (*loading*) durante la postura del brazo abajo del corazón y se desactiva (*unloading*) con la postura del brazo arriba del corazón. El hecho de que la vasoconstricción y la vasodilatación se mantengan durante todo el tiempo que se mantiene la postura sugiere también que este reflejo es importante para mantener el tono vasomotor.

ACTIVACION DEL REFLEJO



Efecto de la gravedad sobre los vasos sanguíneos distales cuando el brazo se coloca abajo del corazón. La presión venosa intramural aumenta considerablemente.

DESACTIVACION DEL REFLEJO



Efecto de la gravedad sobre los vasos sanguíneos proximales cuando el brazo se coloca arriba del corazón. La presión venosa intramural disminuye considerablemente.

CONCLUSIONES

- La evaluación del flujo sanguíneo de la piel mediante un fotopleletismógrafo infrarrojo digital es un método económico, seguro, confiable, preciso y no invasivo y fácil de utilizar.
- El flujo sanguíneo de la piel *en reposo* (FSP basal) en pacientes con neuropatía diabética se encuentra parcialmente disminuido (no encontramos diferencia estadísticamente significativa posiblemente en relación al número de muestra). Para demostrar este punto será importante incluir mayor número de pacientes para su análisis, y si se corrobora esto podría sugerir que posiblemente el daño al sistema nervioso periférico y vascular sean responsables de estas alteraciones. Esto se apoyará aún más al encontrar la misma disminución del flujo sanguíneo en los pacientes con diabetes mellitus sin neuropatía y en pacientes con otras neuropatías.
- Durante el registro del flujo sanguíneo de la piel, la evaluación del reflejo venoarteriolar es una maniobra útil para identificar pacientes con daño a fibras nerviosas pequeñas, tomando en cuenta la fisiología de este reflejo, ya que en los pacientes con neuropatía diabética fue evidente la disminución de la respuesta a este estímulo comparado con sujetos controles. Este puede ser un método relativamente sencillo que muestra la función vasoconstrictora de las fibras C del simpático cuando la mano se pone abajo del corazón y la función vasodilatadora, presumiblemente por retiro de la acción simpática, cuando la mano se coloca arriba del corazón.
- El reflejo venoarteriolar es un reflejo poderoso y sostenido, que consideramos un excelente método para evaluar este reflejo local, ya que teóricamente, al subir o al bajar la mano no existen cambios en el gasto cardíaco como lo producen otras maniobras (por ejemplo, Valsalva, respiración rítmica, etcétera) y refleja en forma única la vasoconstricción o vasodilatación.
- La evaluación del reflejo venoarteriolar por medio del cambio de posición del brazo 40 centímetros arriba y abajo del corazón es una maniobra reproducible en sujetos sanos y útil para identificar a pacientes con daño neuropático distal.

- Será importante para un mejor entendimiento del uso del fotopleletismógrafo en alteraciones del flujo sanguíneo de la piel y reflejo venoarteriolar en la neuropatía periférica incluir más patologías asociadas a esta complicación, y pacientes con daño simpático central como atrofia de sistema múltiples, Shy Drager y otras, así como pacientes en etapas tempranas o subclínicas, como por ejemplo pacientes con intolerancia a los carbohidratos.

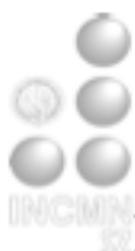
BIBLIOGRAFIA

1. **Benarroch E.** The autonomic nervous system: Basic anatomy and physiology. Continuum 2007;13(6):13-32.
2. **Bradley W.** Neurology in clinical practice. Elsevier 2008, 5th Edition. 2357-2381.
3. **Goodman & Gilman.** Las bases farmacológicas de la terapéutica. MacGrawHill. 10 th 2003.
4. **Estañol B, et. al.** Control neural de la circulación periférica y de la presión arterial. Arch Card Mex. 2009;79(2):109-116.
5. **Donald D.E., et al.** Autonomic regulation of the peripheral circulation. Ann Rev Physiol. 1980;42:429-439.
6. **Guyton.** Textbook of medical physiology. Elsevier Science 11th 2006.
7. **Estañol B, et al.** Sympathetic co-activation of skin blood vessels and sweat glands. Clin Auton Res. 2004;14:107-112.
8. **Wright C.I., Kroner C.I., Drayer R.** Non-invasive methods and stimuli: for evaluating the skin's microvasculature. Journal of pharmacological and toxicological methods. 2006;54:1-25.
9. **Cheshire W, Low P.** Disorders of sweating thermoregulation. Continuum 2007;13(6):143-164
10. **Charkoudian N.** Skin blood flow in adult human thermoregulation: How it works, when it does not, and why. Mayo Clin Proc 2003;78:603-612.
11. **Estañol B, Senties H et al.** Respiratory and non respiratory oscillations of the skin blood flow: A windows to the function of the sympathetic fibers to the skin blood vassels . Arch Card Mex 2008;78:187-194.

12. **Plascencia A, Estañol B. et al.** Efecto de la contracción muscular en la frecuencia cardíaca y el flujo sanguíneo cutáneo. Resultados preliminares. *Arch Card Mex* 2002;72:13-19.
13. **Burton AC.** The range and variability of the blood flow in the human finger and the vasomotor regulation of body temperature. *Am J Physiol* 1939;127:437-453.
14. **Lewis T, Pickering G.W.** Vasodilatation in the limbs in response to warming the body: with evidence for sympathetic vasodilator nerve in man. *Heart* 1931;16:33-51.
15. **Kellogg P.L Jr, Pergola P.E., Piest K.L, et al.** Cutaneous active vasodilation in humans is mediated by cholinergic nerve cotransmission. *Circ Res* 1995;77:1222-1228.
16. **Fox R.H., Hilton S.M.** Bradykinin formation in human skin as a factor in heat vasodilatation. *J physiol* 1958;142:219-232.
17. **Kellogg D.L Jr, Crandall C.G. et al.** Nitric oxide an cutaneous active, vasodilatation during heat stress in humans. *J appl physiol* 1998;85:824-829.
18. **Kellogg D.L. Jr, Zhao J.L., et al.** Acetylcholine induced vasodilatation is mediated by nitric oxide and prostaglandins in human skin. *J appl physiol* 2005;98:629-632.
19. **Stogneva Z.** Laser Doppler-recorder venoarteriolar reflex in Raynaud's phenomenon. *Autonomic neuroscience basic and clinical* 2004;116:62-68.
20. **Nuzzaci G, Evangelisti A, et al.** Is there any relationship between cold-induced vasodilatation and vasomotion?. *Microvasc Res* 57:1-7.
21. **Fusina S, et al.** Venoarteriolar response in hemi-Parkinson's disease. *Autonomic neuroscience basic and clinical* 2001;87:65-67.
22. **Crandall C.G, Shibasa K et al.** Evidence that the human cutaneous venoarteriolar response is not mediated by an adrenergic mechanism. *J physiol* 2002;538:599-605.

23. **Okasaki K, Emily Q et al.** Vasoconstriction Turing venous congestion: effects of venoarteriolar response, myogenic reflexes, and hemodynamics of changing perfusion pressure. *Am J physiol regul integr comp. Physiol* 2005;289:1354-1359.
24. **Stewart J.M., Medow M.S. et al.** Local vascular responses affecting blood flow in postural tachycardia syndrome. *Am J physiol heart circ physiol* 2003;285:2749-2756.
25. **Norsk P, Christensen N.** The paradox of systemic vasodilatation and sympathetic nervous stimulation in space. *Respiratory Physiology & neurobiology* 2009;169:26-29.
26. **Ramella J, Hidler J. et al.** The impact of autonomic dysreflexia on blood flow and skin response in individuals with spinal cord injury. *Advances in optical Technologies* 2008;
27. **Freeman R.** Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clinical neurophysiology* 2006;117:716-730.
28. **Moy S, Opfen-Gehrking T.L. et al.** The venoarteriolar reflex in diabetics and other neuropathies. *Neurology* 1989;39:1490-1492.
29. **Ortiz Nieva G, Bruno E, et al.** Síndrome de Raynaud secundario: disminución del flujo sanguíneo de la piel entre los episodios isquémicos y prolongación de la vasoconstricción con las maniobras respiratorias. *Arch Cardiol Mex* 2004;74:181-191.
30. **Veves A, Akbari C.M., et al.** Endothelial dysfunction and the expresión of endotelial nitric oxide synthetasa in diabetic neropathy, vascular disease, and foot ulceration. *Diabetes* 1998;47:457-463.
31. **Caballero A.E., Arora S. et al.** Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1856-1862.
32. **Kilo S, Berghoff M., et al.** Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology* 2000;54:1246-1252.

ANEXO.



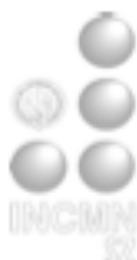
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

HOJA DE INFORME PARA PARTICIPAR EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Usted padece diabetes mellitus y neuropatía periférica y por este motivo le invitamos a participar en el protocolo "Flujo sanguíneo de la piel y reflejo venoarteriolar en pacientes con neuropatía diabética". Se desea medir el volumen de flujo sanguíneo de la piel y la respuesta venoarteriolar a cambios de posición de los brazos. Este es un registro no invasivo y no representa ningún riesgo para su salud ni para su integridad, no es doloroso ni molesto y no se obtendrán muestras de sangre durante el procedimiento. Con este estudio se intenta valorar los cambios del flujo sanguíneo de piel por medio de un sensor colocado en su dedo índice de ambas manos y determinar si la neuropatía que padece condiciona alteraciones en la cantidad de sangre que llega a sus manos. En todo momento los datos que se obtengan serán confidenciales y tendrá el derecho de retirarse del estudio en el momento que así lo considere sin que esto afecte su condición como paciente.

En caso de preguntas posteriores al estudio puede usted comunicarse con el investigador a cargo del estudio, Dr. Francisco Alejandro Gutiérrez Manjarrez o el Dr. Bruno Estafol Vidal, al teléfono 54870904.

Dr. Bruno Estafol Vidal



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____
estoy enterado del protocolo "FLUJO SANGUINEO DE LA PIEL Y REFLEJO VENOARTERIAL EN PACIENTES CON NEUROPATIA DIABETICA". He recibido información y se me ha explicado que se registrará el flujo sanguíneo de la piel por medio de un sensor colocado en los dedos índices de mis manos. Estoy enterado de que este registro es no invasivo y que no representa ningún riesgo para mí, que no es molesto y que no se obtendrán muestras sanguíneas durante el procedimiento. Me queda claro que con este estudio se intentará saber los cambios que presenta el flujo sanguíneo de la piel en la neuropatía diabética, comparando los resultados a sujetos sanos. Se me ha explicado a satisfacción el método del estudio y conozco los riesgos y responsabilidades. Estoy convencido de que me puedo retirar del estudio en el momento que así lo desee sin que esto afecte mi condición como paciente y declaro que mi participación en este protocolo de estudio es voluntaria.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma de primer testigo

Nombre y firma de segundo testigo

Nombre y firma del médico
que realiza el estudio y que obtiene el consentimiento

Lugar y fecha del estudio y del consentimiento informado

AGRADECIMIENTOS Y CONTRIBUCIONES

Agradezco al Dr. Bruno Estañol Vidal la oportunidad de realizar este trabajo y de adentrarme en el área del control autónomo de los vasos sanguíneos.

Agradezco al Dr. Guillermo García Ramos por su ejemplo y dedicación que ha sembrado en mí para la práctica médica diaria.

El maestro en Ciencias Raúl Martínez Memije contribuyó con la elaboración del fotopletismógrafo infrarrojo y con múltiples sugerencias para la obtención de la señal del flujo sanguíneo de la piel.

Agradezco al Dr. Oscar Infante jefe del Departamento de Instrumentación Electromecánica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez todo el apoyo técnico e instrumental.

La psicóloga Lidia López contribuyó con la realización de los estudios y obtención de la señal biológica.

La Dra. Lucía Magaña Zamora contribuyó para conseguir pacientes y realizar estudios.

El Dr. Mauricio Berenguer Sánchez contribuyó con ideas al análisis de los datos.

Agradezco a mi madre la Técnica en EEG Teresa Manjarrez Barrera por su apoyo incondicional durante toda mi carrera que culmina con mi graduación en neurofisiología clínica.

Agradezco a mi hermano el Dr. Juan Ignacio Gutiérrez Manjarrez quien siempre ha estado a mi lado con su apoyo desinteresado.

Agradezco a mi novia la Dra. Norma Gachuz Vargas por su apoyo en todos sentidos ayer, hoy y sin lugar a dudas, siempre.