

INSTITUTO DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
HOSPITAL CLINICOQUIRÚRGICO "DR. SALVADOR ALLENDE"

Diagnóstico topográfico de lesiones del sistema nervioso simpático en la neuropatía epidémica cubana. Valor de la respuesta simpática cutánea

Dr. Joel Víctor Gutiérrez,¹ Dr. Humberto García,² Dr. Javier Sánchez³ y Dra. Liz Ortega⁴

RESUMEN

Este estudio tiene por objetivo demostrar electrofisiológicamente la existencia de trastornos del sistema nervioso autonómico (SNA) y profundizar en la probable topografía de las lesiones. Se estudió la respuesta simpática cutánea (RSC) en 37 pacientes con neuropatía epidémica cubana (NEC) y en 29 sujetos sanos, en respuesta a estímulos eléctricos y con registro simultáneo en las 4 extremidades. Tanto las latencias como las amplitudes de las RSC registradas en miembros inferiores (MI) de los pacientes fueron significativamente diferentes a las de los controles ($p < 0,05$). En los miembros superiores (MS) no se apreció esta diferencia entre ambos grupos. Estos resultados constituyen una evidencia objetiva y reproducible de la lesión del SNA en la NEC. La mayor intensidad de la afectación de las amplitudes de las RSC de MI, con relativa indemnidad de las de MS, sugiere un predominio de la lesión axonal en la rama eferente periférica hacia las extremidades inferiores, congruente con la mayor afectación de los nervios periféricos en esta localización.

Descriptores DeCS: SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO/lesiones; SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO/fisiología; ESTIMULACION ELECTRICA; CUBA.

La presencia de alteraciones del sistema nervioso autonómico (SNA), asociadas con los síntomas característicos de las neuropatías predominantemente sensitivas (ardor, quemazón, escozor, pinchazos, corrientazos), constituye un hallazgo común en los pacientes con neuropatía epidémica cubana (NEC). Los trastornos identificados con mayor frecuencia son: cambios en la sudación (hipo o hiperhidrosis), arritmias cardíacas, hipotensión ortostática, afecciones gastrointestinales y disfunción genitourinaria (poliuria, incontinencia, impotencia).¹

Este estudio tiene por objetivo demostrar electrofisiológicamente la existencia de afectación del sistema nervioso autonómico en la NEC, para lo cual se empleó como herramienta la respuesta simpática cutánea (RSC), y profundizar en la probable topografía de las

lesiones. Esta técnica, reconocida como un método no invasivo, confiable y de fácil realización para abordar el SNA,^{2,3} estudia los cambios eléctricos reflejos resultantes de la activación transitoria de las glándulas sudoríparas de manos y pies en respuesta a estímulos novedosos y brinda información sobre el estado funcional del sistema nervioso simpático.

MÉTODOS

Se estudiaron 37 pacientes del sexo femenino con diagnóstico de NEC, según los criterios aceptados por el Ministerio de Salud Pública,⁴ edad media de 40 años (rango, 24-56 años) y tiempo promedio de la enfermedad de 16 meses (rango, 13-36 meses). Como grupo control se

¹ Especialista de I Grado en Neurofisiología Clínica. Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN).

² Especialista de I Grado en Neurología. Hospital Clínicoquirúrgico "Dr. Salvador Allende".

³ Especialista de I Grado en Neurología. INN.

⁴ Residente de 3er. año de Neurología. INN.

seleccionaron 29 mujeres voluntarias sanas con edades, pesos y tallas pareadas con las de las pacientes. Se obtuvo consentimiento informado de todas las participantes.

Las RSC fueron registradas, en enfermas y controles, en el horario de la mañana, en una habitación climatizada (26-28 °C) con iluminación atenuada y el sujeto en decúbito supino. Se fijaron electrodos de superficie (con pasta electrolítica conductora) a las palmas y plantas (activo) de las manos y los pies. Se colocaron electrodos de referencia en sus correspondientes regiones dorsales.

Los registros fueron realizados en un equipo NEUROPACK 8 (NIHON KHODEN), en el cual se ajustaron 4 canales con los siguientes parámetros: ancho de banda de 0,5-1 500 Hz, tiempo de análisis de 5 s y una sensibilidad entre 0,2 y 1 mV/división. Las RSC se registraron simultáneamente en las 4 extremidades en respuesta a estímulos eléctricos aislados (pulsos cuadrados de 0,5 ms de duración) administrados a intensidades crecientes de 5, 10, 20 y 25 mA y a intervalos mayores de 30 s para evitar habituación, aplicados sobre la región carpiana derecha. Se colocó un electrodo de tierra en la pierna derecha. A las 6 respuestas más estables y replicables (para cada miembro) se les midieron las latencias de aparición y amplitudes pico a pico.

Las respuestas menores de 200 μ V de amplitud fueron consideradas como ausentes y excluidas del cálculo de las amplitudes promedio. Los valores de referencia (límites de normalidad) se calcularon tomando como base la media más o menos 2,5 desviaciones estándares de los valores obtenidos en los sujetos sanos. Los datos fueron analizados en el programa Statistics for Windows. Se practicaron análisis de correlaciones (coeficiente de Pearson) y comparaciones de medias (t de Student para muestras independientes).

RESULTADOS

Las respuestas fueron de fácil obtención en la mayoría de los sujetos. La morfología del potencial fue bifásica o trifásica y se mostró replicable y con pobre habituación en estímulos repetidos. Las RSC estuvieron ausentes en el 7,4 % de los controles y en el 32,4 % de los pacientes en los miembros inferiores (MI). En los miembros superiores (MS) no se obtuvieron respuestas en el 24 % de los pacientes. La abolición de las respuestas fue en todos los casos bilateral.

La latencia promedio registrada en los MI de los pacientes fue ligera pero significativamente mayor en los pacientes que en los controles. Catorce pacientes y 5 sujetos normales alcanzaron valores por encima del límite superior de normalidad (LSN) (2 042 ms) aceptado

para este parámetro en MI. La latencia media de las RSC de los pacientes fue también más prolongada en los MS que la de los normales, pero esta diferencia no fue válida desde el punto de vista estadístico (tabla). En 13 pacientes y 4 controles se observaron valores absolutos de latencia superiores al límite superior de normalidad (UNL) tomado como referencia para MS (1 554 ms). Las varianzas de las latencias no fueron diferentes entre ambos grupos.

La amplitud media de las RSC en los MS fue menor en los pacientes que en los controles pero esta diferencia no fue tampoco significativa estadísticamente (tabla). Veinte pacientes y 12 sujetos sanos mostraron valores menores que el límite inferior de normalidad (LIN) (2 465 μ V). En los MI, la amplitud media de las respuestas de los pacientes fue muy significativamente menor que la del grupo control, y 22 pacientes y 9 normales alcanzaron valores por debajo del LIN (971 μ V). La desviación estándar de las amplitudes de los MI de los pacientes fue también significativamente menores que la de los normales.

Al analizar la correlación entre las latencias registradas en MI y MS, los pacientes mostraron valores significativos ($r=0,6$) pero los controles no ($r=0,34$). En el caso de las amplitudes se obtuvieron resultados similares ($r=0,5$ y $r=0,3$) para enfermos y normales, respectivamente.

TABLA. Valores promedios de las latencias y amplitudes de las RSC en los miembros inferiores y superiores en enfermos y sujetos sanos. Los valores significativamente diferentes entre ambos grupos aparecen en cursivas

	Miembros superiores					
	Latencias (s)			Amplitudes (mV)		
	M	<DE>	(R)	M	<DE>	(R)
Pacientes	1,5	<1,4>	(1,2-1,8)	2,3	<1,6>	(,33-,72)
Controles	1,4	<1,4>	(1,2-1,9)	3,2	<1,9>	(1,3-7,5)
t de Student	p=0,4			p=0,9		
	Miembros inferiores					
	Latencias (s)			Amplitudes (mV)		
	M	<DE>	(R)	M	<DE>	(R)
Pacientes	2,1	<0,25>	(1,7-2,6)	,51	<,39>	(,1-1,9)
Controles	1,9	<0,14>	(1,2-1,9)	1,3	<8,4>	(,1-3,4)
t de Student	p=0,02*			p=0,000075*		

* Diferencia significativa.

* M: Media. DE: Desviación estándar. R: Rango.

DISCUSIÓN

Las disfunciones del SNA se consideran una complicación común de las neuropatías periféricas.⁵⁻⁷ Las enfermedades que afectan predominantemente fibras mielinadas finas o no mielinadas son más susceptibles de producir lesión del SNA, pero esta afección puede presentarse, en alguna medida, en cualquier tipo de neuropatía^{6,8,9} y reviste importantes implicaciones para la comprensión de la fisiopatogenia de la enfermedad.

Las alteraciones de las RSC observadas en la mayoría de los pacientes representan una evidencia objetiva y reproducible de la existencia de disfunción del SNA en la NEC, sin embargo, dadas las características de esta respuesta, es difícil interpretar cuál o cuáles de las estructuras participantes se encuentran afectadas de forma predominante. La RSC involucra en su arco reflejo vías aferentes y eferentes de las porciones centrales y periféricas del sistema nervioso, de modo que puede potencialmente afectarse por lesiones en múltiples localizaciones. La mayor intensidad de las afectaciones en las respuestas de MI, con relativa indemnidad de las de MS, sugiere un predominio de la lesión en la rama eferente, pues la existencia de trastornos en la rama aferente afectaría de modo común a ambas localizaciones.

La afección selectiva de las respuestas de MI pudiera explicarse por los factores siguientes. En primer lugar, la mayor longitud de las vías autonómicas intramedulares a MI, en comparación con las de los MS, hace más probable la aparición de lesiones en éstas. Este factor también facilitaría la suma de múltiples lesiones discretas a lo largo de la vía entre el engrosamiento cervical y el lumbar, del mismo modo descrito para otras enfermedades. Los reportes de alteraciones en la conducción por el haz corticoespinal¹⁰ apoyan esta posibilidad. En segundo lugar, la mayor longitud de los nervios periféricos de las extremidades inferiores, si se considera que la NEC es también una neuropatía dependiente de la longitud de los axones,¹¹ sería un elemento suficiente para explicar el compromiso predominantemente axonal registrado en las respuestas plantares (*Santos* y otros, no publicado).

El decremento significativo, tanto de los valores medios como de las desviaciones estándares de las amplitudes de las respuestas plantares de los pacientes sugiere la existencia de daño axonal severo de fibras simpáticas periféricas, fibras finas no mielinadas de 1-2 μm de grosor.^{3,12,13} Esta lesión, al disminuir la cantidad de fibras funcionales, impone un filtro a la variabilidad intersujetos fisiológica de las respuestas (normalmente expresada en los controles y en MI de los pacientes) que permite la transmisión de las respuestas de bajo voltaje, pero limita la expresión de las respuestas de mayor amplitud.

En los MS, la varianza de las RSC de los pacientes se mantiene dentro de límites normales lo cual, congruentemente con los demás hallazgos, sugiere que este efecto de filtro no es tan intenso como en los MI. Sin embargo, las correlaciones entre los valores (de latencias y de amplitudes) de MS con los registrados en los MI fueron significativas sólo en los pacientes pero no en los controles. Este hallazgo sugiere que, a pesar de la mayor afectación de los MI en relación con los MS, en los enfermos existe un factor que afecta de modo común a ambas localizaciones y altera la calidad de las respuestas, el cual sí pudiera ubicarse en el SNC y ser un efecto de la NEC. Estas correlaciones también pudieran significar que los MS se afectan en conjunto con los MI, pero en mucha menor escala.

En la NEC se han demostrado de forma previa, lesiones del SNC en relación con la memoria¹³ y con la transmisión por el haz corticoespinal.¹⁰ Las alteraciones de las RSC pudieran estar localizadas en las porciones centrales de la vía autonómica involucradas en la integración de las respuestas pero en este caso su efecto sería global, homogéneo para MI y MS, de modo que es poco probable que este factor aisladamente pueda explicar nuestros hallazgos. Similar situación ocurre con el efecto de factores psicológicos y ambientales.

La presencia de disautonomías en la NEC ha sido reportada por la mayoría de los autores como uno de los hallazgos más frecuentes.^{1,14-16} El presente estudio muestra que la sensibilidad de la RSC para objetivizar alteraciones del sistema nervioso en la NEC (incluso subclínicos) es mayor que la encontrada para otras investigaciones electrofisiológicas (estudios de conducción nerviosa, potenciales evocados auditivos, somatosensoriales, motores y otras), sin embargo la RSC se considera en la actualidad uno de los métodos menos sensibles para el estudio del SNA.^{17,18} Esto implica que la aplicación de tecnologías más modernas es probable que evidenciaría una mayor cantidad de alteraciones o mayor severidad de éstas. Tales exámenes pudieran complementar el diagnóstico de la NEC y contribuir a la estratificación de los pacientes en categorías más homogéneas fisiopatológicamente.

SUMMARY

The purpose of this study is to demonstrate from the electrophysiological point of view the existence of disorders of the autonomic nervous system (ANS) and to deepen in the probable topography of the lesions. The sympathetic skin response (SSR) was studied in 37 patients with Cuban epidemic neuropathy (CEN) and in 29 sound individuals. The response to electrical stimulation with simultaneous registry in the 4 limbs was assessed. The latencies and amplitudes of the SSR registered in the lower limbs of patients were significantly different from those of the controls ($p < 0.05$).

This difference between both groups was not observed in the upper limbs. These results are an objective and reproducible evidence of the injury of the ANS in the Cuban epidemic neuropathy. The highest intensity of affectation of the amplitudes of the SSR of lower limbs, with relative indemnity of those of the upper limbs, suggests a predominance of the axonal injury of the peripheral efferent branch towards the lower limbs that is congruent with the greatest affectation of the peripheral nerves in this localization.

Subject headings: SYMPATHETIC NERVOUS, AUTONOMIC/ /injuries; SYMPATHETIC NERVOUS, AUTONOMIC/physiology; ELECTRIC STIMULATION; CUBA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Lache N. Neuropatía epidémica a forma predominante periférica. Cuadro clínico y fisiopatológico. En: Almirall Hernández, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, et al. Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1995.
2. Schondorf R. The role of the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function. En: Low PA, ed. Clinical autonomic disorders: Evaluation and management. Boston: Little, Brown, 1993:231-41.
3. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response-a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:536-42.
4. National operative group. Epidemic neuropathy in Cuba. Task force report. La Habana: Government press, 1993.
5. McLeod JG: Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *J Clin Neurophysiol* 1993;10(1):51-60.
6. Low PA, McLeod JG. The autonomic neuropathies. En: Low PA, ed. Clinical autonomic disorders: evaluation and management. Boston: Little, Brown, 1993:395-421.
7. Low PA. Autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol* 1993;10(1):14-27.
8. McLeod JG. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*, 1992;15:3-13.
9. Post EJ, McLeod JG. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *J Neurol Sci* 1977;33:353-74.
10. Marrero R, Sánchez M, Valdés M. Evaluación de posible afectación de la vía corticoespinal mediante estimulación magnética transcraneal. En: Almirall Hernández, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, et al. Neuropatía epidémica en Cuba, 1992-1994. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1995.
11. Sadun A. Cuban optic epidemic neuropathy. A mitochondrial insufficiency. NANO'S meeting. *Proceedings* 1994:173-76.
12. Navarro X, Kennedy WR, Fries TJ. Small fiber dysfunction in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1989;12:428-507.
13. Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small-fiber peripheral neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 1992;15:661-5.
14. Cubero L, Mayor J, Valdés M, Almirall P. Trastornos de la memoria en la neuropatía epidémica cubana. En: Almirall Hernández, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, et al. En: Neuropatía epidémica en Cuba, 1992-1994. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1995.
15. Gutiérrez J, García H, Sánchez J. Evaluación de la respuesta simpática cutánea en la neuropatía epidémica cubana. *Rev CNIC* 1997;28(3):168.
16. Santiesteban R. Epidemias y endemias de neuropatía en Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1997.
17. García H, Gutiérrez J, García G. Función autonómica cardiovascular en pacientes con neuropatía epidémica cubana. *Rev CNIC* 1997;28(3):176.
18. Maselli RA, Jaspan JB, Soliven BC, Green AJ, Spire J-P, Arnason BGW. Comparison of sympathetic skin response with quantitative sudomotor axon reflex test in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1989;12:420-3.
19. Schondorf R. New investigations of autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol* 1993;10(1):28-38.

Recibido: 2 de abril de 1998. Aprobado: 17 de julio de 1998.
Dr. Joel Víctor Gutiérrez. Instituto de Neurología y Neurocirugía.
Calle 29 y D, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.