



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

**RESPUESTA SIMPÁTICA DE LA PIEL
COMO MARCADOR DE AFECCIÓN DE FIBRAS DELGADAS
EN NEUROPATÍA PERIFÉRICA**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
DR. RODOLFO CÉSAR CALLEJAS ROJAS

TUTOR DE TESIS:
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL
UNAM-INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

MÉXICO D.F. JULIO 2015



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOJA DE FIRMAS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

TESIS

**RESPUESTA SIMPÁTICA DE LA PIEL
COMO MARCADOR DE AFECCIÓN DE FIBRAS DELGADAS
EN NEUROPATÍA PERIFÉRICA**

PRESENTA:
DR. RODOLFO CÉSAR CALLEJAS ROJAS

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'B Estañol', written over a horizontal line.

DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL

DIRECTOR DE TESIS Y TITULAR DEL CURSO

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'S Ponce de León', written over a horizontal line.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA INCMNSZ



DEDICATORIAS

A Dios.

A mis padres:

Por su esfuerzo y apoyo durante mi formación personal y profesional.

A mis maestros:

Por su apoyo incondicional, su guía y sus consejos durante mi formación como Neurofisiólogo clínico.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Título de la Especialidad en Neurofisiología Clínica

AGRADECIMIENTOS

A mis amigos y colegas: Por su apoyo en durante estos años.

ÍNDICE

DEDICATORIAS	II
AGRADECIMIENTOS	III
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	5
HIPÓTESIS	6
OBJETIVOS	6
SUJETOS Y MÉTODOS	7
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
ÉTICA	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	16
LIMITACIONES Y NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	17
CONCLUSION	18
BIBLIOGRAFÍA	19



ANTECEDENTES.

La detección de la neuropatía de fibras delgadas se basa en medición de la densidad de fibras nerviosas epidérmicas, pruebas sensitivas cuantitativas o evaluación del sistema nervioso autónomo, en particular, la inervación simpática de las glándulas sudoríparas. Las pruebas cuantitativas consumen mucho tiempo y demanda colaboración exhaustiva del paciente, y en ciertas patologías su sensibilidad no es tan confiable. La biopsia de la piel para la cuantificación de fibras es una técnica invasiva, de técnica de análisis complicada y puede ser normal en hasta 24% de los pacientes con neuropatía de fibras delgadas. La amplitud de la respuesta simpática de la piel está reducida en disfunción de las fibras C autonómicas antes de la presentación clínica, y consistentemente reducida en pacientes sintomáticos tempranos de diversas etiologías.¹

La respuesta simpática de la piel es un potencial generado por la sudoración de la piel en respuesta a un estímulo. Se cree que refleja incremento de la conductividad eléctrica de la piel causada por la liberación de sudor de las glándulas sudoríparas écrincas localizada en palmas y plantas². Como están inervadas por nervios sudomotores simpáticos, que se consideran axones no mielinizados, se utiliza en la evaluación clínica del sistema nervioso simpático en diferentes patologías, además tiene la ventaja que brinda una medida específica, se realiza fácilmente, es bien tolerado, y de bajo costo³. Aunque muchos parámetros se pueden medir como la latencia media, la latencia más corta, amplitud media, promedio del área, máxima área y morfología de la onda⁴, los más consistentes entre investigadores son la latencia y amplitud pico-pico post-estímulo.⁵ Los métodos de evaluación para el estímulo externo, la corriente aplicada, el condicionamiento de señal, los sitios de registro y evaluación de la señal, varían entre los estudios, pero se han hecho recomendaciones estándar.⁶ Los atributos electrofisiológicos de la latencia y amplitud difieren de aquellos observados en los estudios de conducción nerviosa motora y sensitiva convencionales.



La RSP de la planta aparece después de la de la palma, tras el estímulo, y existe un acortamiento paradójico de la latencia en registros distales; además la respuesta en la palma tiene un componente predominantemente positivo, y en la planta un componente predominantemente negativo, relacionado a un mayor y un menor número de glándulas sudoríparas activas, respectivamente.⁷ La producción de sudor se correlaciona con la amplitud de la deflexión positiva, y en quienes se observa una sola deflexión negativa la liberación de sudor esta disminuida, lo que sugiere que provee una medición cuantitativa funcional de la actividad sudo-motora simpática.⁸

El estímulo activa las fibras mecanosensitivas A β o nociceptivas A δ y C, por lo que no es específica para estímulo nociceptivo, lo que permite diferenciar la respuesta autonómica con respecto al a intensidad del estímulo⁹, que puede ser inspiración profunda, clic biaural, flash, y estimulación eléctrica o magnética del nervio, en C7, glabelar o cortical cerebral; siendo la estimulación del nervio periférico la que obtiene RSP con mayor área.¹⁰ Independientemente de la modalidad de la estimulación la morfología de la onda y el la amplitud es consistente intra-sujeto, aunque factores endógenos como estado emocional, susceptibilidad a la sorpresa, y características anatómicas son importantes determinantes de la RSP.¹¹

La relación entre la afección de la moto-neurona y la afección en la respuesta simpática de la piel se ha evaluado en diversas patologías tanto del sistema nervioso periférico como mono neuropatías por atrapamiento, como del sistema nervioso central como EVC o Parkinson,¹² y aunque la localización de la porción central del reflejo de la RSP no está de todo clara, se sabe que la formación reticular en el mesencéfalo y el hipotálamo posterior juegan un papel importante en este arco reflejo¹³, recibiendo además modulación por otros sistemas, como neuronas espinales y para espinales, y el sistema vestibular.¹⁴

La respuesta tiende a habituarse (disminución de la amplitud y prolongación de la latencia) con los estímulos repetidos¹⁵, por lo que se debe realizar los estímulos a intervalos aleatorios de más de 30 segundos y realizar incrementos graduales (5mA) de intensidad. La latencia es menor en palmas que en plantas y la amplitud es menor en plantas.¹⁶



La variabilidad de la frecuencia cardiaca es un marcador de la función cardio-vagal (parasimpática) pues se puede medir el promedio, la desviación estándar, y el coeficiente de variación de los intervalos R-R, lo que se ha denominado análisis en el dominio del tiempo.¹⁷ El análisis de los cambios de la frecuencia cardiaca ante diversas maniobras respiratorias y el ortostatismo activo han sido propuestos como métodos adicionales para la evaluación del SNA y del control cardiovascular a manera de un marcador simple y confiable de su afección en diversas patologías y diversos escenarios clínicos¹⁸. La respiración rítmica controlada incrementa el tono parasimpático, que en personas sanas induce analgesia y en modelos animales se ha propuesto como mediador de balance inflamatorio-antiinflamatorio¹⁹, el análisis en el dominio del tiempo que es más utilizado en la evaluación de la disfunción parasimpática es el índice espiración/inspiración.²⁰

Su utilidad clínica se pone de manifiesto al considerar que hasta 76% de los pacientes con diabetes de reciente diagnóstico presentan alteración de la RSP, aun en aquellos sin signos clínicos de neuropatía, por lo que la detección temprana de involucro simpático en neuropatía diabética puede realizarse. Conforme progresa la neuropatía mayor alteración de la RSP se presenta llegando a la pérdida de la respuesta primero en pies y luego en manos.¹⁶ Adicionalmente el sistema nervioso autónomo se ve afectado comúnmente en esclerosis múltiple, llegando a estar presente hasta en 90% de los pacientes algún tipo de disfunción autonómica, que puede ser evaluado con RSP que complementa la evaluación con EDSS y otros estudios como la variabilidad de la frecuencia cardiaca no solo en EM si no también en síndrome clínico aislado.²¹

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que afecta el tejido conectivo de cualquier órgano o sistema, incluido el sistema nervioso periférico, sistema nerviosos autónomo y sistema nerviosos central. La afección del SNP y de disfunción autonómica esta alrededor del 90% y en pacientes sin síntomas autonómicos puede estar presente en hasta el 65%, presentando afección del sistema simpático y parasimpático²².



La amiloidosis familiar se presenta como una neuropatía axonal longitud dependiente que involucra primordialmente las fibras nerviosas no mielínicas y las delgadas mielinizadas. La manifestación clínica típica es parestesias, dolor neuropático y síntomas de disfunción autonómica gastrointestinal y cardiovascular. El tratamiento está encaminado a disminuir la progresión por lo que los pacientes que más beneficio reciben son los que están en estadios tempranos, por lo que contar con marcadores para la detección temprana de disfunción nerviosa es importante, además de la necesidad de pruebas neurofisiológicas sensibles para monitorizar la progresión y evaluar la eficacia del tratamiento.²³



JUSTIFICACIÓN.

En la mayoría de las neuropatías los estudios de conducción nerviosa son el método estándar de diagnóstico, sin embargo, solo evalúan las fibras grandes mielinizadas y son poco sensible cuando solo las fibras delgadas están afectadas. Ya que las fibras autonómicas post-gangliónicas no están mielinizadas, en presencia de patología solo puede ocurrir pérdida axonal lo que resulta en reducción de la amplitud de la RSP. Cuando se presenta prolongación de la latencia puede deberse a cambios en fibras melinizadas preganglionicas, pérdida de axones gruesos, o alteración de las glándulas sudoríparas. Es necesario contar con evaluación neurofisiológica de neuropatía de fibras delgadas para la detección temprana del involucro del sistema nervioso autónomo en diversas patologías.



HIPÓTESIS.

La respuesta simpática de la piel se encuentra alterada en pacientes con neuropatía periférica axonal debido a una afección concomitante de las fibras delgadas, demostrado por alteración en la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

OBJETIVOS.

Objetivo General

- Evaluar la respuesta simpática de la piel como marcador de neuropatía de fibras delgadas en pacientes con neuropatía periférica.

Objetivos específicos

- Cuantificar el grado de afección de la respuesta simpática en función de la afección de fibras gruesas periféricas
- Determinar la correlación de la afección de la respuesta simpática de la piel y la afección del sistema nervioso autónomo evaluando la variabilidad de la frecuencia cardiaca.
- Determinar la relación de la afección de la respuesta simpática de la piel con la afección de nervios periféricos.



SUJETOS Y MÉTODOS.

Diseño del estudio: Observacional, transversal, retrospectivo

Lugar y duración: Instituto Nacional de Ciencias médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Laboratorio de Neurofisiología clínica, revisión de estudios de conducción nerviosa del 13 de junio de 2011 al 31 de julio de 2015.

Definición del universo de estudio

Paciente con Neuropatía: Paciente de cualquier sexo con edad entre 18 y 90 años, que cuente con el diagnóstico de Neuropatía por haber cumplido alguno de los siguientes criterios: 1) cumplir con los criterios clínicos de neuropatía en la evaluación por el servicio de neurología; 2) Tener el diagnóstico consignado en el expediente clínico; y haber acudido al Laboratorio de Neurofisiología clínica en el periodo del 13 de junio de 2011 al 31 de julio de 2015.

Unidades de observación: Laboratorio de Neurofisiología clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Muestreo: No aleatorizado, por conveniencia; de la unidad de observación se revisaron los estudios de todos los pacientes con diagnóstico de envío de neuropatía que acudieron en el periodo de tiempo del 13 de junio de 2011 al 31 de julio de 2015.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Paciente con neuropatía (como se describió en el universo de estudio)
- Ambos sexos
- Rango de edad 18 a 90 años

Criterios de exclusión:

- Pacientes que por estudios incompletos no cumple con criterios para diagnóstico de neuropatía.

Criterios de eliminación

- Contar con registros de variables incompletos al momento del análisis.



VARIABLES EN EL ESTUDIO.

- Edad: expresada en años al día del estudio
- Género: masculino y femenino
- Diagnóstico clínico: de acuerdo a nota de envío.
- Etiología: de acuerdo a resultado de estudio de Neuroconducción.
- Neuroconducción motora: nervio mediano, cubital, peroneo y tibial.
- Neuroconducción sensitiva: nervio mediano, cubital, tibial y sural.
- Tipo de neuropatía: axonal, desmielinizante o conducción normal.
- Respuesta simpática de la piel en palmas y plantas: latencia en milisegundos y amplitud en μV , calificado como normal o anormal.
- Variabilidad de la frecuencia cardíaca: índice de variabilidad durante el reposo, índice 30:15 al ortostatismo activo, índice máximo/mínimo durante la respiración profunda.

TÉCNICA DE REGISTRO

Todos los estudios de neurofisiología se realizaron en equipo Viking Nicolet V10 del Laboratorio de Neurofisiología clínica del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, entre 8 am y 2 pm,

RESPUESTA SIMPÁTICA DE LA PIEL

Paciente en clinostatismo, para registro de respuesta simpática en mano se colocó electrodo de registro activo en la palma y electrodo de referencia en el dorso, electrodo tierra en la cabeza del cúbito. Estímulo eléctrico posterior al maléolo medial de lado izquierdo, sobre el trayecto del nervio peroneal superficial. Para el registro de la respuesta simpática en pie se colocó el electrodo activo en planta, segundo espacio interóseo, electrodo de referencia en el dorso, y electrodo tierra en maléolo lateral. El estímulo eléctrico se aplicó sobre el nervio mediano en la muñeca izquierda. La duración del estímulo fue de 0.1 ms, la intensidad de corriente de 30 a 80 mA; el barrido 500 ms/div, filtro de baja frecuencia de 0.5-1 Hz y de alta frecuencia de 2000Hz. Sensibilidad de 200-1000 mV/div. Se aplicaron de 3 a 6 estímulos separados a intervalos irregulares de al menos 30 segundos, para evitar la habituación y para



garantizar su réplica. La intensidad del estímulo se incrementó gradualmente si no se obtiene respuesta, y si al menos 5 estímulos consecutivos de 80 mA no provocaban una respuesta, se reportó como respuesta anormal. Se midió la latencia inicial, latencia pico y latencia valle, y amplitud pico-valle. Se consideró para el análisis la respuesta de mayor amplitud y menor latencia. Se consideró anormal en palma latencias >1900ms, y amplitudes <300 uV. Para planta se consideró anormal latencia >2400ms y amplitud <100 uV

Variabilidad de la frecuencia cardiaca

Se registró con electrodo activo en 4to espacio intercostal y línea medio clavicular, referencia en horquilla esternal y tierra en parte media del esternón. Después de 5 minutos de reposo, se registraron 2 minutos de reposo y se calculó el coeficiente de variación, respiración rítmica a 6 ciclos por minuto durante 2 minutos de donde se obtuvo el índice máximo/mínimo, y ortostatismo activo para calcular el índice 30:15.

Estudios neurofisiológicos

SNAP, El potencial de acción nervioso sensitivo de los nervios mediano, cubital, peroneal superficial y sural, se obtuvieron mediante estímulo eléctrico superficial, en el nervio mediano en la muñeca, el cubital en la muñeca, el peroneal sobre la cara anterior de la pierna, y sobre el sural en la cara lateral de la pierna, respectivamente; registrando con electrodos de superficie en primer dedo, quinto dedo, en el dorso del pie, y detrás del maléolo lateral, respectivamente. Se midieron la amplitud pico a pico, latencia y velocidad de conducción.

CMAP, el potencial de acción muscular compuesto de los nervios mediano, cubital, peroneo y tibial, se obtuvieron mediante estímulo eléctrico superficial en el nervio mediano en la muñeca, el nervio cubital en la muñeca, el peroneo sobre el dorso del pie, y el tibial detrás del maléolo medial, respectivamente; registrando con electrodos de superficie en Abductor pollicis brevis, adductor digiti minimi, extensor digitorum brevis, y adductor hallucis, respectivamente. Se midieron la amplitud, latencia y velocidad de conducción.



Recolección de datos

Se utilizó una hoja de recolección de datos *ad hoc* para adquisición de las variables y se almacenarán posteriormente en una hoja de cálculo de Excel® en el disco duro de una computadora bajo ambiente Windows®.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Cálculo de Tamaño de la muestra ²⁴

Tomando una potencia estadística de 95%, una proporción de 90% y un nivel de significancia alfa de 5% se calculó el total de la muestra en 138 pacientes.

Cálculo de muestra:

$$n_0 = \frac{Z_a^2 p(1-p)}{d^2} = \frac{(1.96^2)(0.90)(1-0.90)}{0.05^2} = 138.3 \cong 138$$

n_0 Tamaño de muestra. Z_a Nivel de confianza: 95%.

$p(1-p)$ Proporción: 90 % d^2 Error máximo permitido: 5%.

Metodología estadística

Con los registros adquiridos en Excel® se realizaron las pruebas estadísticas utilizando Sigma Plot (V 11.0).

Los valores en los resultados se expresan en porcentajes, media \pm DE, mediana (percentil 25 y 75). Para valorar la existencia de diferencias significativas entre las variables individuales de los pacientes con respuesta simpática de la piel y sin respuesta simpática de la piel, se aplicaron pruebas paramétricas y no paramétricas. Se realizó análisis de varianza (ANOVA) o Test de Kruskal-Wallis para analizar la diferencia entre grupos. Correlación de Spearman para el análisis de correlación entre respuesta simpática de la piel y variabilidad de la frecuencia cardiaca. Se consideró $p < 0.05$ estadísticamente significativo.



ÉTICA.

Riesgos potenciales: Investigación sin riesgo.

La adquisición de la información se hizo mediante la revisión de estudios, y en todo momento se garantiza el anonimato del paciente. El análisis fue independiente al médico tratante a quienes solo se les mostraron los resultados finales.



RESULTADOS.

Se adquirió información de un total de 205 pacientes, se excluyeron 32 por contar con registros incompletos. De los 173 pacientes analizados 106 fueron mujeres, edad promedio 47 años (rango 19-89), los hallazgos demográficos se muestran en la Tabla 1. Hubo más mujeres en el grupo de pacientes con respuesta simpática conservada y además fueron más jóvenes ($p=0.048$, y $p<0.001$, respectivamente).

Tabla 1. Hallazgos demográficos de la población de estudio.

	Respuesta simpática de la piel					
	Palmas			Plantas		
	Normal	Anormal	P	Normal	Anormal	p
Edad (años)	45±16	53±15	<0.001*	43 (34-55)	51 (42-50)	0.016**
Sexo (F/M)	74/36	32/31	0.048***	68/32	38/35	0.049***

*Student t. **U Mann-Whitney. *** χ^2

No se pudo obtener la respuesta simpática de la piel de las plantas en 60 pacientes ni de las palmas en 50 pacientes. Se encontraron diferencias significativas en la presencia de RSP entre pacientes con neuropatía axonal y VCN normal, y entre neuropatía axonal y desmielinizante en amplitud para manos y pies, y solo para latencia en manos (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de la RSP y VCN.

RSP	Normal	Axonal	Desmielinizante	p<0.001
<i>Latencia</i>				
Manos	1445 (1347-1542)*	0 (0-1435)*, **	1465 (0-1593)**	*, **
Pies	1910 (1626-2100)*	0 (0-1976)*	1915 (0-2111)	*
<i>Amplitud</i>				
Manos	1237 (410-1969)*	0 (0-365)*, **	760 (0-1625)**	*, **
Pies	423(153-1027)*	0 (0-143)*, **	339 (0-486)**	*, **

RSP respuesta simpática de la piel. VCN velocidad de conducción Nerviosa.
 *, ** Kruskal-Wallis ANOVA en rangos.



Se encontró una diferencia significativa en la variabilidad de la frecuencia cardiaca entre los pacientes que conservan la RSP y quienes no la presenta o la tiene alterada, preservando mayor variabilidad en aquellos con respuesta conservadas tanto en reposo, respiración rítmica y ortostatismo activo ($P < 0.001$) Tabla 3.

Tabla 3. VFC en RSP normal y anormal

VFC	RSP palmas			RSP plantas		
	Normal (n=110)	Anormal (n=63)	P	Normal (n=100)	Anormal (n=73)	P
CV	20.5 (13.2-26.9)	9.6 (4.7-17.4)	*	19.7 (12.6-26.6)	11.5 (5.5-20.9)	*
30:15	1.22 (1.11-1.32)	1.05 (1.01-1.14)	*	1.21 (1.11-1.32)	1.08 (1.03-1.20)	*
M/m	1.20 (1.13-1.34)	1.06 (1.03-1,16)	*	1.20(1.12-1.32)	1.08 (1.04-1.23)	*

*VFC variabilidad de la frecuencia cardiaca, RSP respuesta simpática de la piel. CV coeficiente de variabilidad en reposo. 30:15 índice en ortostatismo activo. M/m: índice máximo/mínimo en respiración profunda. * U Mann-Whitney $p < 0.001$*

El análisis de correlación de la respuesta simpática de la piel y la variabilidad de la frecuencia cardiaca fue positivo y altamente significativo en relación al índice máximo/mínimo de la respiración profunda y la amplitud en plantas ($r = 0.462$, $p < 0.001$) y palmas ($r = 0.482$, $p < 0.001$) Tabla 4.

Tabla 4. Correlación entre RSP y VFC

	CV	p	30;15	p	Max/Min	p
<i>RSP Palmas</i>						
Latencia	r=0.282	*	r=0.277	*	r=0.329	*
Amplitud	r=0.428	*	r=0.467	*	r=0.482	*
<i>RSP plantas</i>						
Latencia	r=0.286	*	r=0.281	*	r=0.278	*
Amplitud	r=0.414	*	r=0.430	*	r=0.462	*

*VFC variabilidad de la frecuencia cardiaca, RSP respuesta simpática de la piel. CV coeficiente de variabilidad en reposo. 30:15 índice en ortostatismo activo. M/m: índice máximo/mínimo en respiración profunda. * Correlación de Spearman $p < 0.001$*



En cuanto a la ausencia de respuesta simpática y la neuroconducción, se observó una diferencia significativa en quienes tienen disminuida la amplitud, más que la prolongación de la latencia. Tabla 5 y Tabla 6.

Tabla 5 Parámetro de VCN en RSP de palmas

RSP palmas	Normal	Anormal	p
<i>Mediano motor</i>			
Latencia	3.2 (2.9-3.7)	3.8 (3.2-4.5)	*
Amplitud	9.4+3.6	6.1+3.2	**
<i>Ulnar motor</i>			
latencia	2.8 (2.6-3.1)	3.2 (2.8-3.6)	*
Amplitud	10.4 (8.2-11.9)	8 (5.1-9.6)	*
<i>Mediano sensitivo</i>			
Latencia	2.5 (2.3-2.7)	2.6 (2.1-3)	NS
Amplitud	41 (29-60)	20 (5-42)	*
<i>Ulnar sensitivo</i>			
Latencia	2.5 (2.3-2.7)	2.5 (2.3-2.8)	NS
Amplitud	34.5 (24-53)	20 (8.7-28)	*

VCN velocidad de conducción nerviosa, RSP respuesta simpática de la piel. * U Mann. Whitney ** Student t

Tabla 5 Parámetro de VCN en RSP de plantas

RSP plantas	Normal (n=100)	Anormal (n=73)	P
<i>Peroneo motor</i>			
Latencia	3.6 (3.2-4)	4 (3.3-5)	*
Amplitud	5.7 (4.6-7.9)	2.6 (0.8-4.9)	*
<i>Tibial motor</i>			
Latencia	3.6 (3.1-3.9)	4.2 (3.6-4.9)	*
Amplitud	11.9 (9.6-14.1)	6.4 (1.7-11)	*
<i>Peroneo sensitivo</i>			
Latencia	2.8 (2.5-3)	2.7 (0-3)	*
Amplitud	12 (8-19.5)	5 (0-12)	*
<i>Sural</i>			
Latencia	2.8 (2.6-2.9)	2.7 (0-3)	*
Amplitud	19 12-27)	7 (0-13.2)	*

VCN velocidad de conducción nerviosa, RSP respuesta simpática de la piel. * U Mann.-Whitney



DISCUSIÓN.

El involucro del sistema nervioso autónomo es una de las características de mayor efecto tiene en la calidad de vida de la vida cotidiana y en la morbi-mortalidad a largo plazo en diversos tipos de neuropatías periféricas que a menudo son sub-diagnosticadas.

En este estudio evaluamos la respuesta simpática de la piel en pacientes con diversos tipos de neuropatías periféricas. Otros autores han descrito el involucro del sistema nervioso autónomo en patologías diversas que causan neuropatía periférica de diversas etiologías, como Parkinson, Lupus, Amiloidosis familiar.

Otro componente del sistema nervioso autónomo, la función cardio-vagal, estimada por la variabilidad de la frecuencia cardiaca ha sido previamente reportada como sucedáneo de afección de fibras delgadas en neuropatías periféricas, y que no se relaciona con la duración o severidad de la enfermedad. En nuestro estudio se encontró disminuido en aquellos pacientes que han perdido la RSP o su respuesta es anormal, y normal en quienes aún lo conservan, lo que da soporte a la idea de que puede ser utilizado como marcador de la afección de fibras delgadas, y para corroborar la afección del SNA en diversas neuropatías periféricas.

Con nuestros resultados consideramos que la RSP es útil para determinar la disfunción de SNA en diversas neuropatías periféricas, lo que lo hace una herramienta accesible al clínico por ser fácil de reproducir y no invasivo. Proponemos el empleo rutinario de la RSP como marcador de daño de fibras delgadas, para el diagnóstico temprano de disfunción del SNA en diversas neuropatías periféricas.



LIMITACIONES Y NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Limitaciones

El análisis de esta información de forma retrospectiva limita el análisis de algunas variables.

El diseño transversal impide realizar análisis de causa efecto.

Aunque este es un hospital que atiende a población abierta, no se descarta un sesgo de selección de pacientes pues al ser también un centro formador de especialistas en Neurofisiología clínica y Neurología es probable que los pacientes más descontrolados acudan a esta institución y por lo tanto no sea representativa de la población general.

Nuevas perspectivas

Dar seguimiento a estos pacientes nos podrá mostrar asociaciones más fuertes sobre la modificación durante el curso de su enfermedad.

Analizar de forma detallada variables demográficas que pudieran influir en la severidad de la neuropatía



CONCLUSION.

Se ha podido evidenciar la fuerte correlación que existe entre la respuesta simpática de la piel y la variabilidad de la frecuencia cardiaca en diversas patologías causantes de Neuropatía periférica. El predominio de la afección es en aquellas que causan daño axonal de fibras gruesas. Por lo que proponemos el uso rutinario de la respuesta simpática de la piel para la detección temprana de afección concomitante de fibras nerviosas delgadas en aquellos centros de diagnóstico donde no se cuenta con métodos para evaluar la variabilidad de la frecuencia cardiaca.



BIBLIOGRAFÍA.

1. Conceicao I, Costa J, Castro J, Carvalho M. Neurophysiological techniques to detect early small-fiber dysfunction in Transthyretin amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2014; 49: 181-186.
2. Goizueta-San Martín G, Gutierrez-Gutierrez G, Godoy-Tundidor H, et al. Parámetros de normalidad de la respuesta simpato-cutánea en 100 sujetos normales. *Rev Neurol* 2013; 56: 321-326
3. Green SR, Kragel PA, Fecteau ME, LaBar KS. Development and validation of an unsupervised scoring system (Automate) for skin conductance response analysis. *Int J Psychophys* 2014; 91: 186-193.
4. Mondelli M, Stefano R, Rossi S, Aretini A, Romano C. Sympathetic skin response in primary Raynaud's phenomenon. *Clin Auton Res* 2009; 19:355-362.
5. Sariahmetoglu H, Soysal A, Sen A, Yuksel B, Celiker S, et al. Forehead sympathetic skin response in determining autonomic involvement in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 2436-2440.
6. Boucsein W, Fowles DC, Grimnes S, Ben-Shakhar G, Roth WT, Dawson ME, et al. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophys* 2012; 49: 1017-1034.
7. Toyokura M. Paradoxical shortening of sympathetic skin response latency at distal recording sites. *Clin Neurophys* 2009; 120: 123-127.
8. Ellaway PH, Kuppaswamy A, Nicotra N, Mathias CJ. Sweat production and the sympathetic skin response: improving the clinical assessment of autonomic function. *Auton Neurosc Basic Clin* 2010; 155: 109-114.
9. Boettger MK, Greiner W, Rachow T, Bruhl C, Bar KJ. Sympathetic skin response painful electrical stimulation is increased in major depression. *Pain* 2010; 149:130-134.
10. Mondelli M, Aretini A, Ballerin M, Vecchiarelli B, Rossi A. Sympathetic skin response. Glabella stimulation may be more useful than peripheral nerve stimulation in clinical practise. *Autonom Neurosc Basic Clin* 2011; 164: 101-104.



11. Toyokura M. Within-subject consistency of sympathetic skin response waveform across different modalities of stimulation. *Auton Neurosci Basic Clinic* 2012; 169:135-138.
12. Asahina M, et al. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:674-680.
13. Cakir T, Evcik FD, Subasi V, Demirdal US, Kavuncu V. Investigation of the H reflex, F waves and sympathetic skin response with electromyography (EMG) in patients with stroke and the determination of the relationship with functional capacity. *Acta Neurol Belg* 2014; Dic 7.
14. Hammam E, Dawood T, Macefield VG. Low-frequency galvanic vestibular stimulation evokes two peaks of modulation in skin sympathetic nerve activity. *Exp Brain Res* 2012; 219: 441-446.
15. Yildiz A, Gulturk S, Cetin A, Erdal S, Arslan A. The sympathetic skin response habituation in sedentary subjects and sportsmen. *Clin Auton Res* 2008; 18:120-126.
16. Braune HJ, Horter C. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. *J Neurol Sci* 1996; 138: 120-124.
17. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 716-730.
18. Wieske L, Kiszner ER, Schultz MJ, Verhamme C, van Schaik IN, Horn J. Examination of cardiovascular and peripheral autonomic function in the ICU: a pilot study. *J Neurol* 2013; 260:1511-1517.
19. Botha C, Farmer AD, Nilsson M, Brock C, Gavrila AD, Drewes AM, et al. Preliminary report: modulation of parasympathetic nervous system tone influences oesophageal pain hypersensitivity. *Gut* 2015; 64:611-617.
20. Maetzler W, Karam M, Berger MF, Hager T, Maetzler C, Ruediger H, et al. Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2014; julio 20.
21. Aghamollai V, Harirchian MH, Modabberna A, Ghaffarpour M, Mousavi M, Tafakhori A. Sympathetic skin response (SSR) in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: a case-control study. *Neurphys Clin* 2011; 41: 161-171.



22. Tekatas A, Koca SS, Tekatas DD, Aksu F, Dogru Y, Pamuk ON. R-R interval variation and sympathetic skin response in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2014; 33: 65-70.

23. LefaucheurJP. Neurophysiologicalmarkersof smallsibreuropathyin TTR-FAP mutationcarriers. J Neurol2013; 260:1497-1503.

24. Camacho-Zandoval J. Tamaño de muestra en estudios clínicos. Acta Med Costarric 2008; 50: 20-21.