

**TESIS DOCTORAL**

**SIMPATECTOMIA DORSAL**

**BILATERAL EN EL TRATAMIENTO**

**DE LA HIPERHIDROSIS ESENCIAL:**

**EFFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN**

**CARDIOPULMONAR**

**AUTOR: LAURA VIGIL GIMÉNEZ**

**DIRECTOR: PERE CASAN CLARÀ**

**TUTORA: MERCÈ MAYOS PEREZ**

**UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA**

**FACULTAT DE MEDICINA, DEPARTAMENT DE MEDICINA, BARCELONA 2012**



*Lo que sabemos es una gota de agua;*

*lo que ignoramos es el océano.*

Isaac Newton



Dedicada a mis padres



# AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Pere Casan, mi director de la tesis, por ser un auténtico mentor, por sus sabios consejos, sus enseñanzas en todos los aspectos, no sólo en medicina sino en historia, pintura, música... Gracias por todo lo que me has enseñado en estos años y aunque la distancia nos separe, siempre nos unirá la pasión por la función pulmonar.

A la Dra. Mayos, por aceptar ser la tutora, en un proyecto ya iniciado. Gracias por su orientación en los momentos de redacción de esta tesis.

A las enfermeras de función pulmonar del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Nuria Calaf, Teresa Feixas, Mercedes González y Esperança Codina (in memoriam), por su apoyo constante, por sus conocimientos de las técnicas de función pulmonar y por permitirme trabajar a su lado.

A los cirujanos torácicos: Juanjo Fibla y Guillermo Gómez porque sin sus pacientes y su ayuda en la parte quirúrgica de esta tesis, no habría sido posible su realización.

A mis compañeros de la Corporació Sanitaria i Universitaria Parc Taulí, por hacerme sentir como en casa desde el primer día, por sus consejos y por su ayuda en los momentos difíciles....

Y para terminar, dos agradecimientos muy especiales, a mi marido Marcos, por apoyarme durante todos estos años sin esperar nada a cambio, y a mis hijas, Paz y Sara, por todo el tiempo que esta tesis les ha privado, de la compañía de su madre.

Y por último, aunque no menos importante, a la memoria de mi padre, por creer desde que era bien pequeña, en la “Dra. Vigil” y apoyarme en todas las

decisiones. A mi madre, por inculcarme el esfuerzo y el tesón del trabajo bien hecho y a mi hermana, por hacerme sentir siempre, que yo era alguien en quien mirarse.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**Ach:** Acetilcolina

**FEF<sub>25-75%</sub>:** Flujo espiratorio forzado tras exhalar entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada

**FEF<sub>75%</sub>:** Flujo espiratorio forzado tras exhalar el 75% de la capacidad vital forzada

**FEV<sub>1</sub>:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**FVC:** Capacidad vital forzada

**HE:** Hiperhidrosis esencial

**MBP:** en inglés, “major basic protein”

**NO:** óxido nítrico

**PD<sub>20</sub>:** Dosis de provocación que produce la caída del 20% en el FEV<sub>1</sub>

**SNA:** Sistema Nervioso Autónomo

**SNPS:** Sistema Nervioso Parasimpático

**SNS:** Sistema Nervioso Simpático

**TLC:** en inglés, “total lung capacity”: capacidad pulmonar total

**VCO<sub>2</sub>:** Producción de dióxido de carbono

**VMM:** ventilación voluntaria máxima

**VO<sub>2</sub>:** Consumo de oxígeno



## RESUMEN DE LOS ARTICULOS PUBLICADOS

### RESUMEN PRIMER ARTICULO (Chest 2005;128: 2702-2705)

**Background:** Essential hyperhidrosis is characterized by an overactivity of the sympathetic fibres passing through the upper dorsal ganglia D2-D3 and the treatment of choice is video-assisted thoracoscopy sympathectomy. Alterations in cardiopulmonary function after treatment have been reported.

**Study objective:** To evaluate cardiopulmonary function impairment after sympathectomy in patients with essential hyperhidrosis.

**Design and setting:** Prospective controlled trial at a Pulmonary Function Unit of an university hospital.

**Patients:** Twenty patients (M: 2; F: 18) with essential hyperhidrosis.

**Measurements and results:** Pulmonary function tests—including spirometry and thoracic gas volume, bronchial challenge test with methacholine and maximal exercise test—were performed before and three months after D2-D3 sympathectomy. Video-assisted sympathectomy was performed using a one-stage bilateral procedure with electrocoagulation of D2-D3 ganglia.

Pulmonary function values (spirometrics and volumes) were not statistically different in the two groups. The maximal mid-expiratory flow (MMEF) was the only variable that shows significant changes from 101%(26) to 92%(27);  $p < 0.05$ . Ten patients had positive bronchial challenge tests that remained positive three months after surgery and two patients whose challenge tests were negative before surgery became positive after sympathectomy. Significant reductions in maximal heart rate and oxygen and CO<sub>2</sub> uptakes were observed during the maximal exercise test.

**Conclusions:** Video-assisted thoracoscopic is a safe treatment and the observed modifications in cardiopulmonary function only suggest a minimal small airway alterations in, presence of positive bronchial hyperresponsiveness and mild sympathetic blockade in heart rate. The clinical importance of these findings is not significant



## **RESUMEN SEGUNDO ARTICULO (Arch Bronconeumol.2010;46(1):3-6)**

*Introducción:* La hiperhidrosis esencial se caracteriza por un exceso de sudoración en la palma de las manos, la planta de los pies y las axilas, debida a una hiperestimulación del sistema nervioso simpático que pasa a través del segundo y tercer ganglios torácicos simpáticos. El tratamiento de elección es la simpatectomía dorsal bilateral (SDB) por videotoracosopia. El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar si las modificaciones en la función respiratoria halladas previamente en un grupo de pacientes intervenidos por SDB se mantenían a los 3 años de la cirugía.

*Pacientes y métodos:* Del grupo de 20 pacientes estudiados previamente, pudimos reunir a 18 (3 varones y 15 mujeres) con una edad media de 35 años. Se les realizaron una espirometría y una prueba de provocación bronquial con metacolina, y se determinó la concentración de óxido nítrico en aire espirado. Los resultados se compararon con los de las pruebas efectuadas antes de la cirugía.

*Resultados:* A los 3 años se detectó un incremento estadísticamente significativo del porcentaje de la capacidad vital forzada basal, que pasó de un valor medio ( $\pm$  desviación estándar) del  $96 \pm 10\%$  al  $101 \pm 11\%$  ( $p = 0,008$ ). Respecto a las cifras iniciales del flujo máximo mesoespiratorio, se halló un descenso estadísticamente significativo a los 3 años de la cirugía: de un valor basal de  $3,8 \pm 0,9$  l/s se pasó a  $3,5 \pm 0,9$  l/s ( $p = 0,01$ ). La prueba de provocación bronquial con metacolina y la concentración de óxido nítrico en aire espirado no experimentaron cambios a los 3 años.

*Conclusiones:* Las modificaciones en la función pulmonar indican una mínima afectación de la pequeña vía aérea, que persiste a los 3 años de la SDB, como consecuencia de la denervación simpática producida por la cirugía, pero sin ninguna significación clínica.



# INDICE

1.INTRODUCCION .....	3
1.1.Definición de hiperhidrosis: concepto y fisiología del sudor .....	3
1.1.1.Definición de hiperhidrosis.....	3
1.1.2.Clasificación y diagnostico diferencial de la hiperhidrosis.....	6
1.1.3.Fisiologia del sudor .....	9
1.1.3.1.Sudoración emocional .....	11
1.2.El Sistema Nervioso Autónomo.....	13
1.2.1.Características generales .....	13
1.2.2.Anatomia fisiológica del SNS.....	14
1.2.3.Anatomia fisiológica del SNPS .....	17
1.2.4.Fibras colinérgicas y adrenérgicas.....	18
1.2.5.Inervación simpática cardiopulmonar.....	19
1.3. Tratamiento de la hiperhidrosis .....	21
1.3.1.Tratamiento médico .....	21
1.3.2.Tratamiento quirúrgico .....	23
1.3.2.1.Procedimiento quirúrgico .....	24
1.3.2.2.Resultados de la técnica quirúrgica .....	27
1.4. Alteraciones de la función cardiopulmonar.....	29
1.4.1.Espirometria forzada, volúmenes pulmonares y difusión.....	29
1.4.2.Prueba de provocación bronquial con metacolina y determinación de óxido nítrico .....	31
1.4.3.Prueba de esfuerzo.....	34

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES DE LA INVESTIGACIÓN .....	38
2.1. Justificación.....	38
2.2. Hipótesis.....	40
2.3.Objetivos generales de la investigación .....	41
3.TRABAJOS PUBLICADOS .....	42
3.1. Video-assisted sympathectomy for essential hiperhidrosis: effects on cardiopulmonary function.....	43
3.3.Simpatectomía dorsal bilateral en el tratamiento de la hiperhidrosis esencial: efectos a los tres años sobre la función pulmonar.....	48
4.DISCUSIÓN .....	53
5 CONCLUSIONES FINALES.....	66
6.BIBLIOGRAFÍA .....	67

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. DEFINICIÓN DE HIPERHIDROSIS: CONCEPTO Y FISIOLOGÍA DEL SUDOR

### 1.1.1. Definición de hiperhidrosis:

La hiperhidrosis esencial (HE), está caracterizada por el exceso de producción de sudor ecrino, tanto en las plantas de los pies como en las palmas de las manos y las axilas, debido a una hiperestimulación del sistema nervioso simpático que pasa por el segundo y tercer ganglio torácico simpático (D<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>).<sup>(1)</sup>

Esta afección representa una respuesta exagerada a una acción fisiológica como es la sudación y afecta aproximadamente entre el 1 y el 2.8% de la población, según las series<sup>(2)</sup>. Algo más frecuente en mujeres, la prevalencia es más elevada en pacientes entre 25-64 años.

Existen evidencias de un cierto componente genético, con un alelo para la hiperhidrosis, presente en el 5% de la población. El 25% de las personas con una o dos copias de dicho alelo, desarrollarían hiperhidrosis, mientras que el 1% de la población con dos alelos normales, tendrían hiperhidrosis.<sup>(3)</sup> Existe, además, una tendencia a afectar a varios miembros de una familia, cuantificándose entre el 12 y el 31.5%.

La HE, podría estar causada por una disfunción del sistema nervioso autónomo, mediado por las fibras colinérgicas del sistema nervioso

simpático(4). Existen otras hipótesis, que atribuyen esta alteración al centro de control del sudor en el hipotálamo o incluso a una hiperperfusión del cortex cerebral frontal. Se acepta que la sudoración normal de la piel podría oscilar entre 8 y 15 mcg/cm<sup>2</sup>/min , incluyendo la superficie de ambas manos(5).

Los pacientes con hiperhidrosis desarrollan los síntomas en la infancia o adolescencia y persisten hasta la edad adulta, que es cuando la mayoría busca ayuda médica. No se considera una alteración psicológica, a pesar de que empeore con el calor o los estímulos emocionales. La hiperhidrosis palmar representa un problema social, tanto en lo personal como en lo profesional, ya que los pacientes evitan dar la mano o evitan participar en tareas de ocio que requieran tener la mano seca. A pesar de su incidencia, únicamente un pequeño porcentaje de pacientes consulta, debido a que la mayoría desconoce la existencia de tratamiento.

La hiperhidrosis puede ser generalizada por toda la superficie corporal o localizada en áreas cutáneas específicas, siendo ésta última el modo de presentación más frecuente(6). La hiperhidrosis palmar y axilar son las más habituales, seguidas de la hiperhidrosis plantar. Lo más frecuente es que se combinen dos o más localizaciones afectadas, sin que por ello deba clasificarse como hiperhidrosis generalizada.

El diagnóstico de la hiperhidrosis primaria localizada es clínico, basado en la historia clínica compatible, el patrón de distribución, la frecuencia de los síntomas, etc. En Estados Unidos, el Grupo de Trabajo Multidisciplinar en

Hiperhidrosis ha propuesto unos criterios para el diagnóstico de la hiperhidrosis localizada (tabla 1)(7):

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la hiperhidrosis localizada primaria

- Hipersudoración local y visible durante al menos un periodo de 6 meses de duración sin una causa secundaria conocida.
- Al menos dos de la siguientes características:
  - Bilateral y simétrica
  - Frecuencia de un episodio semanal como mínimo
  - Interferencia con las actividades diarias habituales
  - Edad de aparición inferior a los 25 años
  - Historia familiar
  - Cese de la hipersudoración durante el sueño

Se han propuesto diferentes exámenes para evaluar esta afección. Las pruebas de laboratorio no son necesarias en el diagnóstico de la hiperhidrosis primaria, aunque pueden ayudar a descartar otras enfermedades que producen hiperhidrosis secundaria (síndromes infecciosos, hipertiroidismo, cardiopatía, feocromocitoma, tumor carcinoide, etc.). En cuanto a la medición de la hiperhidrosis se han propuesto diferentes métodos. La evaporimetría, que mide la cantidad de sudor evaporado por estos pacientes, ha sido propuesta por Krogstad(8), como método de cuantificación de la sudoración cutánea. La gravimetría es otra técnica, que permite calcular la tasa de producción de sudor por minuto, mediante un papel de filtro pesado previamente, que se retira en unos minutos, obteniéndose el ritmo de sudoración en mg/min(9). Una

cantidad, que no exceda los 20 mg/min se considera normal. En sujetos con HE, la producción puede alcanzar valores que sobrepasen los 150 mg.

La mayoría de estos test se utilizan en el ámbito de la Dermatología, sobre todo para comprobar la efectividad del tratamiento con toxina botulínica.

### 1.1.2. Clasificación y diagnóstico diferencial de la hiperhidrosis

La hiperhidrosis se puede clasificar según el área de afectación en dos tipos(6):

- Localizada o focal: de predominio en zonas específicas existiendo diferentes formas:
  - Hiperhidrosis primaria idiopática con afectación en palmas, plantas, axilas, región inguinal y craneofacial.
  - Síndrome de Frey o sudoración gustativa.
  - Neurológicas: determinadas neuropatías y enfermedades de la médula espinal.
- Sistémica o generalizada: variante con afectación de la totalidad de la piel. Se observa en una amplia gama de enfermedades, que quedan resumidas en la tabla 2.

Tabla 2. Etiología de la hiperhidrosis generalizada

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Embarazo, obesidad, menopausia, ansiedad</li><li>- Enfermedades tumorales: feocromocitoma, tumor carcinoide</li><li>- Enfermedades neurológicas: Tumores de la corteza cerebral, accidente vascular cerebral</li><li>- Enfermedades de la medula espinal: lesión medular,iringomielia, tabes</li><li>- Procesos cutáneos: vitíligo, epidermólisis ampollar, paquidermoperiostosis</li><li>- Tóxicos: alcohol, opiáceos, ingesta crónica de mercurio y arsénico</li></ul> |
|--|

En función de su origen, la hiperhidrosis se puede clasificar en:

- Hiperhidrosis primaria o esencial: con predominio en palmas, plantas, axila, pliegue mamario y región craneofacial.
- Hiperhidrosis secundaria: resumida en la tabla 3.

Tabla 3. Hiperhidrosis secundaria

- Enfermedades de la piel: hongos, bacterias, dermatitis de contacto. .
- Fiebre
- Endocrinológicas: hipertiroidismo, feocromocitoma, hiperpituitarismo, Síndrome carcinoide, acromegalia, obesidad, diabetes, menopausia, Embarazo.
- Infecciones sistémicas: tuberculosis, endocarditis.
- Cardiovasculares: shock, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria.
- Fármacos: fluoxetina, venlafaxina, alcohol, abstinencia de opiáceos, anticolinesterásicos, pilocarpina, alprazolam, lorazepam, mercurio, arsénico, archilamida, antiseoretos/inhibidores de la bomba de protones.
- Neurológicas:
  - Enfermedad de Parkinson.
  - Lesión medular,iringomielia o tabes.
  - Afectación de la médula espinal.
  - Accidente cerebrovascular.
- Oncológicas
  - Síndromes mieloproliferativos.
  - Enfermedad de Hodgkin.
- Trastornos del sistema nervioso central:
  - Tumores cerebrales, accidentes cerebrales vasculares.
  - Hiperhidrosis familiar primaria: trastorno neurológico caracterizado por excesiva sudoración, usualmente focal con asociación familiar.
- Psicógeno.
- Enfermedades de la piel: vitíligo, epidermólisis ampollosa, paquidermoperiostosis, queratólisis punctata, urticaria de esfuerzo, Síndrome de Raynaud, perniosis, paniculitis, acrocianosis, Lupus Eritematoso (formas localizadas), eritema de Igne.
- Ingesta crónica de mercurio.

### 1.1.3. Fisiología del sudor

El primer propósito de la sudoración, es mantener la temperatura corporal, la hidratación de la piel y el equilibrio hidroelectrolítico.

Las glándulas sudoríparas ecrinas, tienen como función principal la termorregulación, por lo que secretan grandes cantidades de sudor cuando se estimulan los nervios simpáticos, pero no se produce este efecto cuando los estimulados son los parasimpáticos. No obstante, la mayoría de fibras que llegan a la mayor parte de las glándulas sudoríparas, son colinérgicas (excepto algunas fibras adrenérgicas a las palmas de las manos y plantas de los pies), a diferencia de casi todas las otras fibras simpáticas, que son adrenérgicas. Las glándulas sudoríparas están innervadas por fibras postganglionares del sistema nervioso simpático (SNS), que corresponden a fibras C simpáticas. La acetilcolina (ACh) liberada, se une a los receptores muscarínicos M3 de las glándulas ecrinas, desencadenando la producción de sudor(5).

En el hombre, las glándulas apocrinas se distribuyen en las axilas, el pubis, el meato del conducto auditivo externo y la areola mamaria. Cada glándula apocrina se abre a un folículo piloso y su función secretora no se inicia hasta la pubertad. Las células apocrinas de las axilas dan lugar a una secreción espesa, de olor intenso, como resultado de la estimulación simpática, pero no reaccionan a la estimulación parasimpática. Estas células están controladas por fibras adrenérgicas y por los centros simpáticos del sistema nervioso central(10).

Existe una enorme variabilidad individual y regional en la densidad y tamaño de las glándulas sudoríparas, siendo las ecrinas menores que las apocrinas (entre

3-4 millones de glándulas sudoríparas ecrinas se distribuyen por la superficie corporal, aunque su densidad es mayor en las plantas de los pies y las palmas de las manos). El número de glándulas sudoríparas funcionales, depende de la inervación periférica y de las condiciones climáticas del medio ambiente durante la infancia(11).

El hipotálamo es el centro integrador de todas las aferencias termosensoriales. Su función es regular la temperatura corporal a 37°C. En función de la diferencia entre la temperatura corporal y la temperatura externa, se producen los fenómenos de termogénesis (temblor muscular y vasoconstricción cutánea) o liberación de calor (sudoración y vasodilatación cutánea)(12).

Otros factores pueden influir en la termorregulación (hormonas, saturación de oxígeno, osmolaridad plasmática....). La progesterona aumenta la temperatura corporal, disminuyendo la tasa de sudor, en cambio, los estrógenos ejercen el efecto contrario. La sudoración también cae en situaciones de hipovolemia por aumento de la osmolaridad plasmática(13).

La estimulación del área preóptica del hipotálamo anterior, excita la producción de sudor. Los impulsos que originan la sudoración se transmiten desde esa área por vías neurovegetativas hacia la médula, y de ahí, siguiendo las vías simpáticas, a la piel de todo el cuerpo(14).

En la periferia, la sudoración está regulada mediante la temperatura cutánea y la circulación: un aumento de la temperatura de la piel aumenta la tasa de sudoración, en cambio el frío la reduce.

Los mecanismos centrales y periféricos se influyen mutuamente. Por lo tanto, existe una asociación entre la producción de sudor y la temperatura corporal. Eso explica parcialmente, la gran variabilidad que existe en la sudoración entre individuos.

#### 1.1.3.1. Sudoración emocional

Corresponde a una señal física en emociones relevantes que afectan a los procesos sensoriales, cognitivos y del comportamiento. Este tipo de sudoración está regulado por centros neocorticales y límbicos, que aunque no están bien definidos, parece que la amígdala, el cortex prefrontal, el cortex insular y el cíngulo, tiene un papel más importante(15).

Las fibras pre y post ganglionares, corresponden a las comentadas en el apartado anterior de la termorregulación. Sin embargo, en contraste con la termorregulación, que afecta a la piel con pelo, las emociones, el estrés u otras situaciones estimulan las glándulas sudoríparas de la cara (la frente), las axilas, las palmas y las plantas de los pies. Otra diferencia es la activación vasomotora: el estrés induce vasoconstricción y la termorregulación, se acompaña de vasodilatación.

Hay que tener en cuenta, que la distinción entre ambos tipos de sudoración no es absoluta, ya que se interrelacionan.

El significado biológico de la hipersudoración emocional, puede verse en el contexto de una reacción simpática inducida por el estrés agudo. Desde este punto de vista, la hipersudoración emocional representaba una importante función cuando el hombre primitivo cazaba animales salvajes o combatía con enemigos humanos. El sudor de las palmas y plantas, regula la humedad del

estrato córneo y de ese modo, optimiza la fricción. Esto garantiza un agarre firme y un paso seguro(16).

## **1.2. EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO:**

El sistema nervioso autónomo (SNA) es el órgano diana de la simpatectomía(17).

### **1.2.1. Características generales**

La porción del sistema nervioso que controla las funciones viscerales del cuerpo, se denomina SNA. Este sistema ayuda a controlar la presión arterial, la movilidad y secreción gastrointestinal, el vaciado de la vejiga urinaria, la sudoración, la temperatura corporal y muchas otras actividades(18).

Una de las características más llamativas del SNA, es la rapidez y la intensidad con la que puede cambiar las funciones viscerales. Por ejemplo, al cabo de entre 3 y 5 segundos, puede aumentar la frecuencia cardíaca al doble de lo normal y la sudoración puede empezar en unos pocos segundos.

El SNA se activa, principalmente, por centros situados en la médula espinal, tallo cerebral e hipotálamo. A menudo, el SNA también funciona por medio de reflejos viscerales. Es decir, las señales sensoriales que entran en los ganglios autónomos, la medula espinal, el tallo cerebral o el hipotálamo pueden dar lugar a respuestas reflejas, que son devueltas a los órganos viscerales para controlar su actividad(19).

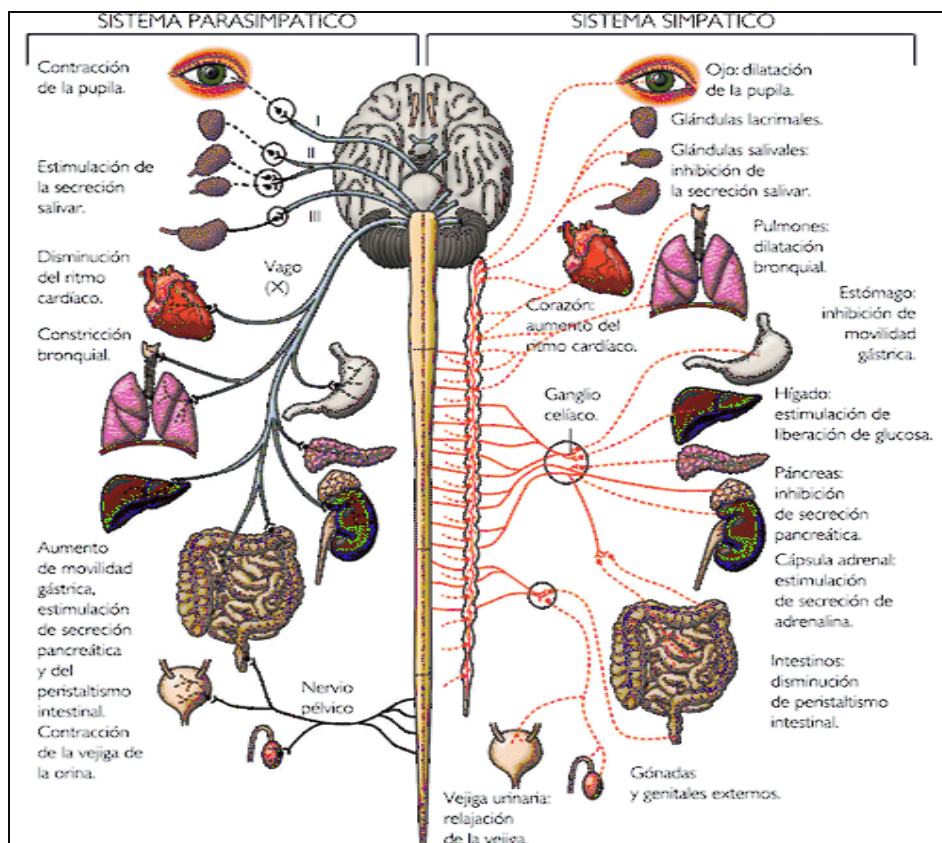
Las señales autónomas eferentes se transmiten al cuerpo a través de dos subdivisiones principales, llamadas *Sistema Nervioso Simpático (SNS)* y *Sistema Nervioso Parasimpático (SNPS)*.

### 1.2.2. Anatomía Fisiológica del SNS:

La mitad derecha de la figura 1, ilustra la organización general del SNS, mostrando cada una de las dos cadenas simpáticas paravertebrales de ganglios que se hallan a ambos lados de la columna vertebral, dos ganglios prevertebrales (celíaco e hipogástrico), y nervios que se extienden desde los ganglios hasta los diferentes órganos internos. Los nervios simpáticos tienen su origen en la médula espinal entre los segmentos D1 y L2, desde donde pasan primero a la cadena simpática y, desde ahí, a los tejidos y órganos que son estimulados por los nervios simpáticos(20).

En la figura 1 se muestran los órganos efectores así como las funciones de SNA.

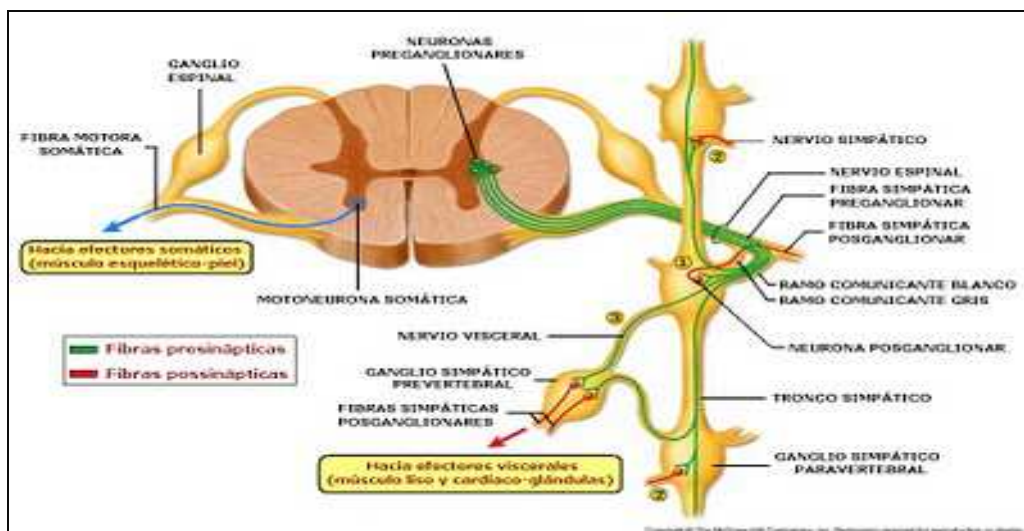
Figura 1. Esquema de las funciones del SNA



Cada vía simpática se compone, desde la médula espinal al tejido estimulado, de dos neuronas: una neurona preganglionar y una neurona posganglionar (figura 2). Las fibras de la neurona preganglionar atraviesan la médula hasta el correspondiente nervio raquídeo y de aquí a uno de los ganglios de la cadena simpática. A continuación, el curso de las fibras puede ser uno de los siguientes: 1) Pueden hacer sinapsis con neuronas posganglionares en el ganglio en que penetra o 2) Pueden ascender o descender por la cadena y establecer sinapsis en uno de los otros ganglios de la misma o 3) pueden recorrer una distancia variable por la cadena y luego atravesar uno de los nervios simpático que irradian a partir de la misma, para terminar en uno de los ganglios prevertebrales.

La neurona posganglionar tiene entonces su origen bien en uno de los ganglios de la cadena simpática, bien en uno de los ganglios prevertebrales. Desde cualquiera de estos dos puntos de partida, las fibras posganglionares viajan a sus destinos en los diversos órganos(21).

Figura 2. Esquema de la neurona pre y postganglionar.



En la porción torácica del SNS, está bien documentada la existencia de una serie de ganglios, cuyo número suele corresponderse con el de los nervios espinales torácicos.

Los cinco nervios simpáticos torácicos superiores, envían ramas hacia la porción cervical del SNS, para formar los ganglios cervicales superior, medio e inferior. De estos ganglios salen respectivamente los nervios cardíacos superior, medio e inferior. Frecuentemente, el ganglio cervical inferior y el torácico superior se unen para formar el ganglio estrellado (D1), encargado de la inervación simpática del territorio facial. En cambio, los ganglios simpáticos D2 y D3, son los encargados de la inervación simpática del territorio cutáneo correspondiente a la extremidad superior y la axila.

Excepto los tres últimos ganglios torácicos, los demás descansan sobre las cabezas costales y se encuentran posteriores a la pleura parietal. En la mayoría de publicaciones, la localización más frecuentemente descrita para favorecer la identificación en el campo quirúrgico de los ganglios D2-D3, es el espacio intercostal y no sobre el arco costal(22).

Mención especial merecen los nervios de Kuntz. En 1927, Albert Kuntz, publicó un trabajo en el que describía la presencia de unas conexiones nerviosas que conectaban con el plexo braquial sin pasar a través de D2-D3(23). Por lo tanto, el fracaso en la extirpación de estas conexiones, conllevaría una denervación incompleta. Aunque no existe consenso, algunos cirujanos atribuyen a estas conexiones el fracaso de la simpatectomía(24).

En un estudio llevado a cabo por Moya et al.(25), se demostró mediante el análisis histológico de los ganglios D2 y D3 procedentes de pacientes con hiperhidrosis, la existencia de muerte neuronal en los ganglios simpáticos de los pacientes afectados así como depósitos de lipofucsina no asociados a inflamación, circunstancia que no es propia de pacientes con edades inferiores a los 30 años. Trabajos como éste, reafirman la hipótesis de que, la hiperhidrosis es debida a una hiperactividad de la parte del SNS que controla la actividad sudorípara. De esta manera, los pacientes afectados presentan una hiperestimulación simpática de base, que se refleja en un exceso de impulsos sobre las fibras nerviosas autónomas que se dirigen a las glándulas(26).

### 1.2.3. Anatomía Fisiológica del SNPS:

Las fibras nerviosas parasimpáticas, abandonan el sistema nervioso central por los nervios craneales III, VII, IX y X, por los nervios raquídeos sacros segundo y tercero y ocasionalmente por los nervios sacros primero y cuarto. Alrededor del 75% de todas las fibras nerviosas parasimpáticas, se encuentran en los nervios vagos, que pasan a la totalidad de las regiones torácica y abdominal del cuerpo, proporcionando inervación parasimpática al corazón, los pulmones, el esófago, el estómago, todo el intestino delgado, la mitad proximal del colon, el hígado, la vesícula biliar, el páncreas y las porciones superiores de los uréteres (figura 1)(20).

El SNPS, también dispone de neuronas tanto preganglionares como posganglionares. No obstante, excepto en el caso de algunos nervios

parasimpáticos craneales, las fibras preganglionares pasan sin interrupción al órgano que van a controlar.

#### 1.2.4. Fibras colinérgicas y adrenérgicas:

Las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas secretan uno de los dos neurotransmisores sinápticos, acetilcolina y noradrenalina. Todas las neuronas preganglionares son colinérgicas, tanto en el SNS como en el SNPS. En cuanto a las neuronas posganglionares, las del SNPS son también colinérgicas. En cambio, la mayoría de las neuronas posganglionares del SNS, son adrenérgicas, excepto las fibras nerviosas posganglionares simpáticas que van a las glándulas sudoríparas, a los músculos piloerectores y a unos pocos vasos sanguíneos.

De este modo, las terminaciones nerviosas del SNPS secretan todas acetilcolina y la mayoría de las terminales simpáticas secretan noradrenalina(21).

La acetilcolina activa dos tipos de receptores, los receptores muscarínicos y los nicotínicos. Los receptores muscarínicos, se encuentran en todas las células efectoras estimuladas por las neuronas posganglionares del SNPS, así como en las estimuladas por las neuronas colinérgicas posganglionares del SNS.

Los receptores nicotínicos se encuentran en las sinapsis entre las neuronas pre y posganglionares del SNS y SNPS, así como en las membranas de las fibras musculares esqueléticas, en la unión neuromuscular(27).

Los receptores adrenérgicos se dividen en receptores alfa ( $\alpha$ ) y receptores beta ( $\beta$ ). Estos últimos, a su vez se subdividen en receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . La noradrenalina

excita principalmente a los receptores alfa pero en menor medida también a los beta. En cambio, la adrenalina excita por igual a ambos tipos de receptores(28).

#### 1.2.5. Inervación simpática cardiopulmonar:

El SNA controla muchos aspectos de la función pulmonar, como la regulación del tono de la musculatura lisa respiratoria, la secreción de moco desde las glándulas submucosas, el transporte de fluidos a través del epitelio de la vía aérea, el flujo sanguíneo de la circulación bronquial, así como la liberación de mediadores desde los mastocitos u otras células inflamatorias (29).

La inervación simpática del pulmón, se origina en D6 y las fibras posganglionares, hacen sinapsis en el ganglio cervical medio y superior y en D4, para desde ahí, dirigirse hacia los pulmones. Entran en el hilio y se entremezclan con los nervios colinérgicos, para formar un denso plexo que rodea a los vasos y a la vía aérea. En contraste con la abundante inervación parasimpática de la vía aérea en la mayoría de especies, la inervación simpática es escasa (30).

Aunque parece que no existe, inervación simpática directa a la musculatura lisa bronquial, es posible que la inervación adrenérgica influya indirectamente sobre el tono broncomotor. En los perros, la estimulación eléctrica de los nervios simpáticos torácicos, produce broncodilatación, que queda suprimida con  $\beta$ antagonistas, pero la magnitud de la broncodilatación depende del tono vagal preexistente.(31) Esto sugiere, que la inervación simpática tiene una influencia indirecta modulando la neurotransmisión colinérgica. Los nervios simpáticos no influyen en el tono broncomotor en reposo, pero no se puede descartar la

posibilidad de que tengan un efecto inhibitorio cuando el tono broncomotor está aumentado.

Las fibras simpáticas del plexo cardíaco no proceden de la cadena torácica sino de los ganglios cervicales. Los ganglios D2 y D3, también están en el camino de la inervación simpática del corazón.

La estimulación simpática sobre el corazón, aumenta la frecuencia cardíaca, así como la fuerza con la que el músculo cardíaco se contrae, y por consiguiente, también aumenta el volumen de sangre bombeada así como la presión de expulsión.(32)

Cuando la actividad del SNS se deprime por debajo de lo normal, disminuyen tanto la frecuencia cardíaca como la fuerza de la contracción ventricular, y en consecuencia, se reduce el grado de bombeo cardíaco en un 30% con respecto al valor normal. Todo ello reduce la capacidad para realizar ejercicio(33).

### **1.3. TRATAMIENTO DE LA HIPERHIDROSIS:**

Existen numerosos tratamientos conservadores cuyo efecto beneficioso es transitorio y únicamente, tienen éxito en los casos menos graves (34). La simpatectomía mediante videotoracoscopia es actualmente el tratamiento de elección. Con esta técnica se han obtenido excelentes resultados con escasa morbilidad y con un nivel de satisfacción muy elevado, por parte de los pacientes. (35)

#### **1.3.1. Tratamiento médico:**

Se han utilizado tratamientos farmacológicos con medicamentos anticolinérgicos y múltiples tratamientos locales, con cloruro de aluminio en solución alcohólica, el ácido tánico o la iontoforesis como tratamiento transcutáneo.

La mayoría de antiperspirantes comercializados contienen dosis bajas de cloruro de aluminio (1%-2%), cuyo mecanismo de acción consiste en la obstrucción de los ductos de las glándulas ecrinas o la atrofia de las células secretoras. Si los pacientes no responden, existen soluciones de cloruro de aluminio al 20% en etanol (Drysol®) o tetraclorhidrato de aluminio al 6.25%(Xerac®). El tratamiento con antiperspirantes más potentes está limitado por las irritaciones en la piel (especialmente en la región axilar), por lo que los productos se administran con la piel seca e idealmente antes de acostarse, para retirarlos por la mañana. La mejoría suele notarse a la tercera semana (36).

En pacientes con hiperhidrosis secundaria a emociones intensas, los  $\beta$ -bloqueantes o las benzodiacepinas, pueden ser útiles para reducir los estímulos emocionales que producen una excesiva sudoración.

La iontoforesis consiste en la introducción de sustancias ionizadas a través de la piel mediante la aplicación de corriente (37). El mecanismo de acción no está claro, pero se cree que las partículas cargadas, obstruyen los conductos o los cambios eléctricos interrumpen la secreción, por parte de las glándulas sudoríparas ecrinas. La iontoforesis se produce, sometiendo a las sustancias (agua del grifo o fármacos anticolinérgicos), a un campo eléctrico de corriente galvánica, que las disocia en iones positivos e iones negativos, facilitando su absorción. Los regímenes de tratamiento, son inicialmente en días alternos, para lentamente pasar a un tratamiento semanal o mensual. El principal efecto secundario es la irritación local. Otro inconveniente, es el tiempo que consume la técnica: se requieren de 30 a 40 minutos por tratamiento a diario, durante 4 días a la semana. A pesar de todo, se considera un tratamiento de segunda elección para la hiperhidrosis palmoplantar. Está contraindicado en pacientes embarazadas o portadores de marcapasos.

El último tratamiento médico desarrollado ha sido la toxina botulínica A, neurotoxina producida por la bacteria anaerobia *Clostridium botulinum*, que inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y de los nervios simpáticos que inervan las glándulas sudoríparas ecrinas, provocando la pérdida de la sudoración. Se administra vía intradérmica. En la región axilar se recomienda utilizar 50 UI en cada axila, diluidas en suero salino al 0.9% y en la región palmar, 100 UI en cada mano. Se realizan múltiples inyecciones con una distribución uniforme, separadas 1-2cm(38).

Una revisión reciente halló que la respuesta anhidrótica duraba de 2 a 8 meses para la hiperhidrosis axilar y de 13 semanas a 12 meses para la hiperhidrosis

palmar (39). Muchos estudios clínicos similares han corroborado la seguridad y eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento de la hiperhidrosis axilar y palmar. Los efectos secundarios más comunes de la inyección de toxina botulínica en la hiperhidrosis palmar, es la reducción temporal de la fuerza de la musculatura de la eminencia tenar, que puede durar 3 semanas y el dolor experimentado con las inyecciones. Las contraindicaciones para la terapia con toxina botulínica incluyen enfermedades neuromusculares como la miastenia gravis, el embarazo y lactancia, causas orgánicas de hiperhidrosis, así como medicaciones que interfieren con la transmisión neuromuscular(40).

Los anticolinérgicos vía oral se han utilizado en casos de hiperhidrosis graves, con resultados discutibles. La oxibutina (Ditropan©) en dosis de 5-15 mg/día y la tolterodina (Ditrusitol©) 4 mg/día son los más usados. Los resultados son mejores, en pacientes en los que aparece sudoración compensadora tras la intervención quirúrgica(41).

### 1.3.2. Tratamiento quirúrgico:

En 1913, Leriche describió la simpatectomía para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica, y en 1920, Kotzareff realizó la primera simpatectomía por hiperhidrosis mediante una toracotomía (42). Posteriormente, se describieron otras técnicas con abordajes por vía posterior y supraclavicular, y en 1942 se efectuó el primer abordaje toracoscópico. En 1954, el austriaco Kux, considerado el padre de la cirugía toracoscópica, publica la primera serie de 1400 pacientes tratados mediante simpatectomía, sin obtener reconocimiento internacional (43). No es hasta la década de los 90, con la introducción de los

nuevos sistemas de óptica y material quirúrgico endoscópico, que la simpatectomía mediante videotoracoscopia pasa a ser una de las cirugías más demandadas. Se trata de una intervención muy efectiva y eficiente, y se ha demostrado como la mejor opción terapéutica en pacientes con hiperhidrosis palmar y axilar bilateral (44).

También es una intervención efectiva en el rubor facial, el síndrome de Raynaud, distrofia simpática refleja, arritmias cardíacas o síndromes anginosos.

#### *1.3.2.1 Procedimiento quirúrgico*

Inicialmente, la simpatectomía torácica mediante toracotomía, para el tratamiento de la hiperhidrosis palmar y axilar, significaba la resección de la cadena en la zona adecuada (simpatectomía), pero posteriormente se demostró que con la simple desconexión mediante sección de la cadena (simpaticotomía o simpaticolisis) se obtenían los mismos resultados y se minimizaban los efectos secundarios(1).

En la actualidad, gracias al toracoscopio con canal de trabajo, se realiza la sección de la cadena ganglionar mediante una sola puerta de entrada.

La simpatectomía torácica videotoracoscopia se realiza bajo anestesia general y habitualmente con tubo endotraqueal de doble luz o intubación selectiva. El paciente se coloca en posición de semi-Fowler, que ayuda a separar el pulmón del vértice de la caja torácica. El paciente se coloca semisentado, con los brazos separados 90° y con una ligera rotación al lado contrario al que se va a intervenir. Esta posición permite el acceso a los dos hemitorax sin modificar la situación del

paciente en la mesa de quirófano, con la consiguiente disminución del tiempo quirúrgico.

La incisión se realiza en la línea axilar media, a la altura del tercer espacio intercostal y una vez provocado el colapso pulmonar suficiente para visualizar la cadena simpática, se procede a localizar la zona donde se realizará la simpaticolisis. Una vez abierta la pleura parietal, se secciona la cadena simpática con electrocauterio. Tras colocar el drenaje torácico de pequeño calibre y reexpandiendo el pulmón se procede de la misma manera en el lado contralateral. Tras comprobar que no existe fuga aérea, se retiran ambos drenajes(45).

Durante la intervención se puede comprobar la interrupción de la cadena simpática, ya que en la región palmar se produce un aumento de la perfusión y la temperatura por efecto de la vasodilatación simpaticolítica, habitualmente entre 2º y 3ºC.

Tomando como base la clasificación de Lin-Teleranta(46), la Normativa SEPAR sobre la cirugía del SNS torácico (47), sostiene que existe el suficiente nivel de evidencia, para recomendar niveles específicos de sección:

- Pacientes con rubor y/o sudoración facial: sección D2 y/o D3.
- Pacientes con hiperhidrosis palmar: sección D3 y/o D4.
- Pacientes con hiperhidrosis axilar: sección D4 o D4-D5.

En los últimos años, con el fin de disminuir los efectos secundarios de la cirugía, se ha desarrollado una nueva técnica quirúrgica potencialmente reversible: el

clipping, que consiste en la interrupción de la cadena del SNS torácico mediante grapas, bien sobre la costilla o por encima y por debajo del ganglio(48).

Denny-Brown y Benner, han demostrado que la conducción nerviosa puede verse interrumpida por una fuerza de compresión > 44 g sin seccionar el tronco nervioso (49). Los clips endoscópicos disponibles, en la actualidad, ejercen una fuerza aproximada de 150 g (50). La fuerza es suficientemente superior, como para bloquear los impulsos simpáticos. Basándose en estas experiencias, Lin realizó el primer análisis de la técnica en 326 pacientes (51). Se trata de una técnica segura, aunque no consigue disminuir el efecto secundario más frecuente de la simpatectomía, la sudoración compensadora.

Las técnicas definitivas son las más utilizadas para pacientes con hiperhidrosis palmo-plantar. Son candidatos a la técnica reversible, aquellos pacientes en los que el beneficio terapéutico sea más dudoso y existe un mayor riesgo de sudoración compensadora. En este grupo se incluyen los pacientes con hiperhidrosis craneofacial, axilar o rubor facial.(45)

En nuestro estudio, se realizó la simpatectomía dorsal bilateral por videotoracoscopia con electrocoagulación de los ganglios D2-D3 en un paciente, D3-D4 en seis pacientes y D3 únicamente, en los trece pacientes restantes. Trece pacientes (65 %) se intervinieron por hiperhidrosis palmo-plantar predominantemente y siete (35%) por hiperhidrosis axilar.

La simpatectomía por videotoracoscopia se realizó bajo anestesia general e intubación selectiva. El paciente se colocó en decúbito supino, incorporado 45° y con los brazos en cruz. Se realizó la incisión en la línea axilar media y se provocó el colapso pulmonar, para visualizar la cadena simpática y proceder a

seccionarla mediante electrocauterio. Durante la cirugía y para valorar la efectividad de la técnica se mide la temperatura a nivel digital. Un aumento entre 2º-3ºC sugiere una futura efectividad de la intervención.

#### 1.3.2.2. Resultados de la técnica quirúrgica

Los resultados de la simpatectomía torácica, para el tratamiento de la hiperhidrosis palmar y axilar, se cifran entre un 68% y un 100% de desaparición de la sudación de forma inmediata (52). La incidencia de recidiva se sitúa entre el 1% y el 27%, en los tres años siguientes a la cirugía(53). El 76% de las recurrencias se produce en los 6 primeros meses y suele ser moderada. Habitualmente se relaciona con la experiencia del cirujano, las variaciones anatómicas, la interrupción incompleta de la cadena simpática o la posible regeneración nerviosa.(54)

La complicación postoperatoria más frecuente es la aparición de un neumotórax, que suele ser de pequeño tamaño y que requiere drenaje pleural en un 30% de los casos(55).

La sudación compensadora, es el efecto secundario más relatado por los pacientes, con una incidencia que oscila entre el 30-75%, según las series.(56) Se define como, la sudoración intensa en otras aéreas anatómicas, después de la simpatectomía. Habitualmente se localiza en las regiones abdominal, dorsal, glúteos y/o extremidades inferiores. Según las series revisadas por Dumont, la forma leve oscila entre el 15 y 90% y la forma severa entre el 1 y 30%. Según algunos autores, cuanto más alta se realiza la simpatectomía (D2) y cuanto más extensa la resección (D2-D5), mayores son las probabilidades de que se produzca una sudoración compensadora grave.(54)

La sudación gustatoria, que se presenta al comer ciertos alimentos, afecta entre el 8 y el 50% de los pacientes intervenidos(57).

El síndrome de Claude-Bernard-Horner con anhidrosis facial, miosis y ptosis palpebral es una complicación temida, presente en el 0.3-4% de los pacientes. Se produce debido a la proximidad anatómica del ganglio estrellado por encima del ganglio D1 de la cadena simpática. En la mayoría de casos es temporal y desaparece en unas tres semanas(58).

La mortalidad de la simpatectomía es anecdótica y se produce por hipoxia o arritmia(59).

## **1.4. ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN CARDIO-PULMONAR:**

### **1.4.1. Espirometría forzada, volúmenes pulmonares y difusión**

Como ha quedado descrito con anterioridad, la simpaticolisis produce una denervación simpática parcial de los pulmones. La primera descripción de los efectos de la cirugía, sobre la función pulmonar data de 1977. Molho et al. publicaron dos artículos, en el que evaluaban a un grupo de pacientes antes y después de la cirugía. En el primero de ellos, hallaron descensos significativos en los volúmenes pulmonares y en los flujos espiratorios máximos en un grupo de 15 pacientes, a los 3 meses de la cirugía (60). Posteriormente, compararon los cambios en la función pulmonar según el abordaje realizado (supraclavicular o transaxilar) sin encontrar diferencias significativas en el incremento de la resistencia de la pequeña vía aérea (61). Estos cambios postoperatorios, se atribuyeron a la lesión del nervio frénico, a la presencia de hematomas extrapleurales o atelectasias segmentarias, todo ello secundario a la técnica quirúrgica.

Con el desarrollo de la simpaticolisis por vía toracoscópica, se evitaron estos efectos secundarios. El grupo de Noppen, comparó los efectos de la cirugía antes y a las seis semanas, en un grupo de 47 pacientes, pudiendo repetir las pruebas a los seis meses de la cirugía en 35 de ellos (62). La interrupción bilateral de la cadena simpática en D2 y D3, produjo un descenso en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) de un 3%, en el flujo espiratorio forzado tras exhalar el 75% de la capacidad vital forzada (FEF<sub>75%</sub>) de un 8% y en la capacidad pulmonar total (TLC) de un 3%, mientras que la resistencia de la vía aérea estaba incrementada un 12%. A los 6 meses de la

cirugía, la TLC retornó a los valores preoperatorios, mientras que el  $FEF_{75}$  permaneció disminuido. El estudio concluye, que la simpaticolisis por videotoracoscopia en pacientes con HE causa únicamente un cambio mínimo y subclínico en la función pulmonar, secundario a un descenso temporal de los volúmenes pulmonares, probablemente inherente al proceso quirúrgico en si. El descenso permanente del  $FEF_{75\%}$  sugiere que en los pacientes con HE, el tono broncomotor de la vía aérea está influenciado por la inervación simpática. En el siguiente apartado se desarrollará este supuesto en el marco de la teoría autonómica del asma.

En el 2001, un grupo de Taiwan (63) realizó un estudio similar con 20 pacientes no fumadores, a los que se practicó una espirometría forzada antes y a las 4 semanas de la cirugía. A todos ellos se les realizó una simpatectomía mediante videotoracoscopia sobre D2 únicamente. Encontraron un descenso, estadísticamente significativo, en el  $FEV_1$ , en la capacidad vital forzada (FVC) y en el flujo espiratorio forzado cuando se ha exhalado el 25-75% de la FVC ( $FEF_{25-75\%}$ ), demostrando un patrón obstructivo leve. Igual que el grupo de Noppen, concluyen que la simpatectomía sobre D2 ejerce un efecto broncoconstrictor en la vía aérea.

En 2005, Ponce et al. evaluaron a 37 pacientes antes, a los tres meses y al año de la cirugía (64). La espirometría a los tres meses mostró un descenso en la FVC, el  $FEV_1$  y el  $FEF_{25-75\%}$ . A los doce meses, la FVC se había recuperado mientras que el  $FEV_1$  y el  $FEF_{25-75\%}$  se mantenían significativamente reducidos, aunque los pacientes permanecían asintomáticos.

En nuestro estudio, la espirometría y los volúmenes pulmonares se realizaron antes ,a los tres meses y a los tres años de la cirugía. La espirometría (Datospir 120 Sibelmed, Barcelona) se practicó según procedimiento SEPAR.(65) Además de las variables espirométricas habituales (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25-75%</sub>), se valoró la ventilación voluntaria máxima (VMM).Los volúmenes pulmonares estáticos, se realizaron mediante la técnica de dilución de helio (Pulmonary Function Laboratory 2450, Sensormedics, The Netherderlands) de acuerdo con las normas y valores de referencia de SEPAR (65).

#### 1.4.2. Prueba de provocación bronquial con metacolina y determinación de óxido nítrico (NO):

Como hemos comentado previamente, en cuanto a la inervación simpática de la musculatura lisa bronquial parece que es escasa, pero que ejerce una influencia sobre el tono bronquial motor, sobretodo cuando está incrementado como en el asma. Este hecho se relacionaría con la teoría betaadrenérgica del asma postulada por Andor Szentivanyi (66). Aunque en la actualidad la etiopatogenia del asma tiene que ver con alteraciones inflamatorias de la vía aérea, desde 1960 se apostaba por la disfunción de dos sistemas adrenérgicos antagónicos: hiporespuesta  $\beta$ -adrenérgica e hiperrespuesta  $\alpha$ -adrenérgica y colinérgica; por lo que entonces se sugería que existía una relación entre la disfunción del sistema nervioso autónomo y las diferentes alteraciones fisiológicas e inmunológicas del asma.

El asma se asocia con un aumento del tono parasimpático y aunque ambos sistemas (simpático y parasimpático) inervan los pulmones, es la liberación de acetilcolina (Ach) por el sistema nervioso parasimpático, el que produce el

control dominante de la vía aérea en humanos(30).Debido a que los ganglios dorsales D2-D3 se encuentran en el camino de la innervación simpática del pulmón, la denervación simpática secundaria a la intervención quirúrgica de la HE, podría provocar la presencia de hiperreactividad bronquial tras dicha cirugía. Es por ello, que el grupo de Noppen realizó pruebas de provocación con histamina a 35 pacientes, un día antes de la simpatectomía, a las 6 semanas y a los 6 meses(67). En nueve pacientes (incluyendo 3 con historia previa de asma) se demostró hiperrespuesta bronquial, sin cambios a las 6 semanas ni a los 6 meses. Tres de los 26 pacientes restantes, sin historia previa de hiperrespuesta bronquial, presentaron una prueba de broncoprovocación positiva tras la simpatectomía, mientras que 1 de los 9 pacientes con una prueba preoperatoria positiva, se negativizó tras la cirugía. Ninguno de los pacientes desarrolló síntomas de asma, por lo que concluyeron que la presencia de hiperrespuesta bronquial, ocurre sólo en una minoría de pacientes.

Ponce et al. (68) también realizaron pruebas de provocación bronquial con metacolina a 35 pacientes antes y a los 3 meses de la cirugía. La prueba fue positiva en 3 pacientes antes de la cirugía (dos de los cuales eran asmáticos previamente y el tercero, presentaba un cuadro catarral en el momento de la prueba), en cambio se positivizó en 6 pacientes tras la simpatectomía, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La hipótesis de que, la denervación simpática producida por la cirugía, podría causar un incremento del tono colinérgico y aumentar el número de positivos tras la cirugía, corrobora el hecho de que la innervación simpática es inferior a la parasimpática.

En nuestro estudio, realizamos el mismo día de la espirometría, la prueba de provocación con metacolina, siguiendo las guías de la Sociedad Europea de Respiratorio (69). Consiste en un test dosis-respuesta, con concentraciones crecientes de clorhidrato de metacolina (0.1 hasta 32 mg/ml) cada 5 minutos. La provocación finalizaba cuando la máxima dosis (32 mg/ml) era tolerada o si se observaba una caída del FEV<sub>1</sub> del 20% con cualquier dosis administrada. Se registraba la dosis de provocación que producía la caída del 20% en el FEV<sub>1</sub> (PD<sub>20</sub>). En nuestro laboratorio, la hiperreactividad bronquial, viene definida por un PD<sub>20</sub> inferior a 16 mg/ml. Las pruebas se repitieron a los tres meses y tras tres años de la cirugía.

Además incorporamos una novedad, que hasta ahora no se ha descrito en la literatura, que es la determinación de la concentración de NO en el aire espirado, antes y a los tres meses de la cirugía. Los datos se compararon con los obtenidos a los tres años de la intervención, con la finalidad de objetivar si la hiperreactividad observada en nuestros pacientes, podría atribuirse también a la inflamación de la pequeña vía aérea.

Para ello, se determinó la concentración en partículas por billón de NO en el aire espirado, mediante el sensor de quimioluminiscencia N-6008<sup>®</sup> (SIR, Madrid, España), siguiendo las recomendaciones de la American Thoracic Society(70). Se realizaron 2 determinaciones técnicamente correctas y se consideró válido el valor medio. El punto de corte entre sano y patológico que se ha establecido en nuestro laboratorio es de 20 ppb(71).

La concentración de NO no alcanzó valores patológicos en ninguna de las 3 determinaciones. Tan sólo se observó un incremento tras la cirugía que no

llegó a ser estadísticamente significativo, pasando de  $10 \pm 9$  a  $15 \pm 13$  ppb, para volver a valores aún más bajos a los 3 años de la cirugía ( $6 \pm 5$  ppb).

#### 1.4.3. Prueba de esfuerzo:

Los ganglios D2-D3, también se encuentran situados en la vía de innervación del corazón. La interrupción de la cadena simpática dorsal superior se había sugerido como tratamiento para enfermedades cardíacas graves, como la angina de pecho, la taquicardia ventricular o arritmias asociadas al síndrome del QT largo(72).

Por lo tanto, la simpactectomía para la HE sobre D2-D3 podría producir alteraciones cardíacas. Tras la escisión quirúrgica de los ganglios D2-D3, vía supraclavicular, el 30% de los pacientes no eran capaces de realizar una prueba de esfuerzo debido a disnea, fatiga o sensación de mareo(73). Para comprobar dichos efectos, Noppen et al. realizaron una prueba de esfuerzo a 26 pacientes diagnosticados de HE una semana antes de la cirugía y la compararon con la prueba realizada por 14 voluntarios sanos (grupo control)(74). La prueba consistía, en realizar un esfuerzo incremental limitado por síntomas, con un incremento de la carga de 15-20 watt (en el caso de las mujeres) o 25-30 watt (en el caso de los hombres), cada minuto. Se les monitorizaba el electrocardiograma de 12 derivaciones, así como la saturación de oxígeno transcutánea. Se medía la tensión arterial cada minuto antes, durante y 15 minutos después de realizar la prueba, con un esfigmomanómetro manual. El análisis de los gases se realizaba respiración a respiración, mediante un analizador de oxígeno y dióxido de carbono.

En condiciones basales, no existían diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes y el grupo control, aunque la frecuencia cardíaca y la saturación de oxihemoglobina medida por pulsioximetría, tendían a ser inferiores, en los pacientes con hiperhidrosis esencial. Tras la cirugía, la frecuencia cardíaca en reposo y durante la carga máxima estaban reducidos un 13% y un 7% respectivamente, con un incremento en la saturación de oxihemoglobina. La conclusión del estudio fue, que la simpaticolisis no influye sobre la capacidad para realizar una prueba de esfuerzo máxima, ni en la respuesta ventilatoria al ejercicio y únicamente afecta a la respuesta cardíaca al ejercicio. Tras la simpaticolisis, la frecuencia cardíaca en reposo estaba significativamente reducida, confirmando la hipótesis de que en estos pacientes la frecuencia cardíaca (al menos parcialmente) está bajo control del SNS. Estos efectos son similares a los producidos por los  $\beta$ -bloqueantes, con pequeños descensos de la frecuencia cardíaca en reposo pero grandes reducciones durante el ejercicio máximo(75)

El mismo grupo de investigadores, realizaron diferentes pruebas para comprobar si los pacientes con HE presentaban una actividad autonómica cardiovascular anormal (maniobra de Valsalva, tilt-test, variabilidad de la frecuencia cardíaca, prueba de ejercicio)(76). Concluyeron que los pacientes con HE, presentan una hiperestimulación simpática, que se caracteriza por una respuesta exagerada al estrés, mientras que en reposo el tono simpático no muestra alteraciones. Esta hiperestimulación quedaría corregida por la simpatectomía, aunque ésta conlleva una actividad similar al tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes.

Kawamata et al. (77) realizaron un estudio para determinar la influencia de la simpatectomía, sobre el control baroreflejo de la frecuencia cardíaca a estímulos presores o depresores en pacientes con HE (cálculo del intervalo R-R y tensión arterial sistólica) ,mediante la infusión endovenosa de fenilefrina o nitroglicerina, respectivamente, bajo anestesia general. La simpatectomía, no modificaba la frecuencia cardíaca, ni la tensión arterial sistólica en reposo, pero si alteraba el control baroreflejo en el test presor y depresor, en todos los pacientes. Por lo tanto, concluyeron que la respuesta barorefleja, está suprimida en los pacientes tras la simpatectomía. Una limitación del estudio, es que las pruebas se realizaron mientras los pacientes estaban sometidos a anestesia general, por lo que parte de los hallazgos, podrían explicarse por las medicaciones utilizadas en dicha anestesia.

Recientemente, Ponce et al. han publicado un estudio en el que valoraban los cambios en la prueba de esfuerzo máximo al año de la cirugía, con dos técnicas quirúrgicas diferentes (la convencional o la técnica simplificada)(78). No encontraron diferencias estadísticamente significativas, en el consumo de oxígeno ni en la ventilación, pero si una reducción en la frecuencia cardíaca máxima y en reposo en ambos grupos. El análisis realizado en función de la cadena simpática seccionada, tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas.

En nuestro estudio, únicamente realizamos la prueba de esfuerzo máximo antes y a los tres meses de la cirugía. Al día siguiente de la espirometría, se

citaba a los pacientes para la prueba de esfuerzo máximo con cicloergómetro (Collins CPX; Warren E. Collins; Braintree, USA) usando un protocolo incremental limitado por síntomas (protocolo de Jones)(79), que aumenta el trabajo 100 Kpm cada minuto, hasta el máximo tolerado por el paciente. Los pacientes respiraban a través de una pieza en la boca conectada a un neumotacógrafo. Un electrocardiograma de tres canales y la saturación de oxígeno transcutánea, eran registrados de manera continua y almacenados on-line. Durante cada minuto se medían la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, además se les mostraba un cuestionario donde se evaluaba el dolor torácico, el grado de disnea y el dolor de las extremidades inferiores. El paciente podía detener la prueba en cualquier momento. Se obtuvieron las siguientes variables: consumo de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ) basal y máximo, consumo de  $\text{CO}_2$  ( $\text{VCO}_2$ ) basal y máximo, cociente respiratorio, ventilación minuto, frecuencia cardiaca y carga máxima alcanzada.

Tras la prueba de esfuerzo máximo, se realizaba espirometría al minuto, a los cinco y a los 15 minutos, para comprobar si existía algún grado de obstrucción secundario al esfuerzo. Una de las limitaciones de nuestro segundo estudio, sería el no haber realizado la prueba de esfuerzo a los tres años de la cirugía, para comprobar si persistía el efecto  $\beta$ -bloqueante sobre la frecuencia cardiaca.

## **2. JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS GENERALES DE LA INVESTIGACIÓN:**

### **2.1. Justificación:**

La simpatectomía, se ha convertido en una cirugía muy demandada en los últimos tiempos, debido a los buenos resultados de la cirugía videotoracosopia. Este incremento en la demanda, es debido a que se trata de una cirugía muy efectiva y eficiente que, a pesar de su principal efecto secundario, la sudoración compensadora, ha demostrado ser la mejor opción terapéutica en pacientes con hiperhidrosis.

Debido a que la inervación simpática cardiopulmonar pasa por los ganglios D2-D3 queda plenamente justificada la evaluación de las consecuencias de la denervación simpática producida por la cirugía, sobre la función pulmonar y la cardíaca. Aunque parece que la inervación simpática es escasa, influye directamente sobre el tono broncomotor.

De esta forma, y aprovechando que tras la simpatectomía torácica se está realizando una denervación simpática parcial pulmonar y cardíaca, queríamos demostrar que la simpatectomía torácica puede tener efectos sobre la función cardiopulmonar.

Se han elaborado dos estudios, con la idea de intentar demostrar que la interrupción de la inervación simpática torácica, produce cambios en el tono broncomotor y así aclarar el papel del SNS sobre el aparato cardiorrespiratorio.

Para demostrar nuestra hipótesis, hemos sometido a los pacientes del estudio a pruebas de función cardiorrespiratoria completas antes y tras la cirugía en diferentes tiempos, valorando sus efectos tanto a corto como a largo plazo,

pasado tres años de la cirugía. La mayoría de los estudios, que valoran la seguridad de la técnica quirúrgica en pacientes con HE, hacen referencia a la sudoración compensadora como uno de los efectos secundarios más frecuentes y la existencia también, de otras complicaciones derivadas de la propia cirugía como por ejemplo, el síndrome de Horner. Pero existen escasos estudios, que describan o hayan estudiado los posibles efectos sobre la función cardiopulmonar, tras la simpatectomía torácica. De esta manera otro de nuestros objetivos en este estudio, ha sido valorar si dicha técnica es segura también tanto a corto como a largo plazo y demostrar en qué medida se pueden producir síntomas clínicos cardiorrespiratorios, derivados de una posible denervación cardiopulmonar.

## 2.2. Hipótesis:

- La simpatectomía dorsal bilateral produce modificaciones en los valores de la espirometría forzada y los volúmenes pulmonares estáticos.
- Los pacientes con HE, presentan una hiperactividad del SNS, que provocaría una alteración del receptor  $\beta$ -adrenérgico, produciendo hiperreactividad bronquial previamente a la intervención.
- Tras la cirugía, debido a la denervación simpática producida, existiría un predominio del SNPS, que podría ser la causa de la persistencia de la hiperreactividad bronquial.
- La simpatectomía dorsal bilateral produce una disminución de la frecuencia cardíaca durante la prueba de esfuerzo máxima.
- Los cambios producidos por la simpatectomía se mantienen a lo largo del tiempo.

### 2.3. Objetivos generales de la investigación:

- Evaluar los efectos de la simpatectomía sobre la espirometría forzada y los volúmenes pulmonares.
- Evaluar el grado de hiperreactividad bronquial previo a la intervención.
- Evaluar los efectos de la simpatectomía sobre la hiperreactividad bronquial.
- Evaluar los efectos de la simpatectomía sobre la frecuencia cardíaca.
- Evaluar los efectos de la simpatectomía tanto a corto como a largo plazo (a los tres años de la intervención).

### **3. TRABAJOS PUBLICADOS**

#### **3.1. VIDEO-ASSISTED SYMPATHECTOMY FOR ESSENTIAL HYPERHIDROSIS: EFFECTS ON CARDIOPULMONARY FUNCTION.**

Laura Vigil, MD, Nuria Calaf, ND, Esperança Codina, ND, Juan José Fibla,  
MD, Guillermo Gómez, MD, Pere Casan MD. *Chest* 2005;128:2702-05.

# Video-Assisted Sympathectomy for Essential Hyperhidrosis\*

## Effects on Cardiopulmonary Function

Laura Vigil, MD; Nuria Calaf, ND; Esperança Codina, ND;  
Juan José Fibla, MD; Guillermo Gómez, MD; and Pere Casan, MD

**Background:** Essential hyperhidrosis is characterized by overactivity of the sympathetic fibers passing through the upper-dorsal ganglia (second and third thoracic ganglia [D2-D3]), and the treatment of choice is video-assisted thoracoscopy sympathectomy. Alterations in cardiopulmonary function after treatment have been reported.

**Study objective:** To evaluate cardiopulmonary function impairment after sympathectomy in patients with essential hyperhidrosis.

**Design and setting:** Prospective controlled trial at a pulmonary function unit of a university hospital.

**Patients:** Twenty patients (2 men and 18 women) with essential hyperhidrosis.

**Measurements and results:** Pulmonary function tests, including spirometry and thoracic gas volume, bronchial challenge with methacholine, and maximal exercise, were performed before and 3 months after D2-D3 sympathectomy. Video-assisted sympathectomy was performed using a one-stage bilateral procedure with electrocoagulation of D2-D3 ganglia. Pulmonary function values (spirometrics and volumes) were not statistically different in the two groups. The maximal midexpiratory flow was the only variable that showed significant changes, from 101% (SD, 26%) to 92% (SD, 27%) [ $p < 0.05$ ]. Ten patients had positive bronchial challenge test results that remained positive 3 months after surgery, and 2 patients whose challenge test results were negative before surgery became positive after sympathectomy. Significant reductions in maximal heart rate (HR) and oxygen and carbon dioxide uptakes were observed during the maximal exercise test.

**Conclusions:** Video-assisted thoracoscopy is a safe treatment, and the observed modifications in cardiopulmonary function only suggest a minimal small airway alterations in the presence of positive bronchial hyperresponsiveness and mild sympathetic blockade in HR. The clinical importance of these findings is not significant. (CHEST 2005; 128:2702-2705)

**Key words:** autonomic function; cardiopulmonary function; essential hyperhidrosis; exercise testing; video-assisted thoracoscopic sympathectomy

**Abbreviations:** bpm = beats per minute; D2-D3 = second and third thoracic ganglia; HR = heart rate; kpm = kilopond-meters per minute; MMEF = maximal midexpiratory flow; PD<sub>20</sub> = provocation dose of methacholine causing a 20% fall in FEV<sub>1</sub>; RQ = respiratory quotient; TLC = total lung capacity; VCO<sub>2</sub> = carbon dioxide output; VO<sub>2</sub> = oxygen uptake

Essential hyperhidrosis is characterized by excessive sweating of the palms, soles, and armpits, caused by sympathetic nervous system hyperactivity at the second and third thoracic ganglia (D2-D3).<sup>1</sup>

\*From the Departments of Pulmonary Function (Drs. Vigil, Calaf, Codina, and Casan) and Thoracic Surgery (Drs. Fibla and Gómez), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. Manuscript received February 21, 2005; revision accepted April 28, 2005.

Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Correspondence to: Laura Vigil, MD, Department of Pulmonary Function, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Mª Claret 167, Barcelona 08025, Spain; e-mail: [lvigil@hsp.santpau.es](mailto:lvigil@hsp.santpau.es).

This exaggerated manifestation of the physiologic response of sweating<sup>2</sup> affects 1% of the population.<sup>3</sup> Treatment by video-assisted thoracoscopic sympathectomy, by which the sympathetic chain is interrupted at D2-D3 by electrocoagulation and resection, is safe and effective.<sup>4</sup> Noppen et al<sup>5-7</sup> reported effects of such treatment on cardiopulmonary function, such as reduction in FEV<sub>1</sub> and total lung capacity (TLC), bronchial hyperresponsiveness, and a lower heart rate (HR) during maximal exercise. The observed effects were attributed to surgical denervation and were compared to the effects of treatment with  $\beta$ -blockers.

Patients with essential hyperhidrosis have auto-

onomic nervous system impairment<sup>8</sup> with a predominance of the sympathetic system, and thorascopic sympathectomy modifies spirometric values, producing a reduction in HR during maximal exercise testing because of loss of the capacity of the sympathetic nervous system to respond. The aim of our study was to assess the effects of sympathectomy on cardiopulmonary function before and after 3 months of surgery and its clinical importance.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

Twenty patients (18 women and 2 men) who had essential hyperhidrosis for 5 years were studied over a period of 2 years (mean age, 29 years; SD, 7.6 years; range, 17 to 43 years). Nine patients were smokers, and one patient was an ex-smoker. Physical examination was normal, and only two patients had a history of asthma, although they were not being treated. Thirteen patients (65%) had severe hyperhidrosis on the hands and feet, and 7 patients (35%) had hyperhidrosis in the armpits. In all, sweating was refractory to local treatment with botulinum toxin and to systemic treatment with anticholinergic medication.

### Study Design

Spirometry and flow-volume loops were measured before and 3 months after surgery. Spirometry was performed (Datospir 120; Sibeline; Barcelona, Spain) according to the standards of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery.<sup>9</sup> At least three maneuvers were performed, and the two best reproducible maneuvers were recorded. FVC and FEV<sub>1</sub> were required to be reproducible within 5%. We also measured maximal voluntary ventilation. Thoracic gas volume was measured (Sensor Medics 2450 U; SensorMedics; Bithoven, the Netherlands) according to Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery guidelines.<sup>9</sup> On the same day, we also administered a bronchial methacholine challenge test following the guidelines of the European Respiratory Society.<sup>10</sup> A dose-response test was performed with increasing doses of methacholine chlorohydrate (0.1 to 32 mg/mL) every 5 min. Provocation was stopped if the highest concentration (32 mg/mL) was tolerated, or if a 20% fall in FEV<sub>1</sub> was induced; hence, the provocative dose of methacholine causing a 20% fall in FEV<sub>1</sub> (PD<sub>20</sub>) was recorded. In our laboratory, bronchial hyperresponsiveness is defined if the PD<sub>20</sub> is < 16 mg/mL.

The next day, cardiovascular exercise testing was performed with a cycle ergometer (Collins CPX; Warren E. Collins; Braintree, MA) using a maximal, symptom-limited incremental exercise testing protocol consisting of 1-min stages with workload increments of 100 kilopond-meters per minute (kpm), to the maximum tolerated by patient, following the protocol of Jones.<sup>11</sup> Patients breathed through a mouthpiece connected to a pneumotachograph. Three-lead ECG and transcutaneous oxygen saturation data were gathered continuously and stored on-line. Each minute, BP and HR were measured, and the patient was administered a questionnaire asking about chest pain, leg pain, and dyspnea. The patient could stop the test at any time. The variables measured were oxygen uptake ( $\dot{V}O_2$ ), carbon dioxide output ( $\dot{V}CO_2$ ), respiratory quotient (RQ), minute ventilation, HR, and maximal workload reached. Spirometric measurements were performed at baseline before exercise testing and at 1, 5, and 15 min after testing.

### Thorascopic Sympathectomy

All interventions were performed in an operating theater and with the patient under general anesthesia and selective intubation. The patient underwent surgery in a semisupine position, sitting with back supported at a 45° angle and both arms abducted 90°. After the lung was partially collapsed, a thoracoscope was inserted through the second or third intercostal space at the midaxillary line. The sympathetic chain was identified by means of a monopolar electrocoagulator and then divided on the second rib and destroyed by thermocoagulation using the same coagulator. To evaluate the effectiveness of the technique during surgery, the digital temperature was measured. A gradual increase of 2° to 3°C indicated adequate sympathectomy. All patients underwent bilateral dorsal sympathectomy by video-assisted thoracoscopy and electrocoagulation of D2-D3 in 1 patient, third and fourth thoracic ganglia in 6 patients, and third thoracic ganglia only in the 13 remaining patients.

### Statistical Analysis

Data are expressed as means (SD). A two-tailed *t* test was used to compare paired data recorded before and after surgery. A regression model was used to compare HR and workload during the maximal exercise test before and after surgery. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

In all patients, the disappearance of essential hyperhidrosis after sympathectomy was confirmed. During the postoperative period, only one patient required placement of a chest tube to treat pneumothorax. The rest were discharged without complications in 24 h. In the follow-up visit 1 month after surgery, the patients expressed high satisfaction despite compensatory hyperhidrosis present in 80%, located on the back (30%), chest (20%) or abdomen (15%). In the following visits, no patient complained about respiratory symptoms such as dyspnea or bronchial hyperresponsiveness. After 3 months of surgery, all patients had normal spirometric values, and the only change observed was a statistically significant decrease in maximal midexpiratory flow (MMEF), from 101% (SD, 26%) to 92% (SD, 27%) [Table 1].

Ten patients (50%) had a positive response to methacholine challenge that remained positive 3 months after sympathectomy, with a mean PD<sub>20</sub> ranging from 1.8 mg/mL (SD, 2.3 mg/mL) to 0.87 mg/mL (SD, 0.79 mg/mL). Two patients had a negative bronchial challenge test result before surgery that became positive after surgery.

During the maximal exercise test, the peak HR decreased significantly after surgery, from 172 beats per minute (bpm) [SD, 17 bpm] to 164 bpm (SD, 15 bpm) [*p* < 0.05]. Figure 1 shows the relation between HR and load during the maximal exercise test using a regression model with an RQ from 0.99 to 0.95, before and after surgery.

**Table 1—Changes in Pulmonary Function Before and After Video-Assisted Thoracoscopic Sympathectomy\***

Variables	Before	After
FVC, %	97 (12)	96 (12)
FEV <sub>1</sub> , %	101 (14)	98 (14)
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	86 (12)	82 (7)
MMEF, %	101 (26)	92 (27)†
Residual volume, %	89 (29)	81 (21)
Functional residual capacity, %	86 (16)	83 (14)
TLC, %	100 (10)	96 (11)
PD <sub>95</sub> , mg/mL	1.8 (2)	0.9 (0.8)

\*Data are presented as mean (SD).

†Statistically significant,  $p < 0.05$ .

Statistically significant differences between pre-surgical and 3-month follow-up values were found for maximal  $\text{VO}_2$ , maximal  $\text{VCO}_2$ , and RQ. These results are showed in Table 2. There were no significant differences between baseline and postoperative maximal exercise test values.

## DISCUSSION

The observed modifications in cardiopulmonary function after bilateral dorsal sympathectomy suggest that there is a slight effect of the intervention on the small airway, as evidenced by the presence of bronchial hyperresponsiveness in half of the studied patients and on a mild reduction in maximal HR.

In 1980, prior to the development of the current surgical technique, Molho et al<sup>12</sup> described symptomatic changes in pulmonary function in 15 patients, specifically a decrease of 20 to 25% in MMEF as a consequence of supraclavicular sympathectomy. Later, in 1995, when Noppen et al<sup>5</sup> compared

**Table 2—Changes in Maximal Exercise Test Variables Before and After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery\***

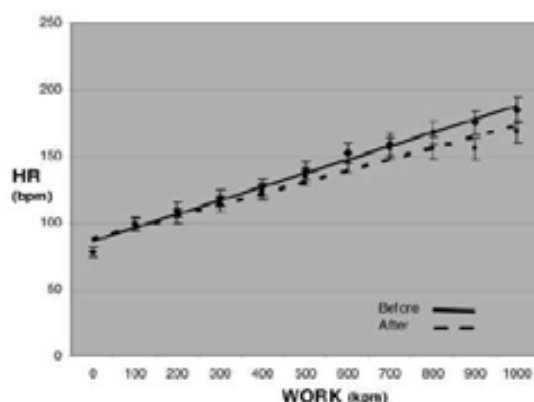
Variables	Before	After
Workload at peak, kpm	874 (200)	853 (155)
$\text{VO}_2$ at rest, L/min	0.26 (0.007)	0.24 (0.005)
$\text{VO}_2$ peak, L/min	1.34 (0.43)	1.23 (0.38)†
$\text{VCO}_2$ at rest, L/min	0.19 (0.006)	0.19 (0.005)
$\text{VCO}_2$ peak, L/min	1.90 (0.49)	1.66 (0.41)†
RQ at rest	0.73 (0.008)	0.80 (0.007)†
RQ peak	1.37 (0.20)	1.38 (0.16)
HR at rest, bpm	79 (12)	77 (11)
HR maximal, bpm	172 (7)	164 (15)†
Systolic BP at rest, mm Hg	111 (10)	111 (18)
Systolic BP maximal, mm Hg	184 (24)	175 (31)
Diastolic BP at rest, mm Hg	71 (8)	68 (7)
Diastolic BP maximal, mm Hg	93 (9)	87 (14)

\*Data are presented as mean (SD).

†Statistically significant,  $p < 0.05$ .

spirometry and flow-volume loops before and 6 weeks after video-assisted sympathetic thoracoscopy at D2-D3 in a group of 47 patients with essential hyperhidrosis, they observed no lasting respiratory symptoms such as dyspnea. Although those authors found a statistically significant decreases in FEV<sub>1</sub>, MMEF, and TLC at 6 weeks of sympathectomy, reevaluation of 35 patients at 6 months showed that TLC had returned to normal values and MMEF remained altered. They concluded that thoracoscopic sympathectomy causes only minimal, subclinical changes in pulmonary function secondary to a temporary small decrease in lung volume, which is inherent to the thoracoscopic procedure. The permanent decrease in MMEF was attributed to the surgical denervation, and they suggested that bronchomotor tone may be influenced by the sympathetic nervous system, in contrast with the current opinion that airway bronchial motor tone is not influenced by this system.

Although the etiopathogenesis of asthma is now considered to be related to chronic airway inflammation,<sup>13</sup> our results reveal that impairment in sympathetic nervous system in these patients may be able to produce an increase in bronchial motor tone. Half of our patients had a positive methacholine bronchial challenge test result before surgery, yet only two patients had a previous history of asthma. This observation is consistent with the theory proposed by Szentivanyi<sup>14</sup> in the late 1960s that asthma is caused by an imbalance between two antagonistic systems: the  $\alpha$ -adrenergic system and cholinergic hyperactivity, and hyporesponsiveness of the  $\beta$ -adrenergic system. This theory is partially supported by our findings, specifically by the implication that hyper-reactivity is related to sympathetic nervous system



**FIGURE 1.** Relation between work and HR during maximal exercise test before and after surgery.

activity at different locations: the skin, the lung, and the heart. The bronchi of patients with essential hyperhidrosis behave like the bronchi of "pseudoasthmatic" patients before surgery, and that behavior persists and may increase after surgery, manifested by a decrease of MMEF and positive methacholine challenge test results.

Thoroscopic sympathectomy, however, does not seem to influence exercise capacity, as it produces only minimal effects on the response of the heart. Our results suggest that hyperactivity of the sympathetic nervous system has a minimal effect on cardiac function in a maximal exercise test, consistent with the fact that HR at rest is under the influence of vagal tone, whereas during exercise increased HR is due to a decrease of vagal tone and an increase of sympathetic tone.<sup>15</sup> Our finding that maximal HR decreased significantly after surgery was different from the results reported by Noppen et al,<sup>6</sup> who found that HR decreased both at rest and at maximal exercise. Other researchers<sup>16</sup> have found the behavior of HR during exercise after surgery to be similar to that of a patient who takes  $\beta$ -blockers, and that the hyperfunction of sympathetic fibers is completely abolished by thoroscopic sympathectomy. The differences observed in metabolic parameters may be attributable to the fact that in symptom-limited testing of our patients,  $\dot{V}O_2$  and  $\dot{V}CO_2$  would be reduced because of lack of training after surgery.

The clinical repercussions of these respiratory events (bronchial hyperresponsiveness, decrease in MMEF and maximal HR) are slight for the patient, as is demonstrated by the fact that no patient reported respiratory or cardiac symptoms after surgery. We conclude that video-assisted thoroscopic sympathectomy is a safe surgical treatment for essential hyperhidrosis. In relation to respiratory symptoms, this surgery produces slight bronchial obstruction, suggesting that in patients with essential hyperhidrosis bronchial motor tone is influenced by the sympathetic nervous system. Further, in relation to cardiac function, thoroscopic sympathectomy does not affect metabolic parameters, and the pa-

tients can perform a maximal exercise test without complications, despite presenting a decrease in HR at rest.

## REFERENCES

- 1 Harris JD, Jepson RP. Essential hyperhidrosis. *Med J Aust* 1971; 2:135-138.
- 2 Lin TK, Chee-EC, Chee-HJ, et al. Abnormal sympathetic skin response in patients with palmar hyperhidrosis. *Muscle Nerve* 1995; 18:917-919.
- 3 Togel B, Greve B, Raulin C. Current therapeutic strategies for hyperhidrosis: a review. *Eur J Dermatol* 2002; 12:219-223.
- 4 Gothberg C, Drott C, Claes G. Thoroscopic sympathectomy for hyperhidrosis-surgical technique, complications and side effects. *Br J Surg* 1994; 572(suppl):51-53.
- 5 Noppen MM, Vincken WC. Thoroscopic sympathicotomy for essential hyperhidrosis: effects on pulmonary function. *Eur Respir J* 1996; 9:1660-1664.
- 6 Noppen MM, Herregodts P, Dendale P, et al. Cardiopulmonary exercise testing following bilateral thoroscopic sympathicotomy with essential hyperhidrosis. *Thorax* 1995; 50:1097-1100.
- 7 Noppen MM, Vincken WC. Effects of thoroscopic upper dorsal sympathicotomy for essential hyperhidrosis on bronchial responsiveness to histamine: implications on the autonomic imbalance theory of asthma. *Respirology* 1996; 1:195-199.
- 8 Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1289-1314.
- 9 Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiol Pathol Respir* 1986; 22:217-224.
- 10 Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Airway responsiveness: standardized challenges testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults; statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6(suppl): 53-83.
- 11 Jones NL. Clinical exercise testing. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 1997; 1-259.
- 12 Molho M, Shemesh E, Gordon D, et al. Pulmonary function abnormalities after upper dorsal sympathectomy. *Chest* 1980; 77:651-655.
- 13 British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58(suppl 1):1-94.
- 14 Szentivany A. The  $\beta$ -adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1968; 42:203-220.
- 15 Shephard JT. Cardiocirculatory response to  $\beta$ -adrenergic blockade at rest and during exercise. *Am J Cardiol* 1985; 55:87D-94D.
- 16 Petersen ES, Whipp BJ, Davis JA et al. Effects of  $\beta$ -adrenergic blockade on ventilation and gas exchange during exercise in humans. *J Appl Physiol* 1983; 54:1306-1313.



### **Affiliation Correction in: Video-Assisted Sympathectomy for Essential Hyperhidrosis: Effects on Cardiopulmonary Function**

**Affiliation Correction:** In the article entitled, "Video-Assisted Sympathectomy for Essential Hyperhidrosis: Effects on Cardiopulmonary Function," published in the January 2005 issue of *CHEST* (2005;128[4]:2702-2705), authors Laura Vigil, MD, and Pere Casan, MD, were affiliated with the Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona in addition to the institution listed in the original publication. The authors regret this error.

### **Missing Figure Attribution in: High-Altitude Disorders: Pulmonary Hypertension: Pulmonary Vascular Disease: The Global Perspective**

**Missing Figure Attribution:** Figure 1 in the article entitled, "High-Altitude Disorders: Pulmonary Hypertension: Pulmonary Vascular Disease: The Global Perspective" published in the June 2010 supplement of *CHEST* (2010;137[6][Suppl]:13S-19S) was republished with permission from:

Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007;115(9):1132-1146.

The authors regret that this information was omitted.

### **3.2. SIMPATECTOMIA DORSAL BILATERAL EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERHIDROSIS ESENCIAL: EFECTOS A LOS TRES AÑOS SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR.**

Vigil L, Calaf N, Feixas T, Casan P. *Arch Bronconeumol.* 2010 Jan;46(1):3-6.



Original

## Simpatectomía dorsal bilateral en el tratamiento de la hiperhidrosis esencial: efectos a los 3 años sobre la función pulmonar

Laura Vigil\*, Núria Calaf, Teresa Feixas y Pere Casan

Unitat de Funció Pulmonar, Departament de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 16 de septiembre de 2008

Aceptado el 20 de enero de 2009

On-line el 29 de mayo de 2009

#### Palabras clave:

Hiperhidrosis esencial  
Simpatectomía dorsal bilateral  
Hiperrespuesta bronquial

### RESUMEN

**Introducción:** La hiperhidrosis esencial se caracteriza por un exceso de sudoración en la palma de las manos, la planta de los pies y las axilas, debida a una hiperestimulación del sistema nervioso simpático que pasa a través del segundo y tercer ganglios torácicos simpáticos. El tratamiento de elección es la simpatectomía dorsal bilateral (SDB) por videotoroscopia. El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar si las modificaciones en la función respiratoria halladas previamente en un grupo de pacientes intervenidos por SDB se mantenían a los 3 años de la cirugía.

**Pacientes y métodos:** Del grupo de 20 pacientes estudiados previamente, pudimos reunir a 18 (3 varones y 15 mujeres) con una edad media de 35 años. Se les realizaron una espirometría y una prueba de provocación bronquial con metacolina, y se determinó la concentración de óxido nítrico en aire espirado. Los resultados se compararon con los de las pruebas efectuadas antes de la cirugía.

**Resultados:** A los 3 años se detectó un incremento estadísticamente significativo del porcentaje de la capacidad vital forzada basal, que pasó de un valor medio ( $\pm$  desviación estándar) del  $96 \pm 10\%$  al  $101 \pm 11\%$  ( $p = 0.008$ ). Respecto a las cifras iniciales del flujo máximo mesoespiratorio, se halló un descenso estadísticamente significativo a los 3 años de la cirugía: de un valor basal de  $3.8 \pm 0.9$  l/s se pasó a  $3.5 \pm 0.9$  l/s ( $p = 0.01$ ). La prueba de provocación bronquial con metacolina y la concentración de óxido nítrico en aire espirado no experimentaron cambios a los 3 años.

**Conclusiones:** Las modificaciones en la función pulmonar indican una mínima afectación de la pequeña vía aérea, que persiste a los 3 años de la SDB, como consecuencia de la denervación simpática producida por la cirugía, pero sin ninguna significación clínica.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Bilateral Dorsal Sympathectomy for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: Effects on Lung Function at 3 Years

#### ABSTRACT

**Introduction:** Primary hyperhidrosis is characterized by excessive sweating of the palms, soles, and axillae due to overactivity of the sympathetic nervous system at the level of the second and third sympathetic thoracic ganglia. The treatment of choice is bilateral dorsal sympathectomy performed using video-assisted thoracic surgery (VATS). The objective of our study was to determine whether lung function changes observed in a group of patients prior to bilateral dorsal sympathectomy performed using VATS were still evident 3 years after surgery.

**Patients and methods:** Of the 20 patients studied at baseline, we were able to obtain data for 18 (3 men and 15 women; mean age, 35 y). They underwent spirometry and a bronchial challenge test with methacholine, and the fraction of exhaled nitric oxide (FE<sub>NO</sub>) was measured. The results were compared with those of the tests performed before surgery.

**Results:** At 3 years from baseline, we detected a statistically significant increase in forced vital capacity from a mean (SD) of  $96\%$  ( $10\%$ ) to  $101\%$  ( $11\%$ ) ( $P = .008$ ), and a statistically significant decrease in midexpiratory flow rate from  $3.8$  ( $0.9$ ) l/s to  $3.5$  ( $0.9$ ) l/s ( $P = .01$ ). The results of the bronchial challenge test with methacholine and the FE<sub>NO</sub> remained unchanged.

**Conclusions:** The lung function changes detected point toward minimal, clinically insignificant small airway alterations due to sympathetic denervation following bilateral dorsal sympathectomy performed 3 years earlier.

© 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Primary hyperhidrosis  
Bilateral dorsal sympathectomy  
Bronchial hyperresponsiveness

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: lvigil@santpau.cat, lvigil@maui.cat (L. Vigil).

## Introducción

La hiperhidrosis esencial se caracteriza por el exceso de sudoración tanto en la palma de las manos como en la planta de los pies y las axilas, debido a una hiperestimulación del sistema nervioso simpático que pasa por el segundo y tercer ganglios torácicos (T<sub>2</sub>-T<sub>3</sub>). Esta afección representa una respuesta exagerada a una acción fisiológica como es la sudoración y afecta aproximadamente entre el 1 y el 2,8% de la población, según las series<sup>1</sup>. Aunque su fisiopatología es desconocida, se cree que podría estar causada por una hiperestimulación del sistema nervioso simpático que discurre por los ganglios torácicos, lo que provocaría una innervación anormal de las glándulas eccrinas, que son las responsables finales de la secreción excesiva del sudor en la palma de las manos<sup>2</sup>.

En la actualidad el tratamiento de elección es la simpatectomía dorsal bilateral (SDB) en un único tiempo quirúrgico, mediante videotoracoscopia de los ganglios T<sub>2</sub>-T<sub>3</sub>. Es un tratamiento seguro, rápido y eficaz, mínimamente invasivo y con escasa mortalidad en las series estudiadas<sup>2,3</sup>. El efecto secundario más frecuente es la hipersudoración compensadora (HC), localizada en la espalda, el abdomen, los glúteos y los miembros inferiores. También se han descrito alteraciones espirométricas e hiperrespuesta bronquial, atribuidas a la denervación simpática, lo que indica una mayor actividad del sistema nervioso autónomo en estos pacientes<sup>4</sup>.

Nuestro grupo, al estudiar las alteraciones en la función cardiopulmonar de un grupo de pacientes a quienes se realizó dicha intervención, observó cambios en la pequeña vía aérea sin traducción clínica<sup>5</sup>. El objetivo del presente estudio ha sido evaluar las consecuencias y la trascendencia de estas alteraciones en un plazo de tiempo superior.

## Pacientes y métodos

En el estudio previo analizamos las modificaciones en la función pulmonar a los 3 meses del procedimiento quirúrgico<sup>5</sup>. A todos estos pacientes se les habían realizado una espirometría forzada, una prueba de provocación bronquial con metacolina y una prueba de esfuerzo máximo con cicloergómetro, antes y a los 3 meses de la cirugía. Al cabo de 3 años de la intervención nos pusimos en contacto telefónico con dichos pacientes para reevaluar su función pulmonar. De los 20 pacientes iniciales, 18 aceptaron participar en el estudio. Los 2 restantes se negaron, aunque no tenemos constancia de que presentaran síntomas o que consultaran por problemas respiratorios. Los pacientes estudiados eran 15 mujeres y 3 varones, con una edad media de 35 años (rango: 25-47), 10 de ellos (55,6%) fumadores. De los 18 pacientes sólo 2 (11,1%) tenían antecedentes de asma leve intermitente, bien controlada y sin tratamiento en el momento de la cirugía y a los 3 años. A todos ellos se les había efectuado una SDB por videotoracoscopia, con electrocoagulación de los ganglios T<sub>2</sub>-T<sub>3</sub>, y se les repitieron las pruebas de función pulmonar, con las siguientes modificaciones: incorporamos la determinación de la concentración de óxido nítrico (NO) en el aire espirado y no realizamos la prueba de esfuerzo máxima con cicloergómetro. También se les interrogó por la presencia de HC y su localización.

La espirometría se realizó con un equipo Datospir 120 (Sibelmed, Barcelona), según el procedimiento indicado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>6</sup>, y se determinaron las variables espirométricas habituales: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub>/FVC y flujo máximo mesoespiratorio (MMEF). La prueba de provocación bronquial con metacolina se practicó siguiendo la normativa de la European Respiratory Society<sup>7</sup>. En nuestro laboratorio, se considera que hay hiperres-

puesta bronquial cuando la dosis de agente broncoconstrictor capaz de provocar un descenso del FEV<sub>1</sub> basal del 20% es menor de 16 mg/ml. Previamente se determinó la concentración en partículas por billón de NO en el aire espirado, mediante el sensor de quimioluminiscencia SIR-N-6008<sup>®</sup> (SIR, Madrid, España), siguiendo las recomendaciones de la American Thoracic Society<sup>8</sup>. Se realizaron 2 determinaciones técnicamente correctas y se consideró válido el valor medio. El punto de corte entre sano y patológico que se ha establecido en nuestro laboratorio es de 20 ppb<sup>9</sup>. El grado de satisfacción de los pacientes se midió según la siguiente escala: "muy satisfecho", "satisfecho" o "muy insatisfecho". Los resultados se compararon con los obtenidos tras la cirugía<sup>3</sup>.

## Análisis estadístico

Los datos se expresan como media y desviación estándar. La comparación entre los datos basales y a los 3 años de la cirugía, debido al tamaño de la muestra, se realizó mediante las pruebas no paramétricas de Wilcoxon. Las correlaciones también se calcularon mediante la prueba no paramétrica de Spearman. Se utilizó el programa estadístico SPSS en su versión 15. Se aceptó como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

A los 3 años de la cirugía los pacientes declararon un grado de satisfacción similar al expresado tras la intervención: 16 (88%) se mostraron muy satisfechos, uno (6%) no estaba satisfecho y uno (6%) se sentía muy insatisfecho debido al fenómeno de HC. Durante el periodo de tiempo transcurrido no habían experimentado ningún problema respiratorio relacionado con la presencia de disnea al realizar esfuerzos ni síntomas indicativos de hiperreactividad bronquial. El efecto secundario más destacado fue la sudoración compensadora (89%), localizada en el tronco en el 56% de los casos, en el abdomen en el 22% y en ambas localizaciones en un 11%. La distribución por sexo y localización puede observarse en la tabla 1.

Todos los pacientes presentaron una espirometría dentro de los límites de referencia a los 3 años de la cirugía. Los valores de la FVC y del FEV<sub>1</sub> no mostraron diferencias estadísticamente significativas, excepto cuando se comparó la FVC como porcentaje del valor de referencia, que pasó de una cifra media (desviación estándar) del  $96 \pm 10\%$  al  $101 \pm 11\%$  ( $p = 0,008$ ). Respecto a las cifras iniciales del MMEF, se halló un descenso estadísticamente significativo a los 3 años de la cirugía: del valor basal de  $3,8 \pm 0,9$  l/s se pasó a  $3,5 \pm 0,9$  l/s ( $p = 0,01$ ) (tabla 2).

La prueba de provocación bronquial con metacolina no experimentó cambios a los 3 años de la cirugía, y en el único paciente en que era positiva tras la cirugía resultó negativa a los 3 años. Cabe destacar que todos los varones presentaron una prueba de provocación bronquial negativa, ya que el único paciente en

**Tabla 1**  
Distribución de la hipersudoración compensadora a los 3 años de la cirugía, en función de la localización y el sexo

Hipersudoración compensadora	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
No	0	2	2 (11%)
Tórax	3	7	10 (56%)
Abdomen	0	4	4 (22%)
Tórax y abdomen	0	2	2 (11%)
Total	3 (17%)	15 (83%)	18 (100%)

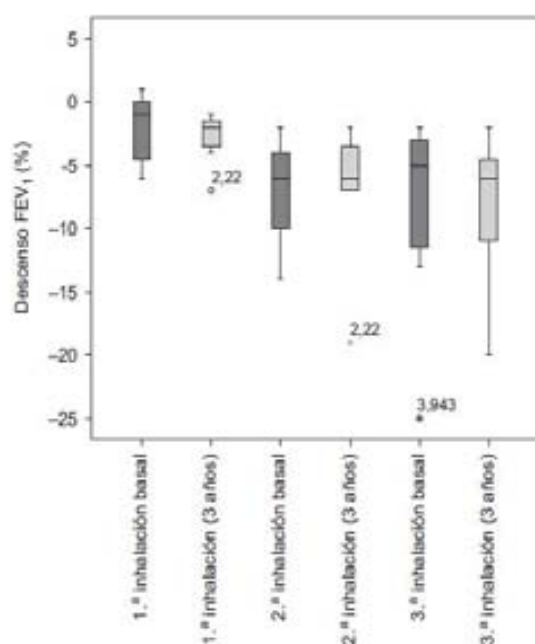
**Tabla 2**  
Cambios en la función pulmonar a los 3 años de la cirugía

	Basal	A los 3 años
FVC (l)	4,02 ± 0,7	4,11 ± 0,8
FVC (%)	96 ± 9,5	101 ± 11,2*
FEV <sub>1</sub> (l)	3,40 ± 0,6	3,44 ± 0,6
FEV <sub>1</sub> (%)	101 ± 11,8	104 ± 13,7
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	84 ± 5,9	83 ± 4,6
MMEF (l/s)	3,76 ± 0,9	3,45 ± 0,9*
MMEF (%)	102 ± 22,1	98 ± 22,3*
NO (ppb)	10 ± 9,4	6 ± 5,4

Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; MMEF: flujo máximo mesoespiratorio; NO: concentración de óxido nítrico en el aire espirado.

\* p < 0,05.



**Figura 1.** Descenso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) durante la prueba de provocación bronquial con metacolina. Obsérvese cómo las cajas que representan las diferentes inhalaciones a los 3 años presentan una media inferior a la basal.

que se positivizó era una mujer. Donde sí se observaron diferencias estadísticamente significativas fue en los valores espirométricos de la prueba de provocación bronquial: el descenso del porcentaje de la FVC, el FEV<sub>1</sub> y el MMEF tras las diferentes inhalaciones de metacolina fue mayor a los 3 años de la cirugía.

En la figura 1 se representa el descenso del FEV<sub>1</sub> en las diferentes inhalaciones de la prueba de provocación bronquial con metacolina, tanto basal como a los 3 años de la cirugía. Al estimar la relación entre la HC y la prueba de provocación con metacolina a los 3 años se halló un coeficiente de correlación no significativo (*r* de Pearson = 0,3; coeficiente rho de Spearman = 0,3). También se realizó el análisis de la correlación entre la edad a los 3 años de la cirugía y la HC; en este caso se observó una relación negativa, con un coeficiente de correlación de -0,4, estadísticamente significativo (*p* = 0,05).

La concentración de NO no alcanzó valores patológicos en ninguna de las 3 determinaciones. Tan sólo se observó un

incremento tras la cirugía que no llegó a ser estadísticamente significativo, pasando de 10 ± 9 a 15 ± 13 ppb, para volver a valores aún más bajos a los 3 años de la cirugía (6 ± 5 ppb).

## Discusión

El principal hallazgo de nuestro trabajo es haber comprobado que la alteración funcional que se detecta en la pequeña vía aérea de los pacientes a quienes se realiza una SDB por hiperhidrosis esencial se mantiene a los 3 años del procedimiento, aunque clínicamente permanecen asintomáticos.

Los estudios de que disponíamos hasta ahora evaluaban los cambios en la función pulmonar al mes, a los 3 y 6 meses de la simpatectomía. Únicamente en un trabajo reciente se aportan datos a un año de la cirugía. Ponce González et al.<sup>10</sup> estudiaron a un grupo de 37 pacientes a los que realizaron una espirometría forzada antes de la cirugía, a los 3 meses de ésta y al año. Observaron un descenso de la FVC, el FEV<sub>1</sub> y el MMEF a los 3 meses, pero la FVC recuperó sus valores basales a los 12 meses, en tanto que el FEV<sub>1</sub> y el MMEF mantuvieron una reducción significativa (del -2,8 y el -11,2%, respectivamente). Estos hallazgos se corresponden con los encontrados en nuestro estudio y corroboran la persistencia de una obstrucción bronquial mínima a los 3 años de la cirugía, que estaría relacionada con la influencia del sistema nervioso simpático en el tono broncomotor.

Como ya se ha comentado, la vía aérea está predominantemente inervada por el sistema nervioso parasimpático y la inervación simpática es escasa, pero influye de forma indirecta en el tono motor, pudiendo ser la causa del leve patrón obstructivo residual tras la intervención. A pesar del cuestionado papel del sistema nervioso simpático en el pulmón, una serie de estudios fisiológicos demuestran el efecto de la actividad del sistema nervioso simpático después de la SDB<sup>11,12</sup>. El primero de ellos fue el de Noppen y Vincken<sup>4</sup>, en el que se compararon los estudios de función pulmonar (espirometría, difusión y volúmenes pulmonares mediante pletismografía) de 47 pacientes antes de la simpatectomía dorsal mediante videotoracoscopia, a las 6 semanas y a los 6 meses (los estudios previos se habían realizado con técnicas invasivas, a través de toracotomía). Se encontró un descenso estadísticamente significativo del FEV<sub>1</sub>, el MMEF y la capacidad pulmonar total a las 6 semanas de la intervención. A los 6 meses los autores evaluaron de nuevo a 35 pacientes y comprobaron que los valores de la capacidad pulmonar total habían vuelto a la normalidad, mientras que el MMEF se mantenía descendido. Atribuyeron el descenso permanente del MMEF a la denervación simpática producida por la cirugía y señalaron que en los pacientes con hiperhidrosis esencial el tono broncomotor está influido por el sistema nervioso simpático, en contraste con la opinión común de que el tono motor de la vía aérea no está bajo la influencia de este sistema. Tanto el estudio de Ponce González et al.<sup>10</sup>, que evalúa a los pacientes al año, como el nuestro, en el que los evaluamos a los 3 años, demuestran que la persistencia en el tiempo del descenso del MMEF está más relacionada con la simpaticólisis de los ganglios que con la videotoracoscopia.

En cuanto a la prueba de provocación con metacolina, nuestro trabajo muestra que a los 3 años de la cirugía no se observan cambios en ella. En los pacientes en que ya era positiva antes de la cirugía continuó siéndolo, y en el único en que se positivizó tras la cirugía volvió a los valores basales a los 3 años. A pesar de que hoy día está ampliamente aceptada la etiología inflamatoria<sup>13</sup>, las alteraciones autonómicas de la vía aérea podrían contribuir al sintomatología del asma. No parece que en nuestros pacientes la hiperreactividad bronquial esté relacionada con la inflamación, ya que la concentración de NO se mantuvo en valores inferiores a los considerados patológicos.

Noppen y Vincken<sup>14</sup> también estudiaron a un grupo de 35 pacientes a quienes se realizó una prueba de provocación bronquial con histamina a las 6 semanas y a los 6 meses de la simpatectomía. Concluyeron que la denervación parcial simpática de los pulmones, con una oposición intacta del sistema nervioso parasimpático, produciría un incremento de la hiperrespuesta bronquial —sobre todo cuando el tono broncomotor está aumentado—, que sería comparable al empeoramiento de la hiperreactividad bronquial después de bloquear farmacológicamente el receptor beta en los pacientes con asma. A pesar de estos hallazgos, los pacientes de los estudios realizados no presentaron síntomas relacionados con la hiperreactividad bronquial.

En la mayoría de las series revisadas<sup>15,16</sup> el efecto secundario más importante de la SDB es la HC, que se presenta en alrededor de un 80% de los casos. Las localizaciones más frecuentes son el tórax, la espalda y el abdomen. Habitualmente no está relacionada con el tipo de intervención realizada ni con el número de ganglios eliminados. En nuestro estudio, relacionamos la HC con la prueba de provocación bronquial con metacolina y con la edad a los 3 años de la intervención. Hallamos una correlación negativa y estadísticamente significativa con la edad, ya que los 2 pacientes que no presentaban HC eran los de edad superior. Consideramos que han de realizarse más estudios para comprobar si la hiperactividad simpática de estos pacientes desempeña algún papel en la presencia de HC tras la SDB. A pesar de ello, los pacientes muestran tras la intervención un grado de satisfacción importante, que sobrepasa con creces el hecho de presentar HC.

La limitación mayor de nuestro estudio es el tamaño de la muestra, por lo que sería interesante, ya que en nuestro país existe un grupo cooperativo dedicado a la simpatectomía videotoracoscópica, realizar pruebas de función pulmonar a los pacientes a quienes se vaya a efectuar este tipo de cirugía con el fin de conseguir unos resultados más concluyentes con un tamaño muestral mayor. Incluso podrían valorarse los cambios en la función pulmonar con las nuevas técnicas desarrolladas, como el *clipping*. Por otro lado, no podemos descartar del todo la existencia de algún factor de confusión al analizar la relación entre las variables, aunque, al tratarse de cambios en un mismo individuo, no nos parece que pueda apreciarse.

En conclusión, la SDB mediante videotoracoscopia puede considerarse un procedimiento quirúrgico seguro a lo largo del tiempo. Con nuestro estudio queda demostrado que el sistema nervioso simpático influye en el tono broncomotor de los pacientes con hiperhidrosis esencial. Creemos que deberían

realizarse estudios con un número mayor de pacientes para corroborar las alteraciones autonómicas de la vía aérea de dichos pacientes.

## Bibliografía

1. Togel B, Greve B, Raulin C. Current therapeutic strategies for hyperhidrosis: a review. *Eur J Dermatol*. 2002;12:219-23.
2. Drott C, Gothberg G, Claes G. Endoscopic transthoracic sympathectomy: an efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:78-81.
3. Moya J, Ramos R, Morera R, Villalonga R, Perna V, Macià I, et al. Results of high bilateral endoscopic thoracic sympathectomy and sympatholysis in the treatment of primary hyperhidrosis: a study of 1016 procedures. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:230-4.
4. Noppen M, Vincken W. Thoracoscopic sympathicotomy for essential hyperhidrosis: effects on pulmonary function. *Eur Respir J*. 1996;9:1660-4.
5. Vigil I, Calaf N, Codina E, Fibla JJ, Gómez G, Casan P. Video-assisted sympathectomy for essential hyperhidrosis: effects on cardiopulmonary function. *Chest*. 2005;128:2702-5.
6. Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986;22:217-24.
7. Sterk PJ, Fabbrì LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:53-83.
8. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:912-30.
9. Fortuna AM, Feixas T, Casan P. Measurement of fraction of exhaled nitric oxide with the portable NIOX-MINO monitor in healthy adults. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:176-9.
10. Ponce González MA, Julià SG, Santana RN, Rodríguez SP, Pérez PG, Freixinet GJ, et al. Long-term pulmonary function after thoracic sympathectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1379-82.
11. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:1289-314.
12. Noppen M, Dendale P, Hagers Y, Herregodts P, Vincken W, D'Haens J. Changes in cardiocirculatory autonomic function after thoracoscopic upper dorsal sympathectomy for essential hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst*. 1996;60:115-20.
13. Plaza V, Álvarez F, Casan P, Cobos N, López A, Llauger M. Guía Española para el Manejo del Asma. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:3-42.
14. Noppen MM, Vincken WC. Effects of thoracoscopic upper dorsal sympathectomy for essential hyperhidrosis on bronchial responsiveness to histamine: implications on the autonomic imbalance theory of asthma. *Respirology*. 1996;1:195-9.
15. Moya J, Ramos R, Vives N, Pérez J, Morera R, Perna V, et al. Compensatory sweating after upper thoracic sympathectomy. Prospective study of 123 cases. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:360-3.
16. Chou SH, Kao EI, Lin CC, Chang YT, Huang MF. The importance of classification in sympathetic surgery and a proposed mechanism for compensatory hyperhidrosis: experience with 464 cases. *Surg Endosc*. 2006;20:1749-53.

## 4. DISCUSIÓN

Las modificaciones observadas en la función cardiopulmonar tras la simpatectomía sugieren una mínima afectación de la pequeña vía aérea, presencia de hiperrespuesta bronquial positiva y un ligero bloqueo sobre la frecuencia cardiaca. Los cambios en la pequeña vía aérea se mantienen a los tres años, así como la hiperrespuesta bronquial, aunque los pacientes se mantienen clínicamente asintomáticos.

Como ya se ha comentado, la vía aérea está predominantemente innervada por el sistema nervioso parasimpático y la innervación simpática es escasa, pero influye de forma indirecta en el tono motor, pudiendo ser la causa del leve patrón obstructivo residual tras la intervención. A pesar del cuestionado papel del sistema nervioso simpático en el pulmón, una serie de estudios fisiológicos demuestran el efecto de la hiperactividad del sistema nervioso simpático en los pacientes con hiperhidrosis(76;80). El primero de ellos fue el de Noppen y Vincken(81), en el que se compararon los estudios de función pulmonar (espirometría, difusión y volúmenes pulmonares mediante pletismografía) de 47 pacientes antes de la simpatectomía dorsal mediante videotoracosopia, a las 6 semanas y a los 6 meses (los estudios previos se habían realizado con técnicas invasivas, a través de toracotomía (ver apartado 1.4))(82). Se encontró un descenso estadísticamente significativo del FEV<sub>1</sub>, el FEF<sub>25-75%</sub> y la TLC a las 6 semanas de la intervención. A los 6 meses los autores evaluaron de nuevo a 35 pacientes y comprobaron que los valores de la TLC, habían vuelto a la normalidad, mientras que el FEF<sub>25-75%</sub> se mantenía descendido. Atribuyeron el descenso permanente del FEF<sub>25-75%</sub> a la denervación simpática producida por

la cirugía y señalaron que en los pacientes con HE el tono broncomotor está influenciado por el sistema nervioso simpático, en contraste con la opinión común de que el tono motor de la vía aérea, no está bajo la influencia de este sistema.

En nuestro primer estudio, evaluamos 20 pacientes que iban a ser sometidos a simpatectomía por hiperhidrosis esencial y les realizamos, espirometría forzada, volúmenes pulmonares, prueba de provocación con metacolina y prueba de esfuerzo máximo, antes y a los tres meses de la cirugía. En relación a la espirometría forzada y los volúmenes pulmonares, observamos que a los 3 meses los pacientes presentaban unos valores normales excepto un descenso en el  $FEF_{25-75\%}$  en concordancia con el estudio de Noppen.

Posteriormente, Ponce et al(68) estudiaron a un grupo de 37 pacientes a los que realizaron una espirometría forzada antes de la cirugía, a los 3 meses de ésta y al año. Observaron un descenso de la FVC, el  $FEV_1$  y el  $FEF_{25-75\%}$  a los 3 meses, pero la FVC recuperó sus valores basales a los 12 meses, en tanto que el  $FEV_1$  y el  $FEF_{25-75\%}$  mantuvieron una reducción significativa (del -2,8 y el -11,2%, respectivamente).

Fue por esta persistencia en el descenso del  $FEF_{25-75\%}$ , que nos planteamos nuestro segundo estudio. Decidimos reevaluar a los pacientes a los tres años y comprobar si la afectación de la pequeña vía aérea, se mantenía con el paso del tiempo. Tanto el estudio de Ponce González et al, que evalúa a los pacientes al año, como el nuestro, en el que los evaluamos a los 3 años,

demuestran, que la persistencia en el tiempo del descenso del  $FEF_{25-75\%}$ , está más relacionada con la simpaticólisis de los ganglios, que con la videotoracoscopia.

Para comprobar esta afirmación, el grupo de Ponce et al. (78) también han publicado, recientemente, un estudio en el que evalúan los cambios en la función cardiopulmonar (espirometría forzada, volúmenes pulmonares y prueba de ejercicio) antes y al año de la cirugía, dividiendo a los pacientes en dos grupos, en función de la técnica quirúrgica empleada (simpatectomía convencional o técnica simplificada). Como en los estudios previos persiste el descenso del  $FEF_{25-75\%}$  con el tiempo, pero no depende de la técnica quirúrgica empleada, ni de a qué nivel ganglionar se ha producido la denervación simpática.

Tanto este estudio como el publicado por Tseng (83), demuestran que los cambios observados en la función pulmonar, tras la simpatectomía, no dependen del nivel anatómico donde se produce la denervación. En el trabajo de Tseng, se realiza la simpatectomía en D2 y sus resultados son similares a los nuestros, en los que la mayoría de pacientes intervenidos, la simpatectomía es en D3.

Estos hallazgos corroboran la persistencia de una obstrucción bronquial mínima, que con nuestro estudio, que aporta una evaluación a más largo plazo, se mantiene a los 3 años de la cirugía.

En cuanto a la prueba de provocación bronquial con metacolina, en nuestro primer estudio, la mitad de los pacientes presentaron una prueba de provocación positiva, a pesar de que sólo dos pacientes tenían antecedentes de asma. A los tres meses de la cirugía, la prueba de provocación se mantuvo positiva y en dos pacientes, en los que previamente era negativa se positivizó. A los 3 años, no se observaron cambios en los que tenían una prueba positiva y en uno de los que se positivizó tras la cirugía, volvió a los valores basales. Debido a que, en el segundo estudio no pudo contactarse con el segundo paciente, que presentaba una prueba de provocación bronquial positiva, desconocemos si se mantuvo a los 3 años o se negativizó.

Nuestros resultados, coinciden con los publicados previamente por Noppen(67). Su grupo realizó la prueba de provocación bronquial con histamina a 35 pacientes, de los cuales, 9 resultaron positivos. A los seis meses de la intervención, la prueba se positivizó en tres pacientes más y un paciente con hiperreactividad bronquial antes de la intervención, se negativizó. Decidieron realizar la prueba con histamina, debido a que la broncoconstricción producida por la histamina, está parcialmente mediada por la inervación colinérgica, además de, por un efecto directo sobre la musculatura lisa bronquial.

El grupo de Ponce et al.(68) estudiaron a 35 pacientes a los que realizaron la prueba de provocación bronquial con metacolina. Antes de la intervención, 3 pacientes presentaron una prueba positiva (2 de ellos estaban previamente diagnosticados de asma) y a los 3 meses de la intervención, se positivizó en 6 pacientes (incluyendo a los 3 que previamente la tenían positiva).

Como hemos comentado previamente, en el pasado se especuló con que el defecto básico del asma, estaba provocado por el desequilibrio entre el SNPS (excitatorio) y el SNS (inhibitorio). Esta idea, defendida por Szentivanyi (84), estaba basada en la demostración de varias alteraciones autonómicas del asma. Estas alteraciones, comprendían el desequilibrio entre dos sistemas antagónicos adrenérgicos: disfunción del sistema  $\beta$ -adrenérgico, por lo que se produciría la liberación de neurotransmisores adrenérgicos, sobre un receptor  $\beta$  que no sería efectivo. Como consecuencia de este desequilibrio adrenérgico, el tejido bronquial quedaría privado de su regulación normal.

Esta teoría  $\beta$ -adrenérgica del asma, insistía en que el bloqueo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, provocaba una hiperrespuesta bronquial a alérgenos inhalados o a metacolina, en pacientes con rinitis alérgica sin historia previa de asma, como podría ser, el caso de nuestros pacientes.

Sin embargo, en la actualidad, el asma está ampliamente considerada como una alteración inflamatoria y la hipótesis del desequilibrio autonómico ha perdido fuerza debido a la falta de estudios, principalmente por la dificultad de estudiar directamente los órganos diana *in vivo* (por ejemplo, la innervación de la vía aérea)(85). No obstante, las alteraciones autonómicas en el control de la vía aérea contribuyen significativamente a la sintomatología del asma.

El asma se asocia con un aumento del tono parasimpático y aunque ambos sistemas (simpático y parasimpático) inervan los pulmones, es la liberación de acetilcolina (ACh) por el sistema nervioso parasimpático, el que produce el control dominante de la vía aérea en humanos.

La Ach estimula tanto receptores nicotínicos como muscarínicos. Existen cinco tipos de receptores muscarínicos ( $M_1$ - $M_5$ ), tres de los cuales ( $M_1$ ,  $M_2$  y  $M_3$ ) ejercen sus efectos fisiológicos en el pulmón(86). La musculatura lisa de la vía aérea contiene receptores  $M_2$  y  $M_3$ , aunque la mayoría son  $M_2$ . La función del receptor  $M_2$  es inhibir al sistema  $\beta$  adrenérgico (inhibiendo la liberación de Ach) y producir broncodilatación. En cambio el receptor  $M_3$  es el encargado de la contracción de la musculatura lisa de la vía aérea, a través de la estimulación de dichos receptores por la Ach liberada.

La hiperreactividad de la vía aérea está claramente asociada a la pérdida de función del receptor muscarínico  $M_2$ , debido a la inflamación y esto, provoca un incremento en la liberación de Ach del SNPS y en consecuencia broncoconstricción. Esta pérdida podría estar mediada por el antagonista alostérico de los receptores  $M_2$ , que es la proteína mayor básica del eosinófilo (MBP, *major basic protein*). En pacientes asmáticos se han encontrado eosinófilos alrededor de las terminaciones nerviosas colinérgicas, con evidencia de liberación de MBP(87).

En base a esta consideración, la denervación simpática pulmonar induciría o agravaría una hiperreactividad bronquial ya existente. Pero contrariamente a lo esperado, tanto en nuestro estudio como en el de Noppen, el porcentaje de pacientes que positivizan la prueba tras la cirugía es inferior al esperado, probablemente por dos motivos: el primero, según especulaba Noppen, es que se necesita un seguimiento superior, aunque esta hipótesis con nuestro artículo queda parcialmente descartada, ya que tanto nosotros como Ponce et al(78). realizamos un seguimiento a 1 y 3 años, respectivamente, sin cambios en la

hiperreactividad bronquial. Y el segundo es que, debido a la hiperestimulación simpática producida por la hiperhidrosis antes de la cirugía, cuando se produce el mayor número de positivos, que se mantienen tras la intervención a consecuencia de la denervación simpática producida. Por lo tanto, podríamos sugerir que en los pacientes con HE sería más importante la hiperestimulación del SNS secundaria a la hiperhidrosis que la denervación producida tras la cirugía.

Este hecho, ha sido demostrado por Moya et al.(25) en un estudio, en el que analizaron 55 muestras de ganglios, procedentes de 35 pacientes, sometidos a gangliectomía D2-D3 por hiperhidrosis palmar. Se registró, un 61.8% de cromatólisis y un 41.8% de depósitos de lipofucsina. Ambos hallazgos, son un signo de envejecimiento neuronal o de sobrecarga fisiológica del tejido nervioso, al menos en roedores (26). Tanto la muerte neuronal, detectada por cromatólisis como el envejecimiento neuronal, sorprenden, en un grupo de pacientes con una edad media de 29 años, por lo que concluyen, que estas lesiones, se podrían atribuir a un proceso de hiperestimulación funcional, como sería la hiperhidrosis.

Debemos destacar que recientemente, Kim et al (88) han publicado otro interesante trabajo, sobre una serie amplia de 58 pacientes, 54 de los cuales, estaban diagnosticados de HE e intervenidos, mediante simpatectomía convencional o simplificada, sobre D3 y 4 pacientes, por isquemia de la extremidad superior. A todos se les realizó, espirometría forzada y test de metacolina antes y a las 4 semanas de la cirugía. Al igual que en la mayoría de los estudios publicados, obtuvieron descensos significativos del FVC (310 ml) y

FEV<sub>1</sub> (280 ml) al mes de la cirugía. En cuanto al test de metacolina, 12 pacientes presentaron una prueba de provocación bronquial positiva, que se mantuvo al mes de la intervención. De los 46 pacientes, que presentan un test de metacolina negativo, previo a la cirugía, 12 se positivizan tras la simpatectomía. Lo interesante de su estudio, es que los pacientes a los que se somete a simpatectomía simplificada sobre D3, la proporción de pacientes con test de metacolina positivo es claramente superior (de un 19 % a un 34 %,  $p<0.005$ ). Según estos resultados, parece que la simpatectomía simplificada sobre D3, podría tener una posible influencia en el desarrollo de hiperreactividad bronquial e incluso los autores llegan a recomendar la realización de un test de metacolina antes y después de la cirugía, en pacientes que vayan a someterse a esta intervención, si hay antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Nuestro estudio corrobora esta hipótesis, ya que la mayoría de los pacientes (13 de 20), se les realizó la simpatectomía sobre D3, por lo que parece que este nivel, sería el responsable de la positivización, de la prueba de provocación bronquial con metacolina, tras la cirugía. Sería necesario realizar más estudios, a largo plazo, para confirmar esta hipótesis.

A pesar de la importante carga inflamatoria del asma, en nuestro estudio los niveles de NO se han mantenido dentro de la normalidad, en las tres determinaciones. Este hecho, apoya nuestra hipótesis de que la hiperactividad simpática es más importante, que la inflamación.

Asimismo, la simpatectomía tampoco produce efectos sobre la capacidad para realizar ejercicio y únicamente, tiene efectos sobre la respuesta del corazón durante el ejercicio.

Como ya hemos comentado la innervación simpática pulmonar y cardíaca proviene de la cadena simpática cervical y torácica. De hecho, la simpatectomía dorsal alta ha sido estudiada como tratamiento de la angina, taquicardia ventricular y arritmias asociadas al síndrome de QT largo(72).

Nuestros resultados sugieren, que la hiperactividad del SNS, tiene un mínimo efecto sobre la función cardíaca, tanto en reposo como durante el ejercicio máximo. Esto concuerda con el hecho de que, en reposo la frecuencia cardíaca está bajo la influencia del tono vagal, mientras que durante el ejercicio el incremento de la frecuencia cardíaca, se debe al descenso del tono vagal y aumento del tono simpático. En nuestro estudio, tras la cirugía, la frecuencia cardíaca máxima se redujo de una manera estadísticamente significativa (172 lpm a 162 lpm;  $p < 0.05$ ).

A diferencia del estudio de Noppen(74) en que la frecuencia cardíaca en reposo se redujo de 89 lpm a 77 lpm ( $p < 0.05$ ), en nuestro estudio no hallamos diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a la frecuencia cardíaca en reposo. De esta forma el comportamiento de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio sería similar a la de un paciente tratado con  $\beta$ -bloqueantes.

Con la idea de minimizar los efectos de la simpatectomía sobre el corazón, Ponce et al.(78) realizaron la prueba de esfuerzo al año de la intervención, dividiendo a los pacientes en función de la técnica quirúrgica escogida (simplificada o convencional). La hipótesis se basaba, en el hecho de que, una

sección más limitada de la cadena simpática, tendría menos efectos negativos sobre la función cardiorrespiratoria.

No obtuvieron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca, tanto en reposo como en la frecuencia cardíaca máxima. Tampoco hubieron diferencias en el  $\text{VO}_2$  en reposo y máximo, ni en el  $\text{VCO}_2$ , por lo que concluyeron, que la simpatectomía no afecta a la capacidad para realizar un ejercicio máximo. No se detectaron diferencias en la función cardiopulmonar, independientemente de la técnica quirúrgica realizada. Por lo tanto, parece que la reducción en la cantidad de fibras simpáticas seccionadas, cuando se realiza la técnica simplificada, no implica un menor efecto en la función cardiopulmonar.

Hasta la fecha, este es el único estudio, que evalúa la función cardiopulmonar a tan largo plazo, a diferencia del nuestro que la evalúa a los tres meses de la intervención. Nosotros atribuimos a la falta de entrenamiento físico por cirugía reciente, el hecho de encontrar diferencias en el  $\text{VO}_2$  en reposo y máximo. Probablemente, si en nuestro segundo trabajo, a los tres años de la intervención, se hubiera realizado la prueba de esfuerzo, podríamos valorar más adecuadamente, los cambios metabólicos observados.

Como hemos comentado previamente, en el apartado 1.4.3., otros autores, realizaron otro tipo de pruebas que incluyen: tilt test, intervalo QT corregido o amplitud de la onda T, para la valorar el efecto de la simpatectomía sobre la actividad autónoma cardíaca(76;89). La mayoría confirman la hipótesis de que, la afectación autonómica cardíaca es menor en reposo que durante el ejercicio máximo, debido a que existe un predominio de la actividad del SNPS tras la intervención. Existen otros estudios, como el de Kawamata et al. (77), en el que

el estudio autonómico del corazón se realiza mientras los pacientes están sometidos a la anestesia general, de la simpatectomía. El estudio consistía en determinar la alteración del control baroreflejo de la frecuencia cardíaca a estímulos presores o depresores, mediante la infusión endovenosa de fenilefrina o nitroglicerina, respectivamente. No existen modificaciones de la frecuencia cardíaca, aunque la respuesta barorefleja sí está alterada, pero no se trata de un estudio concluyente debido a que los pacientes se encontraban bajos los efectos de una anestesia general.

A pesar de estos hallazgos, los pacientes se mantienen asintomáticos a lo largo del tiempo. Ninguno de nuestros pacientes, tras la intervención ha presentado síntomas respiratorios o cardíacos. El efecto secundario más frecuente, es la sudoración compensadora, presente en el 89% de nuestros pacientes.

En la mayoría de las series revisadas(57;90), el efecto secundario más importante de la simpatectomía, es la hipersudoración compensadora, que se presenta en, aproximadamente, un 80% de los casos. Las localizaciones más frecuentes son el tórax, la espalda y el abdomen. Habitualmente no está relacionada con el tipo de intervención realizada ni con el número de ganglios eliminados. En nuestro estudio, relacionamos la hipersudoración compensadora, con la prueba de provocación bronquial con metacolina y con la edad a los 3 años de la intervención. Hallamos una correlación negativa y estadísticamente significativa con la edad, ya que los 2 pacientes que no presentaban hipersudoración compensadora eran los de edad superior. Consideramos que, deberían realizarse más estudios para comprobar si, la

hiperactividad simpática de estos pacientes desempeña algún papel en la presencia de hipersudoración compensadora tras la simpatectomía.

A pesar de ello, a los tres años de la cirugía, los pacientes muestran tras la intervención un grado de satisfacción importante, que sobrepasa con creces el hecho de presentar hipersudoración compensadora. Durante este tiempo no han experimentado ningún problema respiratorio relacionado con la presencia de disnea al realizar esfuerzos ni síntomas sugestivos de hiperreactividad bronquial.

Creemos que la simpatectomía es un tratamiento seguro, pero en los pacientes con sospecha de asma o síntomas de hiperreactividad bronquial, se debería realizar un estudio de la función pulmonar, que incluya una espirometría forzada y una prueba de provocación con metacolina. Probablemente, se deberían realizar estudios con series más amplias de pacientes, para extraer unas conclusiones más precisas, ya que con los estudios realizados hasta el momento, no se podría afirmar categóricamente, que la cirugía estaría contraindicada en pacientes asmáticos.

Para los pacientes con patología cardíaca de base o que estén recibiendo tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes, se recomendaría la realización de una prueba de esfuerzo previa a la intervención o en su defecto, otras pruebas que valoren la disfunción autonómica cardíaca (tilt-test, intervalo QT, etc..)

La limitación mayor de nuestro estudio, es el tamaño de la muestra, por lo que sería interesante, ya que en nuestro país existe un grupo cooperativo dedicado

a la simpatectomía videotoracoscópica, realizar pruebas de función pulmonar a los pacientes a quienes se vaya a efectuar este tipo de cirugía, con el fin de conseguir unos resultados más concluyentes, con un tamaño muestral mayor. A pesar de nuestros estudios y los comentados anteriormente de otros autores, la reciente publicación de la Normativa sobre la cirugía del SNS torácico, por parte de nuestra sociedad (47), argumenta que, como los cambios de la simpatectomía torácica sobre la vía aérea de pequeño calibre y la frecuencia cardíaca, son poco significativos desde el punto de vista clínico, no recomienda la realización de pruebas de función cardiopulmonar.

Probablemente, el hecho de que sea una normativa editada por cirujanos torácicos, se ha dado mayor importancia a los efectos secundarios propios de la intervención, como la sudoración compensadora, que a los efectos sobre la función pulmonar.

Debido a la constante progresión del tratamiento quirúrgico de la HE, con grupos trabajando en técnicas más simplificadas o con técnicas más novedosas, como el *clipping*, sería muy interesante, realizar pruebas de función cardiorespiratoria antes y después de la intervención, para comprobar si, por ejemplo, el *clipping*, produce los mismos efectos cardiorespiratorios que la cirugía tradicional. Aunque con los estudios realizados hasta la fecha, no parece que el nivel de la simpatectomía ni técnica quirúrgica empleada influya, sobre la función pulmonar.

## 5. CONCLUSIONES FINALES

- La simpatectomía es el tratamiento de elección de la hiperhidrosis esencial. Es una técnica quirúrgica segura, mínimamente invasiva y con buenos resultados a largo plazo.
- La hiperestimulación simpática secundaria a la hiperhidrosis, produce una alteración del receptor  $\beta$ -adrenérgico, responsable de la positividad de la prueba de provocación bronquial con metacolina, previa a la intervención.
- Las modificaciones observadas en la función cardiopulmonar, tras la simpatectomía, sugieren una mínima afectación de la pequeña vía aérea, presencia de hiperrespuesta bronquial positiva y un ligero bloqueo sobre la frecuencia cardíaca.
- La valoración a los 3 años demuestra la persistencia de la afectación de la pequeña vía aérea, con un descenso de los flujos mesoespiratorios. La prueba de provocación con metacolina se mantuvo sin cambios.
- La traducción clínica de estos hallazgos es insignificante e independiente de la técnica quirúrgica empleada o del nivel de denervación simpática practicado.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- (1) Adar R. Surgical treatment of palmar hyperhidrosis before thoracoscopy: experience with 475 patients. Eur J Surg Suppl 1994;(572):9-11.
- (2) Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. J Am Acad Dermatol 2004 Aug;51(2):241-8.
- (3) Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS. Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. J Vasc Surg 2002 Feb;35(2):382-6.
- (4) Shih CJ, Wu JJ, Lin MT. Autonomic dysfunction in palmar hyperhidrosis. J Auton Nerv Syst 1983 May;8(1):33-43.
- (5) Sato K. The physiology, pharmacology, and biochemistry of the eccrine sweat gland. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1977;79:51-131.
- (6) Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. CMAJ 2005 Jan 4;172(1):69-75.
- (7) Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol 2004 Aug;51(2):274-86.
- (8) Krogstad AL, Skymne BS, Goran Pegenius BS, Elam M, Wallin BG. Evaluation of objective methods to diagnose palmar hyperhidrosis and

- monitor effects of botulinum toxin treatment. Clin Neurophysiol 2004 Aug;115(8):1909-16.
- (9) Kreyden OP, Scheidegger EP. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. Clin Dermatol 2004 Jan;22(1):40-4.
  - (10) Jarret A, Morimoto T. Heat exchange between animals and their environment. In: Jarret A, editor. The Physiology and Pathophysiology of the skin. London: Academic Press; 1978. p. 1597-609.
  - (11) Benarroch EE. Thermoregulation: recent concepts and remaining questions. Neurology 2007 Sep 18;69(12):1293-7.
  - (12) Schlereth T, Dieterich M, Birklein F. Hyperhidrosis--causes and treatment of enhanced sweating. Dtsch Arztebl Int 2009 Jan;106(3):32-7.
  - (13) Fealey RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 1989 Jun;64(6):617-28.
  - (14) Ogawa T, Low P. Autonomic regulation of temperature and sweating. In: Low PA, editor. Clinical autonomic disorders. 1997 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers ; 1997. p. 83-96.
  - (15) Altman RS, Schwartz RA. Emotionally induced hyperhidrosis. Cutis 2002 May;69(5):336-8.

- (16) Leyden JJ, McGinley KJ, Holzle E, Labows JN, Kligman AM. The microbiology of the human axilla and its relationship to axillary odor. *J Invest Dermatol* 1981 Nov;77(5):413-6.
- (17) Claes G, Drott C, Gothberg G. Thoracoscopy for autonomic disorders. *Ann Thorac Surg* 1993 Sep;56(3):715-6.
- (18) Guyton A. Sistema nervioso autónomo;médula suprarrenal. Tratado de Fisiología médica. 8 ed. Interamericana McGraw-Hill; New York: 1992. p. 699-711.
- (19) Delmas A. Vias y centros nerviosos. Ed. Masson; Barcelona: 1993.
- (20) Rouvière H, Delmas A. Anatomia humana: descriptiva, topográfica y funcional. 9ª ed. Masson; Barcelona: 1987.
- (21) Young PH, Young PA. Neuroanatomía clínica funcional. Barcelona: Masson-Williams Wilkins; 1998.
- (22) Chung IH, Oh CS, Koh KS, Kim HJ, Paik HC, Lee DY. Anatomic variations of the T2 nerve root (including the nerve of Kuntz) and their implications for sympathectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 Mar;123(3):498-501.
- (23) Kuntz A. Distribution of the Sympathetic Rami to the Brachial Plexus: Its Relation to Sympathectomy Affecting the Upper Extremity. *Arch Surg* , 1927;(17):871-7.

- (24) Ramsaroop L, Singh B, Moodley J, Partab P, Satyapal KS. Anatomical basis for a successful upper limb sympathectomy in the thoracoscopic era. Clin Anat 2004 May;17(4):294-9.
- (25) Moya J, Ramos R, Prat J, Morera R, Bernat R, Villalonga R, et al. [Histopathological changes in sympathetic ganglia of patients treated surgically for palmar-axillary hyperhidrosis. A study of 55 biopsies]. Arch Bronconeumol 2003 Mar;39(3):115-7.
- (26) Schmidt RE. Age-related sympathetic ganglionic neuropathology: human pathology and animal models. Auton Neurosci 2002 Feb 28;96(1):63-72.
- (27) Fryer AD, Jacoby DB. Muscarinic receptors and control of airway smooth muscle. Am J Respir Crit Care Med 1998 Nov;158(5 Pt 3):S154-S160.
- (28) Mazzone SB, Canning BJ. Central nervous system control of the airways: pharmacological implications. Curr Opin Pharmacol 2002 Jun;2(3):220-8.
- (29) Richardson JB. Nerve supply to the lungs. Am Rev Respir Dis 1979 May;119(5):785-802.
- (30) Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. Am Rev Respir Dis 1986 Dec;134(6):1289-314.

- (31) Cabezas GA, Graf PD, Nadel JA. Sympathetic versus parasympathetic nervous regulation of airways in dogs. *J Appl Physiol* 1971 Nov;31(5):651-5.
- (32) Charkoudian N, Rabbitts JA. Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease. *Mayo Clin Proc* 2009 Sep;84(9):822-30.
- (33) Birner P, Heinzl H, Schindl M, Pumprla J, Schnider P. Cardiac autonomic function in patients suffering from primary focal hyperhidrosis. *Eur Neurol* 2000;44(2):112-6.
- (34) Heckmann M. Evidence-based medicine and the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2004 Feb;50(2):327-8.
- (35) Han PP, Gottfried ON, Kenny KJ, Dickman CA. Biportal thoracoscopic sympathectomy: surgical techniques and clinical results for the treatment of hyperhidrosis. *Neurosurgery* 2002 Feb;50(2):306-11.
- (36) Shelley WB, Hurley HJ, Jr. Studies on topical antiperspirant control of axillary hyperhidrosis. *Acta Derm Venereol* 1975;55(4):241-60.
- (37) Shen JL, Lin GS, Li WM. A new strategy of iontophoresis for hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1990 Feb;22(2 Pt 1):239-41.
- (38) Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001 Feb 15;344(7):488-93.

- (39) Naver H, Swartling C, Aquilonius SM. Palmar and axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin: one-year clinical follow-up. *Eur J Neurol* 2000 Jan;7(1):55-62.
- (40) Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol* 2003 Jun;139(6):731-6.
- (41) Tupker RA, Harmsze AM, Deneer VH. Oxybutynin therapy for generalized hyperhidrosis. *Arch Dermatol* 2006 Aug;142(8):1065-6.
- (42) Kotzareff A. Resection partielle de tronc sympathétique cervical droit pour hyperhidrose unilatérale. *Rev Med Suisse Romande* 1920;40(111):113.
- (43) Kux E. Thorakoskopische Eingriffe am Nervensystem. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1954.
- (44) Lin TS, Kuo SJ, Chou MC. Uniportal endoscopic thoracic sympathectomy for treatment of palmar and axillary hyperhidrosis: analysis of 2000 cases. *Neurosurgery* 2002 Nov;51(5 Suppl):S84-S87.
- (45) Baumgartner FJ. Surgical approaches and techniques in the management of severe hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin* 2008 May;18(2):167-81.
- (46) Lin CC, Talaranta T. Lin-Talaranta classification: the importance of different procedures for different indications in sympathetic surgery. *Ann Chir Gynaecol* 2001;90(3):161-6.

- (47) Moreno BR, Moreno MN, Ramos IR, Aragon Valverde FJ, Molins Lopez-Rodo L, Rivas de Andres JJ, et al. Guidelines on surgery of the thoracic sympathetic nervous system. Arch Bronconeumol 2011 Feb;47(2):94-102.
- (48) Fibla JJ, Molins L, Mier JM, Vidal G. Effectiveness of sympathetic block by clipping in the treatment of hyperhidrosis and facial blushing. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009 Dec;9(6):970-2.
- (49) Denny-Brown D, Brenner C. The effect of percussion of nerve. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1944 Jul;7(3-4):76-95.
- (50) Beltran KA, Foresman PA, Rodeheaver GT. Quantitation of force to dislodge endoscopic ligation clips: EndoClip II vs. Ligaclip ERCA. J Laparoendosc Surg 1994 Aug;4(4):253-6.
- (51) Lin CC, Mo LR, Lee LS, Ng SM, Hwang MH. Thoracoscopic T2-sympathetic block by clipping--a better and reversible operation for treatment of hyperhidrosis palmaris: experience with 326 cases. Eur J Surg Suppl 1998;(580):13-6.
- (52) Doolabh N, Horswell S, Williams M, Huber L, Prince S, Meyer DM, et al. Thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis: indications and results. Ann Thorac Surg 2004 Feb;77(2):410-4.
- (53) Singh B, Moodley J, Ramdial PK, Ramsaroop L, Satyapal KS. Pitfalls in thoracoscopic sympathectomy: mechanisms for failure. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2001 Dec;11(6):364-7.

- (54) Rodriguez PM, Freixinet JL, Hussein M, Valencia JM, Gil RM, Herrero J, et al. Side effects, complications and outcome of thoracoscopic sympathectomy for palmar and axillary hyperhidrosis in 406 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 Sep;34(3):514-9.
- (55) Moya J, Ramos R, Morera R, Villalonga R, Perna V, Macia I, et al. [Results of high bilateral endoscopic thoracic sympathectomy and sympatholysis in the treatment of primary hyperhidrosis: a study of 1016 procedures]. *Arch Bronconeumol* 2006 May;42(5):230-4.
- (56) Dumont P. Side effects and complications of surgery for hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin* 2008 May;18(2):193-207.
- (57) Moya J, Ramos R, Vives N, Perez J, Morera R, Perna V, et al. [Compensatory sweating after upper thoracic sympathectomy. Prospective study of 123 cases]. *Arch Bronconeumol* 2004 Aug;40(8):360-3.
- (58) Ramos R, Urena A, Rivas F, Macia I, Rosado G, Pequeno S, et al. Impact of T3 thoracoscopic sympathectomy on pupillary function: a cause of partial Horner's syndrome? *Surg Endosc* 2011 Nov 2.
- (59) Togel B, Greve B, Raulin C. Current therapeutic strategies for hyperhidrosis: a review. *Eur J Dermatol* 2002 May;12(3):219-23.
- (60) Molho M, Kurchin A, Ohry A, Bass A, Adar R. Pulmonary functional abnormalities after upper dorsal sympathectomy. *Am Rev Respir Dis* 1977 Nov;116(5):879-83.

- (61) Molho M, Shemesh E, Gordon D, Adar R. Pulmonary functional abnormalities after upper dorsal sympathectomy. A comparison between the supraclavicular and transaxillary approaches. Chest 1980 May;77(5):651-5.
- (62) Noppen M, Vincken W. Thoracoscopic sympathicotomy for essential hyperhidrosis: effects on pulmonary function. Eur Respir J 1996 Aug;9(8):1660-4.
- (63) Tseng MY, Tseng JH. Thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: effects on pulmonary function. J Clin Neurosci 2001 Nov;8(6):539-41.
- (64) Ponce Gonzalez MA, Julia SG, Santana RN, Rodriguez SP, Perez PG, Freixinet GJ, et al. Long-term pulmonary function after thoracic sympathectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2005 Jun;129(6):1379-82.
- (65) Roca J, Sanchis J, gusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. Bull Eur Physiopathol Respir 1986 May;22(3):217-24.
- (66) Szentivanyi A. The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1968;42(4):203-32.
- (67) Noppen MM, Vincken WG. Effects of thoracoscopic upper dorsal sympathicotomy for essential hyperhidrosis on bronchial responsiveness to histamine: implications on the autonomic imbalance theory of asthma. Respirology 1996 Sep;1(3):195-9.

- (68) Ponce Gonzalez MA, Julia SG, Santana RN, Rodriguez SP, Perez PG, Freixinet GJ, et al. Long-term pulmonary function after thoracic sympathectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 Jun;129(6):1379-82.
- (69) Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993 Mar;16:53-83.
- (70) ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Apr 15;171(8):912-30.
- (71) Fortuna AM, Feixas T, Casan P. [Measurement of fraction of exhaled nitric oxide with the portable NIOX-MINO monitor in healthy adults]. *Arch Bronconeumol* 2007 Mar;43(3):176-9.
- (72) Kadowaki MH, Levett JM. Sympathectomy in the treatment of angina and arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1986 May;41(5):572-8.
- (73) Papa MZ, Bass A, Schneiderman J, Drori Y, Tucker E, Adar R. Cardiovascular changes after bilateral upper dorsal sympathectomy. Short- and long-term effects. *Ann Surg* 1986 Dec;204(6):715-8.
- (74) Noppen M, Herregodts P, Dendale P, D'Haens J, Vincken W. Cardiopulmonary exercise testing following bilateral thoracoscopic

- sympathicolysis in patients with essential hyperhidrosis. *Thorax* 1995 Oct;50(10):1097-100.
- (75) Shepherd JT. Circulatory response to beta-adrenergic blockade at rest and during exercise. *Am J Cardiol* 1985 Apr 26;55(10):87D-94D.
- (76) Noppen M, Dendale P, Hagers Y, Herregodts P, Vincken W, D'Haens J. Changes in cardiocirculatory autonomic function after thoracoscopic upper dorsal sympathicolysis for essential hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst* 1996 Sep 12;60(3):115-20.
- (77) Kawamata YT, Kawamata T, Omote K, Homma E, Hanzawa T, Kaneko T, et al. Endoscopic thoracic sympathectomy suppresses baroreflex control of heart rate in patients with essential hyperhidrosis. *Anesth Analg* 2004 Jan;98(1):37-9, table.
- (78) Ponce Gonzalez MA, Serda GJ, Rodriguez SP, Perez-Penate G, Freixinet GJ, Cabrera NP. Long-term cardiopulmonary function after thoracic sympathectomy: comparison between the conventional and simplified techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010 Feb;139(2):405-10.
- (79) Jones NL. Clinical exercise testing. 4th edition. WB Saunders Company. Philadelphia: 1997.
- (80) Stretton CD, Mak JC, Belvisi MG, Yacoub MH, Barnes PJ. Cholinergic control of human airways in vitro following extrinsic denervation of the human respiratory tract by heart-lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1990 Nov;142(5):1030-3.

- (81) Noppen M, Vincken W. Thoracoscopic sympathicolysis for essential hyperhidrosis: effects on pulmonary function. *Eur Respir J* 1996 Aug;9(8):1660-4.
- (82) Molho M, Shemesh E, Gordon D, Adar R. Pulmonary functional abnormalities after upper dorsal sympathectomy. A comparison between the supraclavicular and transaxillary approaches. *Chest* 1980 May;77(5):651-5.
- (83) Tseng MY, Tseng JH. Thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: effects on pulmonary function. *J Clin Neurosci* 2001 Nov;8(6):539-41.
- (84) Szentivanyi A. The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1968;42(4):203-32.
- (85) Plaza V, Alvarez F, Casan P, Cobos N, Lopez A, Llauger M. Guía Española para el Manejo del Asma. *Arch Bronconeumol* 2003;39(S5):3-42.
- (86) Coulson FR, Fryer AD. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol Ther* 2003 Apr;98(1):59-69.
- (87) Costello RW, Schofield BH, Kephart GM, Gleich GJ, Jacoby DB, Fryer AD. Localization of eosinophils to airway nerves and effect on neuronal M2 muscarinic receptor function. *Am J Physiol* 1997 Jul;273(1 Pt 1):L93-103.

- (88) Kim YD, Lee SH, Lee SY, Seo JH, Kim JJ, Sa YJ, et al. The effect of thoracoscopic thoracic sympathectomy on pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness. *J Asthma* 2009 Apr;46(3):276-9.
- (89) Tedoriya T, Sakagami S, Ueyama T, Thompson L, Hetzer R. Influences of bilateral endoscopic transthoracic sympathectomy on cardiac autonomic nervous activity. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 Feb;15(2):194-8.
- (90) Chou SH, Kao EL, Lin CC, Chang YT, Huang MF. The importance of classification in sympathetic surgery and a proposed mechanism for compensatory hyperhidrosis: experience with 464 cases. *Surg Endosc* 2006 Nov;20(11):1749-53.