



Utilidad de la medición del periodo silente cutáneo y respuesta simpática de la piel en pacientes post-COVID sintomáticos con estudio de velocidades de conducción nerviosa normales

The usefulness of the measurement of the cutaneous silent period and sympathetic skin response in post-COVID symptomatic patients with regular neuroconduction studies

Antonio De León Aguirre,^{*,‡,**} Josefina Hernández Cervantes,^{*,§} Silvia García,^{*,¶} Jorge Varela Blanco,^{*,||} Mario Adrián Rojas Núñez,^{*,||} Lizbeth Olivia Romero Fierro,^{*,‡} Brian Javier López Pérez,^{*,‡} Edgardo Javier Escalante Pasillas,^{*,‡} Alejandra Elizabeth Villagrán Guerrero,^{*,‡} Cristal Lucero Hernández Soriano,^{*,‡} Katherine Citlalli Palestina Aguilar,^{*,‡} Israel David Salazar Alpuche,^{*,‡}

Citar como: De León AA, Hernández CJ, García S, Varela BJ, Rojas NMA, Romero FLO et al. Utilidad de la medición del periodo silente cutáneo y respuesta simpática de la piel en pacientes post-COVID sintomáticos con estudio de velocidades de conducción nerviosa normales. Acta Med GA. 2025; 23 (2): 121-125. <https://dx.doi.org/10.35366/119473>

Resumen

Las complicaciones observadas en los pacientes posterior a infección por SARS-CoV-2 son heterogéneas y de múltiples grados de severidad, entre ellas la neuropatía. Existen pacientes con síntomas neuropáticos cuyos estudios de velocidad de conducción nerviosa (VCN) son normales. Es probable que las pruebas neurofisiológicas para fibras nerviosas delgadas "respuesta simpática de la piel" (RSP) y "periodo silente cutáneo" (PSC) aporten información que contribuyan al diagnóstico de estos enfermos.

Palabras clave: periodo silente cutáneo, respuesta simpática de la piel, velocidades de conducción nerviosa, milisegundos, microvoltios.

Abstract

The complications observed in patients after SARS-CoV-2 infection are heterogeneous and of multiple degrees of severity, including neuropathy. There are patients with neuropathic symptoms whose conventional nerve conduction studies (NCS) are regular. Neurophysiological tests for thin nerve fibers, such as "sympathetic skin response" (SSR) and "cutaneous silent period" (CSP), likely provide information that contributes to the diagnosis of these patients.

Keywords: cutaneous silent period, sympathetic skin response, neuroconduction study, milliseconds, microvolts.

Abreviaturas:

COVID-19 = enfermedad por coronavirus
PSC = periodo silente cutáneo

RSP = respuesta simpática de la piel
SARS-CoV-2 = infección de coronavirus 2
VCN = velocidad de conducción nerviosa

* Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Ciudad de México, México.

‡ Residente de Subespecialidad en Neurofisiología Clínica.

§ Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica.

¶ Jefe de Servicio de Investigación Clínica.

|| Médico adscrito al Servicio de Neurofisiología Clínica.

** ORCID: 0009-0008-8397-8077

Correspondencia:

Dr. Antonio De León Aguirre
Correo electrónico: damnantonio@hotmail.com

Recibido: 19-02-2024. Aceptado: 11-04-2024.

www.medigraphic.com/actamedica



INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es un síndrome respiratorio de severidad variada inducido por la infección de coronavirus 2 (SARS-CoV-2).¹ Las características clínicas y los factores de riesgo son muy diversos, lo que genera un amplio rango de gravedad clínica, desde pacientes asintomáticos hasta casos fatales.

Aunque la presentación clínica predominante es la enfermedad respiratoria, las manifestaciones neurológicas han sido reconocidas de manera cada vez más frecuente. Se han identificado varios síntomas neurológicos como parte del espectro observado de pacientes con infección por COVID-19, incluyendo la neuropatía de fibras gruesas, así como de fibras pequeñas.^{2,3} Se reporta una prevalencia de dolor neuropático y/o disautonomías de hasta 2.5% en pacientes con antecedente de hospitalización.⁴

Dentro del amplio espectro de manifestaciones clínicas después de la infección por SARS-CoV-2, la presencia de alteraciones sensitivas como son dolor neuropático, la disminución en la discriminación de temperatura, así como disfunción autonómica son síntomas reportados por algunos pacientes, quienes son evaluados con estudios de conducción nerviosa convencional que frecuentemente son normales.⁵

Las pruebas periodo silente cutáneo (PSC) y respuesta simpática de la piel (RSP) son herramientas electrofisiológicas utilizadas para valorar las fibras delgadas, probablemente alteradas en este grupo de pacientes.

El objetivo del estudio fue determinar si los parámetros de los estudios de PSC y la RSP ofrecerán información que apoyen en el diagnóstico de disfunción de neuropatía de fibras pequeñas en pacientes post-COVID-19 sintomáticos y con velocidad de conducción nerviosa (VCN) normales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio transversal y analítico. Cuya población de estudio fueron pacientes de entre 18 y 70 años de edad, que padecieron COVID-19 demostrado por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) o antígenos, con y sin síntomas de neuropatía de fibras pequeñas (dolor, ardor, dificultad para discernir temperatura y/o cambios de patrón de sudoración), que presentaban VCN normales del Servicio de Neurofisiología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y que hayan firmado su consentimiento previamente informado, en el periodo comprendido de marzo a diciembre de 2023. Los criterios de exclusión fueron el antecedente de padecimientos que puedan causar alteraciones neuropáticas o en los resultados de las velocidades de conducción nerviosa convencionales, así como en PSC y/o la RSP (diabetes mellitus, radiculopatías cervical y/o lumbar, hipotiroidismo, etilismo, hiperuricemia, etcétera).

Posterior a la entrevista y la firma del consentimiento previamente informado se procedió a la ejecución de los siguientes estudios neurofisiológicos en el equipo de electromiografía y potenciales marca Nicolet modelo Viking Quest Viasys Health Care en el siguiente orden y con las especificaciones correspondientes:

1. Estudios de neuroconducción motora de mediano, ulnar, tibial y peroneo con registro en músculos *abductor pollicis brevis*, *abductor digiti minimi*, *abductor hallucis* y *extensor digitorum brevis*, respectivamente, con estímulos proximal (fosa antecubital y rodilla) y distal (carpo y tobillo).
2. Estudio de neuroconducción sensitiva de mediano, ulnar, peroneo superficial y sural con registro en el segundo y quinto dedo de mano, así como en territorio en dorso de tobillo y en región inferior de maléolo lateral, respectivamente, y estímulo 14 cm proximal al sitio de registro.
3. Periodo silente cutáneo de ambas manos con filtros de 1-30 Hz, ventana de análisis de 50 ms por división, y sensibilidad de 10 μ V por división, se registra con electrodos de superficie sobre *abductor pollicis brevis* y se estimula a través de electrodos de anillos en el segundo dedo 15 $\times$ el umbral sensitivo confirmado por el paciente (con un mínimo de 40 mA), a una duración de 0.2 ms, previa contracción voluntaria isométrica contra resistencia sostenida se realizarán cinco estímulos con frecuencia aleatoria de 0.05 a 0.1 Hz entre ellos.
4. Respuesta simpática de la piel con filtros de 0.1 a 2 Hz, ventana de análisis de 0.5 a 1 segundo por división, así como sensibilidad de 0.1 a 0.2 μ V por división. Con técnica de registro en miembros torácicos a través de electrodos de superficie en palma para electrodo activo, dorso de la mano electrodo de referencia y apófisis estiloides de hueso ulnar como electrodo de tierra y para miembros pélvicos se colocará electrodo activo en planta del pie, electrodo de referencia en dorso del pie y electrodo de tierra en maléolo lateral; estímulo eléctrico de 0.2 ms de duración, intensidad de 25-40 mA, frecuencia de 0.05 a 0.1 Hz realizando 3 a 5 estímulos en carpo o retromaleolar en tobillo contralaterales al sitio de registro.

Para el procesamiento de datos y análisis estadístico se realizó una evaluación descriptiva de acuerdo con el tipo de variable, para las cuantitativas con distribución normal (de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk) se estimaron medidas de tendencia central y de dispersión, y para las variables cualitativas, frecuencias. Se realizó para variables categóricas χ^2 , para variables numéricas con distribución normal, t de Student, en caso contrario, se utilizó U de Mann-Whitney. Se consideró 0.05 como límite máximo para la significancia estadística.

Posterior a la revisión de criterios de selección, se incluyeron 170 participantes (110 mujeres y 60 hombres). De los cuales se eliminaron 42 pacientes (30 mujeres y 12 hombres), debido a que presentaron alteración en el estudio de velocidades de conducción convencionales, por lo que al final se analizó la información de 128 pacientes (64 en el grupo de sintomáticos y 64 en el de asintomáticos).

RESULTADOS

Dentro de las características demográficas, los grupos se observaron homogéneos entre sí, al no presentarse diferencia significativa entre los mismos (Tabla 1).

Las principales variables clínicas que demostraron diferencia significativa entre los dos grupos fueron la necesidad de oxígeno, así como hospitalización (Tabla 2).

Tabla 1: Características demográficas.

Datos demográficos	Sintomáticos	Asintomáticos	p
Sexo, n (%)			0.58
Masculino	22 (34.4)	26 (40.6)	
Femenino	42 (65.5)	38 (59.4)	
Edad (años)	42.19 ± 13.6	43.19 ± 14.4	0.68
Peso (kg)	74.22 ± 18.3	71.49 ± 12.5	0.32
Talla (cm)	163.5 ± 8.7	163.45 ± 9.3	0.97

Respecto a las variables electrofisiológicas del estudio, las únicas que presentaron diferencia significativa fueron la ausencia de respuesta simpática de la piel en pie izquierdo y derecho en el grupo de pacientes sintomáticos (Tablas 3, 4 y 5).

DISCUSIÓN

Esta investigación se diseñó en respuesta a un evento que constantemente observábamos en los enfermos que acusaban molestias neuropáticas meses posterior de haber padecido COVID-19 y cuyos estudios de VCN convencionales eran normales, planteando como hipótesis que las fibras más delgadas y desprovistas de mielina estaban probablemente afectadas y eran la causa de estas molestias.

La neuropatía de fibras pequeñas es difícil de demostrar, ya que requiere de estudios objetivos que confirmen la sospecha clínica. El cuadro clínico y la exploración neurológica continúan siendo el pilar del diagnóstico de la neuropatía de fibras pequeñas. Una limitación de los estudios de las velocidades de conducción nerviosa convencionales es que sólo demuestran la función de las fibras gruesas y mielinizadas, por lo que se han diseñado una variedad de métodos para documentar la disfunción de fibras pequeñas.^{6,7} Entre éstos, las modalidades con mayor evidencia para el diagnóstico destacan la prueba cuantitativa del reflejo axonal sudomotor (QSART), la biopsia de piel, la microscopia corneal confocal y la prueba de sensibilidad cuantitativa (QST). Sin embargo, el acceso a

Tabla 2: Características clínicas.

Variable		Sintomáticos n (%)	Asintomáticos n (%)	p
Primera infección	2020	16 (25.0)	20 (31.3)	0.68
	2021	26 (40.6)	22 (34.4)	0.68
	2022	22 (34.4)	22 (34.4)	0.66
Número de cuadros por COVID-19	1	38 (59.4)	49 (76.6)	0.09
	2-3	25 (39.1)	15 (23.4)	0.07
	4 o más	1 (1.6)	0 (0.0)	0.03
Última infección	< 6 meses	13 (20.3)	5 (7.8)	0.33
	6-12 meses	27 (42.2)	22 (34.4)	0.30
	> 12 meses	24 (37.5)	37 (57.8)	0.01
Necesidad de oxígeno	Sí	9 (14.1)	1 (1.6)	0.01
	No	55 (85.9)	63 (98.4)	0.17
Hospitalización	Sí	8 (12.5)	1 (1.6)	0.02
	No	56 (87.5)	63 (98.4)	0.68
Diaforesis durante la infección	Sí	27 (42.2)	16 (25.0)	0.68
	No	37 (57.8)	48 (75.0)	0.66

Tabla 3: Presencia o ausencia de respuesta simpática de la piel.

Variable		Sintomáticos n (%)	Asintomáticos n (%)	p
RSP mano izquierda	Presente	60 (93.8)	64 (100.0)	0.42
	Ausente	4 (6.3)	0 (0.0)	0.60
RSP mano derecha	Presente	59 (92.2)	62 (96.9)	0.24
	Ausente	5 (7.8)	2 (3.1)	0.44
RSP pie izquierdo	Presente	47 (73.4)	57 (89.1)	0.02
	Ausente	17 (26.6)	7 (10.9)	0.04
RSP pie derecho	Presente	47 (73.4)	58 (90.6)	0.01
	Ausente	17 (26.6)	6 (9.4)	0.01

RSP = respuesta simpática de la piel.

Tabla 4: Valores de respuesta simpática de la piel.

Variable		Sintomáticos Media ± DE	Asintomáticos Media ± DE	p
Latencia RSP (s)	Mano izquierda	1.45 ± 0.24	1.45 ± 0.25	0.93
	Mano derecha	1.44 ± 0.22	1.42 ± 0.24	0.59
Amplitud RSP (µV)	Mano izquierda	572.62 ± 367.19	633.16 ± 448.98	0.51
	Mano derecha	749.27 ± 495.72	637.00 ± 466.56	0.20
Latencia RSP (s)	Pie izquierdo	1.85 ± 0.34	1.82 ± 0.29	0.61
	Pie derecho	2.01 ± 0.43	1.83 ± 0.25	0.11
Amplitud RSP (µV)	Pie izquierdo	234.53 ± 167.00	310.47 ± 323.96	0.15
	Pie derecho	215.02 ± 153.79	283.66 ± 265.80	0.12

DE = desviación estándar. RSP = respuesta simpática de la piel.

Tabla 5: Valores de periodo silente cutáneo.

Variable		Sintomáticos Media ± DE	Asintomáticos Media ± DE	p
Latencia PSC (ms)	Izquierdo	75.66 ± 9.66	72.92 ± 10.31	0.13
	Derecho	75.62 ± 10.29	74.65 ± 8.50	0.57
Duración PSC (ms)	Izquierdo	43.27 ± 10.86	44.66 ± 8.92	0.43
	Derecho	42.93 ± 13.43	42.95 ± 10.87	0.99

DE = desviación estándar. PSC = periodo silente cutáneo.

estos estudios es muy limitado y, por lo tanto, el diagnóstico objetivo no se cumple. Es por eso que consideramos que la realización de pruebas más simples con equipos con los que se cuentan en la mayoría de los laboratorios de

electrodiagnóstico son una alternativa viable para lograr esa meta.

La RSP es una prueba simple que evalúa la función periférica colinérgica (sudomotora).⁸ Levy y colaboradores

evaluaron los parámetros de la RSP en pacientes diabéticos y la reportaron como una prueba objetiva, cuantitativa, reproducible para detectar polineuropatía de fibras pequeñas.⁹ En nuestro estudio, la principal alteración encontrada fue la ausencia de la respuesta en la planta del pie de manera bilateral en el grupo de pacientes sintomáticos. Es de destacar que los pacientes asintomáticos que tuvieron alterada la prueba presentaron hiperhidrosis desde antes de la infección por COVID-19 en dos casos, así como insuficiencia venosa periférica en cuatro pacientes más, lo cual podría ser una explicación de la ausencia de respuesta.

En este estudio, se evaluó el PSC solo del músculo *abductor pollicis brevis* de ambas manos, en el que los parámetros evaluados (latencia y duración) no demostraron diferencias significativas entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos. Los valores encontrados en ambos grupos coincidieron con los reportados como normales en trabajos previos.^{10,11}

La aportación electrofisiológica a destacar fue demostrar la ausencia de la respuesta simpática de la piel en la planta de los pies en ambos lados de los pacientes sintomáticos, lo que da sustento a nuestra hipótesis de trabajo, demostrando que son las fibras delgadas y desprovistas de mielina las que están involucradas; así estos pacientes deben clasificarse y tratarse como una neuropatía periférica.¹²

El objetivo principal de determinar si los parámetros de los estudios de PSC y RSP aportan en el diagnóstico de neuropatía de fibras pequeñas se cumplió parcialmente, considerando que sólo la ausencia de la RSP en los pies de los pacientes sintomáticos fue el hallazgo destacable del resto de los valores que arrojan estas herramientas electrofisiológicas.

Ante la falta de acceso a pruebas de mayor sensibilidad, es sugerible incorporar estas herramientas neurofisiológicas sencillas en el abordaje de pacientes con las características descritas en el presente estudio (post-COVID-19 con síntomas neuropáticos).

CONCLUSIONES

Sólo la ausencia de la RSP en la planta de los participantes sintomáticos demostró diferencia estadística significativa (0.04 para pie izquierdo y 0.01 para pie derecho) en pacientes posterior a infección de COVID-19.

Las pruebas en este trabajo fueron útiles de forma limitada, ya que, tomando en cuenta las debilidades metodológicas comentadas, no se pueden descartar estos estudios

neurofisiológicos como parte del abordaje de pacientes con neuropatías de fibras pequeñas posterior a infección por COVID-19; por lo que hace falta investigaciones con mayor poder metodológico para lograr definir con mayor claridad su utilidad en estos casos. Este estudio puede ser utilizado para justificar la realización de futuros trabajos al respecto.

AGRADECIMIENTOS

Principalmente a los pacientes que aceptaron participar en el trabajo. A mis maestros la Dra. Josefina Hernández y Silvia García, además del apoyo constante de todos mis compañeros residentes.

REFERENCIAS

1. Gholami M, Safari S, Ulloa L, Motaghinejad M. Neuropathies and neurological dysfunction induced by coronaviruses. *J Neurovirol*. 2021; 27 (3): 380-396.
2. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020; 19 (9): 767-783.
3. Orsucci D, Ienco EC, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context*. 2020; 9: 1-12.
4. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: a narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)*. 2021; 177 (1-2): 51-64.
5. Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA. Small fiber neuropathy in diabetes: clinical consequence and assessment. *Int J Low Extrem Wounds*. 2004; 3 (1): 16-21.
6. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008; 131 (Pt 7): 1912-1925.
7. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve*. 2006; 34 (1): 57-61.
8. Low PA. Laboratory evaluation of autonomic failure. In: Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders*. Rochester, MN: Little, Brown; 1993. pp. 183-195.
9. Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55 (10): 902-908.
10. Bari DS, Yacoub Aldosky HY, Martinsen OG. Simultaneous measurement of electrodermal activity components correlated with age-related differences. *J Biol Phys*. 2020; 46 (2): 177-188.
11. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*. 2004; 105 (3): 108-116.
12. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008; 131 (Pt 7): 1912-1925.