Rev Col Med Fis Rehab 2025;35(Supl.1):e514 - http://revistacmfr.org
http://doi.org/10.28957/rcmfr.514

Revisión

Utilidad diagnóstica de la biopsia de nervio y piel en neuropatías periféricas

Diagnostic usefulness of nerve and skin biopsy in peripheral neuropathies

Cristian Correa-Arrieta[1,2] **Edicson Ruiz-Ospina**[2,3] **Sandra Milena Castellar-Leones**[2,3] **Fernando Ortiz-Corredor**[2,3]

[1] Especialista en Neurología, Junta de Enfermedades Neuromusculares, Neurogenéticas y Neurometabólicas, Biotecnología y Genética S.A, Bogotá, Colombia.
[2] Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Centro Investigación en Fisiatría y Electrodiagnóstico, Bogotá, Colombia.
[3] Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción. Las neuropatías periféricas son alteraciones clínicamente heterogéneas y hasta en 35 % de los casos la etiología permanece indeterminada. La biopsia de nervio y piel puede aportar información diagnóstica clave en este contexto.
Métodos. Se realizó una revisión narrativa sistematizada de la literatura en PubMed, Scopus, Web of Science y Embase hasta mayo de 2025, que incluyó estudios originales, revisiones, consensos y guías internacionales.
Resultados. La biopsia de nervio permite identificar hallazgos estructurales específicos (vasculitis, depósitos amiloides, granulomas, infiltración neoplásica, desmielinización y degeneración axonal), indicativos de neuropatías inflamatorias, hereditarias y por depósito. La biopsia cutánea, mediante cuantificación de fibras intraepidérmicas (IENFD) con PGP9.5, es la técnica de elección en neuropatías de fibras pequeñas y disautonomías. Ambas requieren de centros especializados por sus limitaciones técnicas.
Conclusión: La biopsia de nervio y piel constituye una herramienta diagnóstica complementaria para el manejo etiológico y terapéutico de neuropatías periféricas complejas.
Palabras clave. Biopsia de nervio, biopsia de piel, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatología, enfermedades del sistema nervioso periférico.

Abstract

Introduction. Peripheral neuropathies are clinically heterogeneous alterations and in up to 35% of cases the etiology remains undetermined. Nerve and skin biopsy can provide key diagnostic information in this context.
Methods. A systematized narrative literature review was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and Embase until May 2025, including original studies, reviews, international consensus and guidelines.
Results. Nerve biopsy allows to identify specific structural findings (vasculitis, amyloid deposits, granulomas, neoplastic infiltration, demyelination and axonal degeneration), indicative of inflammatory, hereditary and deposition neuropathies. Skin biopsy, by quantification of intraepidermal nerve fibers (IENFD) with PGP9.5, is the technique of choice in small fiber neuropathies and dysautonomias. Both require specialized centers due to their technical limitations.
Conclusion: Nerve and skin biopsy is a complementary diagnostic tool for the etiological and therapeutic management of complex peripheral neuropathies.
Keywords. Nerve biopsy, skin biopsy, small fiber neuropathy, neuropathology, diseases of the peripheral nervous system.

Citación. Correa-Arrieta C, Ruiz-Ospina E, Castellar-Leones SM, Ortiz-Corredor F. Utilidad diagnóstica de la biopsia de nervio y piel en neuropatías periféricas. Rev Col Med Fis Rehab. 2025;35(Supl.1):e514. http://doi.org/10.28957/rcmfr.514.

Correspondencia. Cristian Correa-Arrieta. Correo electrónico: mdcristiancorrea@gmail.com
Recibido. 13.07.25. **Aceptado.** 24.11.25. **Publicado.** 23.12.25.
ISSN impreso. 0121-0041. **ISSN electrónico.** 2256-5655.

http://doi.org/10.28957/rcmfr.514

Introducción

Las neuropatías periféricas constituyen un motivo frecuente de consulta neurológica y engloban un espectro etiológico amplio. Sin embargo, incluso tras evaluaciones diagnósticas exhaustivas, entre el 10% y el 35% de los pacientes permanece sin una causa identificada[1,2]. Alcanzar un diagnóstico preciso es fundamental, dado que numerosas neuropatías son potencialmente tratables (incluidas las formas inmunomediadas[3,4], por depósito[5], neoplásicas[6] y carenciales) y su reconocimiento temprano puede prevenir la progresión y la discapacidad.

En casos progresivos, atípicos o con discordancia clínico-neurofisiológica, se consideran procedimientos invasivos como la biopsia de nervio periférico y la biopsia cutánea. Esta última permite cuantificar la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (IENFD, por sus siglas en inglés), útil para documentar pérdida de fibras pequeñas, y detectar vasculitis de pequeños vasos o depósitos específicos, con un perfil de seguridad favorable[7,8]. La biopsia de nervio, habitualmente del sural u otros troncos sensitivos superficiales, posibilita un análisis histológico directo[8,9], capaz de demostrar vasculitis necrotizante, depósitos amiloides (tinción Congo rojo), formaciones en "bulbos de cebolla" en neuropatías desmielinizantes crónicas, granulomas en neurosarcoidosis, bacilos en lepra o infiltración tumoral en neurolinfomatosis[1].

La biopsia cutánea, menos invasiva, además de cuantificar la IENFD con sensibilidades del 31%–78% y especificidades del 64%–98%[10–12], permite identificar alteraciones estructurales como edema axonal, asociadas a daño axonal temprano y progresión neuropática[13,14].

A pesar de los avances en neurofisiología, neuroimagen y biomarcadores serológicos, una proporción significativa de pacientes continúa sin un diagnóstico etiológico claro[15]. En este contexto, las biopsias de nervio y de piel representan herramientas complementarias, especialmente cuando los hallazgos histopatológicos aportan valor diagnóstico o pronóstico[13]. La incorporación de técnicas histológicas avanzadas, inmunohistoquímica y análisis digital exige una actualización crítica de su utilidad y limitaciones[16].

El objetivo de esta revisión narrativa es analizar de manera crítica la utilidad de la biopsia de nervio y de piel en neuropatías periféricas, abarcando sus fundamentos fisiopatológicos, aspectos técnicos, indicaciones clínicas, rendimiento diagnóstico, complicaciones, limitaciones y desarrollos recientes.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura con el objetivo de examinar la evidencia disponible sobre la utilidad diagnóstica de la biopsia de nervio y de piel en las neuropatías periféricas (NP). La búsqueda se llevó a cabo en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, abarcando publicaciones entre enero de 2000 y mayo de 2025, sin restricción de idioma.

Se emplearon descriptores MeSH y DeCS pertinentes, que incluyeron *Peripheral Neuropathies, Nerve Biopsy, Skin Biopsy, Small Fiber Neuropathy, Vasculitic Neuropathy* y *Amyloid Neuropathy*. Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas y narrativas, guías de práctica clínica, consensos internacionales y estudios de cohortes publicados en revistas indexadas. Se excluyeron estudios en animales, reportes de casos individuales, literatura gris y manuscritos no sometidos a revisión por pares.

La selección, evaluación crítica y extracción de datos fueron realizadas de manera independiente por ambos autores, resolviendo discrepancias por consenso. Los estudios incluidos se organizaron en dominios temáticos: bases fisiopatológicas, técnicas y procesamiento histológico, indicaciones clínicas, rendimiento diagnóstico, limitaciones y avances tecnológicos recientes.

Se adoptó un enfoque cualitativo descriptivo-analítico para sintetizar los hallazgos e identificar patrones, discrepancias y vacíos de conocimiento relevantes para la práctica clínica. No se efectuó metaanálisis debido a la heterogeneidad de los diseños metodológicos y de los criterios de reporte.

Las referencias fueron gestionadas mediante Mendeley© v1.23, en tanto que la información extraída se sistematizó mediante tablas y matrices analíticas elaboradas en Microsoft Excel© 2021, a

Rev Col Med Fis Rehab 2025;35(Supl.1):e514 - http://revistacmfr.org
http://doi.org/10.28957/rcmfr.514

fin de garantizar coherencia y trazabilidad a lo largo del proceso de revisión.

Resultados y discusión

Aspectos epidemiológicos

Desde la perspectiva epidemiológica, las NP constituyen un grupo clínico heterogéneo que compromete fibras sensoriales, motoras y autonómicas. Se clasifican de forma general en neuropatías de fibras grandes (NFG) y neuropatías de fibras pequeñas (NFP). Estas últimas afectan fibras Aδ y C, responsables de la transmisión del dolor, temperatura y funciones autonómicas. Su incidencia y prevalencia varían ampliamente según la población estudiada y las herramientas diagnósticas empleadas[17].

Un estudio en los Países Bajos notificó una incidencia de 11.73 casos por 100 000 habitantes (IC95%: 7.12–18.22) y una prevalencia de 52.95 por 100 000 habitantes (IC95%: 42.47–65.23)[18], Dichas cifras sugieren un subdiagnóstico considerable, atribuible tanto a la inespecificidad clínica como a la limitada disponibilidad de pruebas especializadas. En poblaciones particulares, como personas con enfermedad de Parkinson, la prevalencia es significativamente mayor[19-21]. Una revisión sistemática informó que hasta el 56.9% de estos pacientes presenta NFP documentada mediante cuantificación de la IENFD en biopsias cutáneas[22]. Estos datos coinciden con revisiones etiológicas recientes que evidencian una elevada proporción de casos no diagnosticados y múltiples etiologías metabólicas, inmunomediadas, tóxicas e infecciosas asociadas al compromiso de fibras pequeñas[23-25].

Por otro lado, las NFG afectan fibras mielinizadas encargadas de la propiocepción, la sensibilidad vibratoria y la fuerza muscular[26]. Su prevalencia depende de la etiología subyacente y de las características de la población evaluada. En adolescentes con diabetes tipo 1, se ha descrito NFG clínicamente manifiesta en el 14% de los casos y neuropatía subclínica en el 26%, lo que refleja su variabilidad fenotípica[26]. En enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, hasta el 23.5% de los pacientes presenta neuropatía periférica; aunque la forma axonal sensitivo-motora constituye un subgrupo relevante, la NFP continúa siendo la manifestación predominante[27].

Bases fisiopatológicas de la biopsia de piel y de nervio

La indicación de biopsia en NP se sustenta en que diversos procesos patológicos generan alteraciones estructurales características en los tejidos del sistema nervioso periférico. La identificación histopatológica de estos cambios permite confirmar o refinar la etiología cuando la clínica y los estudios complementarios resultan inconclusos. En la biopsia de nervio periférico, habitualmente obtenida del nervio sural u otro tronco sensitivo superficial, se evalúan fibras mielinizadas grandes y pequeñas, fibras amielínicas, vasos endoneurales, células de Schwann, matriz endoneural, perineuro y epineuro[28-29].

Entre las alteraciones fisiopatológicas más relevantes se encuentran:

- Desmielinización segmentaria y remielinización, caracterizadas por pérdida focal de mielina, irregularidad en las vainas y formación de vainas delgadas de reparación[29].
- Degeneración axonal (degeneración Walleriana), con colapso axonal, digestión mielínica y presencia de esferas mielínicas y macrófagos cargados de lípidos[29].
- Formación de bulbos de cebolla *(onion bulbs)*, reflejo de ciclos repetidos de desmielinización–remielinización, propio de neuropatías desmielinizantes crónicas.
- Infiltrados inflamatorios perivasculares o intersticiales, compuestos por linfocitos T y macrófagos, típicos de neuropatías inflamatorias o vasculitis[30].
- Depósitos anormales, como amiloide en amiloidosis por transtiretina variante (ATTRv) o por cadenas ligeras (AL), así como inclusiones patognomónicas como cuerpos zebra en enfermedades lisosomales[31].
- Lesiones vasculares, que incluye oclusión o vacuolización de vasos endoneurales en el contexto de vasculitis[30].
- Neuromas o proliferación fibrosa, habitualmente secundarios a trauma o procedimientos previos.

Cada uno de estos hallazgos se correlaciona con mecanismos fisiopatológicos específicos. La desmielinización segmentaria indica daño

http://doi.org/10.28957/rcmfr.514

primario de la mielina o de la célula de Schwann, característico de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés) o de la neuropatía asociada a anticuerpos contra la glucoproteína asociada a mielina (MAG, por sus siglas en inglés). La degeneración axonal señala compromiso axonal directo, habitual en neuropatías tóxicas o metabólicas. La vasculitis necrotizante evidencia isquemia inflamatoria de los vasa nervorum, mientras que los depósitos amiloides representan acúmulo de proteínas mal plegadas que distorsionan la arquitectura nerviosa[29-32].

En contraste, la biopsia de piel permite evaluar fibras de pequeño calibre, entre ellas fibras C amielínicas y fibras Aδ finamente mielinizadas, responsables de la nocicepción, la termocepción y funciones autonómicas[33]. Estas fibras pueden afectarse de manera temprana en múltiples NP, especialmente en patrones longitud-dependientes, observables mediante una reducción de la IENFD en regiones distales como la cara lateral de la pierna[7,34,35].

La afectación de fibras pequeñas puede cuantificarse mediante inmunohistoquímica con anticuerpos contra *Protein Gene Product* 9.5 (PGP 9.5, por sus siglas en inglés), un marcador panaxonal validado[33]. Valores inferiores al percentil 5 ajustado por edad y sexo apoyan el diagnóstico de neuropatía de fibras pequeñas cuando existe correlación clínica[33,36-38]. Además del descenso de la IENFD, el análisis morfológico permite identificar hinchazones axonales *(focal swellings)* y ramificaciones aberrantes, ambas descritas en revisiones neuropatológicas contemporáneas como marcadores de daño axonal activo o regeneración insuficiente.

La biopsia cutánea también posibilita la detección de depósitos y patrones patológicos específicos, como depósitos amiloides en neuropatías relacionadas con ATTRv (39,40), acúmulos de globotriaosilceramida (Gb3) en la enfermedad de Fabry[41], o granulomas tuberculoides en la lepra multibacilar[34]. Su accesibilidad y bajo riesgo la convierten en una herramienta valiosa para evaluar fibras sensitivo-autonómicas y procesos microvasculares, complementando los estudios neurofisiológicos y la biopsia de nervio[7]. No obstante, no permite una adecuada valoración de fibras mielinizadas grandes, ámbito en el que la biopsia de nervio y la electrofisiología mantienen un rol central[12].

Mientras la biopsia de nervio permite caracterizar mecanismos de desmielinización y degeneración axonal, la biopsia cutánea ofrece una ventana directa al daño en fibras pequeñas sensitivo-autonómicas, reafirmando la complementariedad fisiopatológica entre ambas técnicas.

Técnicas, sitios anatómicos y procesamiento histológico

Biopsia de nervio periférico. El nervio sural constituye el sitio de elección para la biopsia por tratarse de un tronco sensitivo puro localizado en la región posterolateral del tobillo. Su resección genera un déficit sensitivo limitado en el borde lateral del pie sin afectar la función motora. El procedimiento se realiza bajo anestesia local, con o sin sedación ligera, en condiciones estériles. Tras identificar su trayecto entre el maléolo lateral y el tendón de Aquiles, se practica una incisión longitudinal de 2–3 cm. Una vez expuesto el paquete vasculonervioso, se reseca un segmento de 4–5 cm en adultos, procurando obtener el nervio íntegro, sin compresión y conservando el epineuro y los vasa nervorum. En neuropatías vasculíticas, las resecciones parciales reducen la capacidad de evaluar adecuadamente la microvasculatura endoneural[35-37].

El nervio obtenido se divide para su procesamiento. Una porción se fija en formol al 10% para inclusión en parafina, cortes seriados e inmunohistoquímica. Otra se fija en glutaraldehído al 2–4% para microscopía electrónica y cortes semifinos en resina epóxica. Un tercer fragmento puede conservarse en solución salina fría para la técnica de teased fibers (disección de fibras individuales), que permite evaluar alrededor de 50 fibras mielinizadas y detectar alteraciones tempranas de desmielinización o remielinización, especialmente útiles en fases iniciales de la CIDP[38-40]. No obstante, esta técnica requiere personal altamente especializado y no se encuentra disponible de manera rutinaria.

El análisis histológico incluye la tinción hematoxilina-eosina para revelar la arquitectura general, así como los infiltrados inflamatorios; tricrómico de Masson para fibrosis y bulbos de

Rev Col Med Fis Rehab 2025;35(Supl.1):e514 - http://revistacmfr.org
http://doi.org/10.28957/rcmfr.514

cebolla; Luxol fast blue y Sudán negro para la mielina; tinciones argénticas (Bielschowsky, Holmes) para axones; y rojo Congo para detectar depósitos amiloides mediante birrefringencia verde[36-43]. La inmunohistoquímica incorpora marcadores linfocitarios (CD3, CD20), plasmocitarios (CD138), inmunoglobulina G4 (IgG4)[44], cadenas ligeras kappa y lambda (amiloidosis AL), así como proteína P0 y neurofilamentos según la sospecha clínica[45]. La microscopía electrónica identifica tubos de mielina vacíos, cuerpos zebra y cuerpos curvilíneos, y contribuye a los criterios de desmielinización de la Asociación Americana de Neuropatología (>5 fibras desmielinizadas en cortes ultrafinos o >12% en *teased fibers*)[29]. Su interpretación exige experiencia neuropatológica y correlación clínico-electrofisiológica.

Aunque el nervio sural es el sitio estándar, otros troncos pueden seleccionarse según el fenotipo clínico. En neuropatías motoras focales o puras, pueden considerarse el nervio cutáneo femoral lateral[46], el radial superficial o incluso ramas motoras, como el ramo obturador, útil para diferenciar neuropatías inflamatorias de esclerosis lateral amiotrófica (ELA)[47,48]. En una serie comparativa, la biopsia del ramo obturador alcanzó una sensibilidad del 95% para identificar neuropatía inflamatoria al demostrar conglomerados de regeneración, ausentes en ELA[49]. Dado su mayor riesgo funcional, las biopsias motoras se reservan para casos estrictamente seleccionados.

En neuropatías multifocales, como la vasculitis, se recomienda tomar biopsia de un nervio clínicamente afectado. En mononeuropatías como la neuropatía cubital dolorosa, la biopsia del nervio cubital a nivel del codo puede aumentar el rendimiento diagnóstico, aunque con mayor riesgo motor. Por ello, en muchos centros se prefiere la biopsia combinada de nervio sural y músculo gastrocnemio[29].

Biopsia de piel. La biopsia cutánea se realiza mediante un punch de 3 mm bajo anestesia local con lidocaína intradérmica. En neuropatías de patrón longitud-dependiente, el sitio estándar es la cara lateral distal de la pierna, aproximadamente 10 cm por encima del maléolo lateral[11]. Como complemento, puede obtenerse una muestra proximal en el muslo, alrededor de 20 cm por debajo de la cresta ilíaca anterosuperior[2]. En neuropatías focales o no longitud-dependientes, la toma debe dirigirse a las zonas sintomáticas, como el antebrazo en patrones tipo "guante"[12]. El procedimiento sigue guías internacionales estandarizadas y puede ser realizado por personal entrenado en entornos neurológicos o por enfermería especializada, con mínima morbilidad y elevada reproducibilidad diagnóstica[21,50].

La muestra debe incluir epidermis, dermis e hipodermis. Para asegurar la preservación antigénica y la calidad histológica, el tejido debe manipularse cuidadosamente, evitando fijadores que interfieran con la inmunotinción. Este manejo adecuado preserva la arquitectura tisular y la inmunorreactividad, elementos esenciales para una cuantificación precisa. La incorporación de microscopía óptica, inmunofluorescencia y análisis digital asistido por inteligencia artificial ha incrementado la reproducibilidad diagnóstica y reducido la variabilidad interobservador[51].

Posteriormente, se obtienen cortes de 50 µm en criostato mediante técnica de cortes flotantes y se realiza inmunotinción con PGP 9.5, marcador panaxonal ampliamente validado para cuantificar la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas[33,52]. Las fibras que atraviesan la membrana basal se cuantifican siguiendo criterios estandarizados y se expresan como fibras/mm[8]. Valores <5 fibras/mm en la pierna distal son indicativos de neuropatía de fibras pequeñas, mientras que en muslo se consideran normales valores >8 fibras/mm[54-56].

Además del conteo, se evalúan características morfológicas como fragmentación axonal y edema (*swellings*), ambas asociadas con daño axonal activo[11,56]. La evaluación de la inervación autonómica se realiza mediante doble inmunotinción (PGP 9.5 y marcadores glandulares), con cuantificación de fibras sudomotoras[11,12]. Este análisis puede complementarse con inmunofluorescencia para núcleos (DAPI) y para membrana basal epidérmica mediante anticuerpos anticolágeno IV[11].

La interpretación debe ser realizada por neuropatólogos o neurofisiólogos con experiencia en patología de fibras pequeñas. Aunque se trata de una técnica altamente reproducible, la densidad de fibras varía según edad y sexo, siendo habitualmente menor en varones[11,12]. La estandarización promovida por las guías conjuntas de la *European Federation*

http://doi.org/10.28957/rcmfr.514

of Neurological Societies y la *Peripheral Nerve Society*, (EFNS/PNS, por sus siglas en inglés) ha mejorado la concordancia interobservador e interlaboratorio[11,12]. El informe histopatológico debe incluir la IENFD, comparada con valores normativos ajustados, así como una descripción detallada de las alteraciones morfológicas observadas. Debido a su mínima invasividad, la biopsia cutánea puede repetirse para monitorizar la progresión de la neuropatía o la regeneración axonal, una ventaja significativa frente a la biopsia de nervio[8].

Biopsia combinada nervio-músculo o nervio-piel. La realización simultánea de biopsia de nervio y de tejido adyacente puede aumentar el rendimiento diagnóstico en escenarios seleccionados. En la sospecha de vasculitis periférica, se recomienda la biopsia conjunta del nervio peroneo superficial y del músculo peroneo breve homolateral, dado que la demostración de vasculitis en cualquiera de los dos tejidos confirma el diagnóstico y puede incrementar la sensibilidad diagnóstica hasta en un 27%, permitiendo detectar tanto vasculitis necrotizante como microvasculitis[57,58].

De manera complementaria, la biopsia combinada de nervio y piel es útil en neuropatías axonales multifocales de etiología incierta. La obtención de una muestra cutánea de espesor total durante el mismo procedimiento permite identificar vasculitis de pequeños vasos o depósitos patológicos en situaciones en las que el nervio únicamente muestra cambios crónicos, proporcionando información adicional relevante para establecer la etiología[59]. La indicación debe individualizarse según el fenotipo clínico y la experiencia del centro en técnicas combinadas.

Ambas modalidades requieren manipulación meticulosa y deben realizarse en centros con capacidad para procesar muestras nerviosas, musculares y cutáneas mediante histología avanzada. En contextos con recursos limitados, como en varios países de Latinoamérica, la disponibilidad de laboratorios especializados es restringida, lo que refuerza la necesidad de una adecuada selección de casos en los que los hallazgos histopatológicos puedan modificar de manera significativa la conducta diagnóstica y terapéutica[57-59].

Indicaciones clínicas de la biopsia de piel vs. biopsia de nervio. La elección entre biopsia de nervio o biopsia cutánea depende del tipo de fibra afectada, la distribución del compromiso y la sospecha etiológica (Tabla 1)[8,48]. A continuación, se resumen las principales indicaciones de cada técnica:

Tabla 1. Indicaciones comparadas de biopsia de piel vs. biopsia de nervio.

Situación clínica	Biopsia de piel (fibras pequeñas)	Biopsia de nervio periférico (tronco nervioso)
Neuropatía de fibras pequeñas idiopática / disautonomía	Indicada: confirma disminución de la IENFD y apoya el diagnóstico.	Generalmente no útil; el tronco nervioso suele ser normal.
Neuropatía desmielinizante crónica (CIDP clásica)	No indicada.	Considerada en formas atípicas o cuando el diagnóstico electrofisiológico es incierto.
Vasculitis neurítica / mononeuropatía múltiple dolorosa	Opcional: puede demostrar vasculitis de pequeños vasos cutáneos.	Indicada: método estándar para confirmar vasculitis necrotizante.
Amiloidosis ATTRv	Alta sensibilidad para depósitos amiloides en nervios cutáneos.	Indicada si biopsias alternativas (grasa, mucosa) son negativas o no concluyentes.
Amiloidosis AL	Sensibilidad limitada (~20–30%).	Útil cuando la neuropatía constituye la manifestación principal.
Neuropatías hereditarias (CMT, HNPP)	No indicada de rutina; puede mostrar pérdida tardía de fibras pequeñas.	Considerada si el estudio genético es negativo, no concluyente o existe discordancia clínico-electrofisiológica.
Neuropatía motora multifocal vs ELA	No indicada.	Posible en centros especializados mediante biopsia de ramos motores.

Rev Col Med Fis Rehab 2025;35(Supl.1):e514 - http://revistacmfr.org
http://doi.org/10.28957/rcmfr.514

Situación clínica	Biopsia de piel (fibras pequeñas)	Biopsia de nervio periférico (tronco nervioso)
Enfermedades sistémicas (VIH, Sjögren, lupus)	Útil para documentar compromiso sensitivo-autonómico de fibras pequeñas.	Considerada solo ante sospecha de vasculitis asociada.
Fibromialgia / dolor difuso	Útil en investigación y en subgrupos con sospecha de neuropatía de fibras pequeñas.	No indicada.
Diabetes / neuropatía tóxica / quimioterapia	Útil para cuantificar pérdida de fibras pequeñas; valiosa en investigación.	Rara vez indicada.
Lepra (formas cutáneas o neuríticas)	Útil en lesiones cutáneas; limitada en lepra neurítica pura.	Indicada en lepra neurítica pura (Ziehl–Neelsen, PCR).
Neurolinfomatosis / infiltración neoplásica	No aplicable.	Indicada para confirmar infiltración tumoral del nervio periférico.
Neurosarcoidosis periférica	Útil solo si existen lesiones cutáneas accesibles.	Indicada para demostrar granulomas no caseificantes.
Enfermedad relacionada con IgG4	No aplicable.	Indicada para documentar fibrosis con patrón storiforme e infiltrado IgG4+.

IENFD: densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas; CIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; ATTRv: amiloidosis por transtiretina variante; AL: amiloidosis por cadenas ligeras; CMT: enfermedad de Charcot–Marie–Tooth; HNPP: neuropatía hereditaria con predisposición a parálisis por presión; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; IgG4: inmunoglobulina G4

Fuente: elaboración propia.

Indicaciones principales de biopsia de nervio.

- Neuropatía axonal progresiva de causa incierta, especialmente de inicio rápido o patrón asimétrico[57,59].
- Sospecha de vasculitis sistémica o no sistémica del nervio periférico, incluida la mononeuropatía múltiple dolorosa[60-63].
- Sospecha de amiloidosis (ATTRv o AL) con neuropatía periférica.
- Lepra neurítica pura[34].
- Afectación neural focal en enfermedades sistémicas (neurosarcoidosis, enfermedad relacionada con IgG4)[3].
- Diferenciación entre neuropatías inmunomediadas y hereditarias cuando la evaluación no invasiva es insuficiente[57,58].
- Distinción entre neuropatía motora multifocal y ELA[59].
- Neuropatías metabólicas o por depósito con estudios iniciales no concluyentes[11,64].
- Sospecha de infiltración neoplásica (neurolinfomatosis)[3].

Indicaciones principales de biopsia cutánea.

- Sospecha de neuropatía de fibras pequeñas, idiopática o asociada a disautonomía[8,48].
- Síndromes dolorosos difusos con posible compromiso de fibras pequeñas, como la fibromialgia[11,12].
- Neuropatía de fibras pequeñas asociada a diabetes o intolerancia a la glucosa[8,48].
- Neuropatía autonómica pura o disautonomía periférica[11,12]
- Amiloidosis con neuropatía precoz, en especial en variantes con afectación autonómica inicial[64].
- Monitorización evolutiva de la neuropatía y evaluación de regeneración axonal[12].
- Neuropatías focales de fibras pequeñas postinfecciosas o autoinmunes[12].

La biopsia de nervio se reserva para situaciones en las que la histología aporta información decisiva, como vasculitis, amiloidosis, infecciones, infiltración neoplásica o diagnósticos diferenciales complejos[30,48–49].

http://doi.org/10.28957/rcmfr.514

Por su parte, la biopsia cutánea es el método de elección para confirmar y cuantificar neuropatías sensitivo-autonómicas de fibras pequeñas mediante un procedimiento mínimamente invasivo[8,48].

En determinados escenarios ambas técnicas se complementan. En amiloidosis ATTRv con disautonomía precoz, la biopsia cutánea detecta afectación temprana de fibras pequeñas y depósitos amiloides en nervios dérmicos, mientras que la biopsia del nervio sural permite confirmar neuropatía axonal con depósitos endoneurales[64]. En la vasculitis del nervio periférico, la biopsia nerviosa es diagnóstica en aproximadamente el 50% de los casos; sin embargo, la adición de biopsia cutánea o muscular incrementa la sensibilidad al documentar vasculitis de pequeños vasos[48-49].

La decisión final debe individualizarse según el contexto clínico y el rendimiento esperado, priorizando el tejido con mayor probabilidad diagnóstica una vez agotadas las pruebas no invasivas[8,51-52]. Así, ante neuropatía difusa de fibras pequeñas se prefiere la biopsia cutánea, mientras que en cuadros inflamatorios, infiltrativos, por depósito o hereditarios del tronco nervioso suele ser más adecuada la biopsia de nervio.

Complicaciones y limitaciones

Complicaciones de la biopsia de nervio periférico

La biopsia de nervio periférico es un procedimiento invasivo que exige la resección de un segmento de un tronco sensitivo, lo que produce un déficit sensitivo permanente en el territorio correspondiente. En el nervio sural, esto se manifiesta como hipoestesia crónica en la cara lateral del pie y del quinto dedo, generalmente bien tolerada pero irreversible, aspecto que debe ser claramente informado al paciente[54,55]. Las complicaciones pueden clasificarse por su frecuencia, así:

- Complicaciones frecuentes
  - Hipoestesia residual en el territorio del nervio biopsiado[54,55].
  - Dolor local transitorio o persistente en el sitio de incisión[55].
  - Cicatriz lineal de 2–3 cm, con posible formación de queloides o adherencias[55].
- Complicaciones menos frecuentes pero relevantes
  - Neuromas dolorosos en el extremo proximal (10–15%), asociados a dolor neuropático o disestesias; el riesgo aumenta en pacientes con dolor previo o tras resecciones más proximales [55,66,67]).
  - Infección local (<3–5%), habitualmente leve[55,56].
  - Hematomas, especialmente en pacientes anticoagulados[61,66].
  - Lesión de estructuras adyacentes, más probable en sitios distintos al sural[61,66].
  - Déficits sensitivos o motores adicionales cuando se biopsian nervios no puramente sensitivos[54,62].

La biopsia combinada nervio–músculo incrementa modestamente la morbilidad al requerir dos sitios de toma, pero conserva un perfil riesgo–beneficio favorable cuando el rendimiento diagnóstico esperado es elevado (Tabla 2)[57.58.]

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de la biopsia en diferentes tipos de neuropatía.

Tipo de neuropatía	Tipo de biopsia	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Vasculitis periférica	Nervio ± músculo	50–70	95–100
Amiloidosis ATTRv	Nervio sural	~80	~100
Amiloidosis ATTRv	Piel distal	~70	~100
Amiloidosis AL	Nervio sural	50–80	~100
CIDP (con microscopía electrónica y teased fibers)	Nervio	50–80	Variable
Neuropatía asociada a anti-MAG	Nervio (microscopía electrónica)	60–96	~100
Lepra neurítica	Nervio	33–76	~100 (si bacilos +)
Sarcoidosis periférica	Nervio	~90	~95

Rev Col Med Fis Rehab 2025;35(Supl.1):e514 - http://revistacmfr.org
http://doi.org/10.28957/rcmfr.514

Tipo de neuropatía	Tipo de biopsia	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Neurolinfomatosis	Nervio	~88	~100
NFP	Piel (IENFD)	75–90	80–90
NFP idiopática (biopsia + pruebas combinadas)	Piel	~90	87

ATTRv: amiloidosis por transtiretina variante; AL: amiloidosis por cadenas ligeras; CIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; MAG: glucoproteína asociada a mielina; IENFD: densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas; NFP: neuropatía de fibras pequeñas.

Fuente: elaboración propia.

Complicaciones de la biopsia de piel

La biopsia cutánea mediante *punch* de 3 mm tiene una morbilidad muy baja y no ocasiona déficits neurológicos funcionales. Las complicaciones son poco frecuentes y generalmente leves, como sangrado mínimo, dehiscencia superficial o eritema transitorio. Según el Southampton Wound Grading System (SWGS), no se han descrito infecciones significativas[68]. Cuando aparece infección superficial, esta responde a cuidados locales. También pueden presentarse cicatrices puntiformes o prurito transitorio. Incluso en pacientes diabéticos o inmunosuprimidos mantiene un perfil de seguridad favorable, en contraste con la mayor morbilidad inherente a la biopsia de nervio[61].

Limitaciones de la biopsia de nervio

La biopsia de nervio presenta limitaciones que deben considerarse antes de su indicación:

- Muestra limitada: examina solo un pequeño segmento del nervio. En enfermedades con distribución parcheada (vasculitis, sarcoidosis, linfoma), existe riesgo de falsos negativos si la lesión no está presente en el área muestreada, incluso con cortes seriados[48,51].
- Evaluación incompleta de segmentos proximales: al obtenerse típicamente de nervios distales (p. ej., sural), puede no detectar lesiones proximales en raíces, plexos o troncos nerviosos, especialmente en fases iniciales[37,54].
- Complejidad interpretativa: el análisis requiere neuropatólogos con experiencia. Hallazgos inespecíficos como degeneración axonal exigen correlación clínico-electrofisiológica; además, la falta de técnicas avanzadas (como *teased fibers* o microscopía electrónica) reduce su sensibilidad para neuropatías sutiles[40,53].
- Procesamiento prolongado: la inclusión en resina, los cortes semifinos, la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica pueden demorar el diagnóstico definitivo varias semanas[37,45].
- Destrucción tisular: la resección de un segmento funcional impide repetir la biopsia en el mismo sitio y deja un déficit sensitivo permanente[54,55].
- Ausencia de beneficio terapéutico directo: su valor radica exclusivamente en el aporte diagnóstico; por tanto, debe indicarse solo cuando el resultado pueda modificar la conducta clínica[37,45].

Limitaciones de la biopsia de piel

Aunque menos invasiva, la biopsia cutánea también presenta limitaciones:

- Restricción a fibras pequeñas: evalúa únicamente fibras C amielínicas y Aδ finamente mielinizadas; una biopsia normal no excluye neuropatías de fibras grandes[8,48].
- Variabilidad fisiológica: los valores de IENFD dependen de edad, sexo y localización anatómica, y persisten diferencias interlaboratorio pese a las guías EFNS/PNS[33,50,69].
- Selección del sitio de toma: en neuropatías no longitud-dependientes, biopsiar zonas asintomáticas puede generar falsos negativos por ausencia de afectación local o falta de valores normativos[11,12].
- Limitada capacidad etiológica: aunque detecta pérdida de fibras pequeñas y alteraciones morfológicas, rara vez identifica la causa subyacente. Solo en situaciones específicas (rojo Congo, marcadores lisosomales) puede orientar la etiología; requiere integración con estudios complementarios[11,12,70].
- Dependencia de técnicas especializadas: exige laboratorios con protocolos estandarizados de criotome, inmunotinción y análisis digital, además de personal entrenado en inmunohistoquímica con

http://doi.org/10.28957/rcmfr.514

anticuerpos panaxónicos (PGP 9.5). Pese a ello, sigue siendo la técnica histológica más validada para documentar pérdida de fibras pequeñas[12,72].

En Colombia, la biopsia de nervio y de piel enfrenta obstáculos adicionales. La limitada difusión de su utilidad diagnóstica entre profesionales, la escasez de centros de referencia con capacidad para procesar e interpretar adecuadamente las muestras y la ausencia de protocolos de derivación estandarizados restringen su acceso fuera de las principales ciudades. Asimismo, la reducida producción científica nacional contribuye a su subutilización, incluso en contextos donde sus resultados podrían modificar de manera significativa la conducta terapéutica.

Conclusiones

La biopsia de nervio y la biopsia de piel son herramientas diagnósticas especializadas y complementarias en la evaluación de neuropatías periféricas. La elección del procedimiento debe basarse en el tipo de fibras afectadas, la sospecha etiológica y el contexto clínico individual. La biopsia de nervio continúa siendo el método de referencia para confirmar vasculitis del nervio periférico, amiloidosis, infiltración neoplásica y formas hereditarias atípicas. Por su parte, la biopsia cutánea se ha consolidado como una técnica segura, mínimamente invasiva y altamente reproducible para el estudio de fibras pequeñas sensitivo-autonómicas, con aplicación tanto diagnóstica como para la monitorización longitudinal.

Los avances en inmunohistoquímica, análisis digital de imágenes, microscopía electrónica y estrategias combinadas han incrementado la sensibilidad diagnóstica de ambas técnicas. No obstante, sus limitaciones técnicas y logísticas exigen su realización en centros con experiencia neuropatológica consolidada. La integración sistemática de los hallazgos clínicos, neurofisiológicos, serológicos e histopatológicos permite una caracterización etiológica más precisa y facilita la implementación oportuna de intervenciones terapéuticas en pacientes con neuropatías periféricas complejas.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron activamente en todas las etapas de desarrollo del manuscrito. Cristian Correa-Arrieta y Sandra Milena Castellar-Leones contribuyeron en la búsqueda y revisión de la literatura, el análisis y síntesis de la información clínica, la redacción del borrador inicial y la elaboración de las tablas y figuras. Fernando Ortiz-Corredor y Edicson Ruiz-Ospina participaron en la conceptualización del estudio, supervisión metodológica, validación del contenido científico, revisión crítica del manuscrito y edición final del texto. Ambos autores aprobaron la versión definitiva del manuscrito y son responsables de su contenido.

Consideraciones éticas

Al ser una revisión de la literatura enfocada en publicaciones indexadas y reconocidas en el ámbito clínico, se trató de mantener la honestidad, integridad y respeto hacia los autores originales. No hubo interacción con pacientes/personal de salud, por lo cual no se consideraron riesgos éticos adicionales.

Conflicto de intereses

El Dr Cristian Arrieta ha recibido compensación personal por actividades de consultoría, *advisory board* y conferencista para PTC Therapeutics.

El Doctor Edicson Ruiz Ospina ha recibido compensación personal por actividades de consultoría, *advisory board* y conferencista para PTC Therapeutics, Takeda y Sanofi Genzyme.

La Doctora Sandra Castellar ha recibido compensación personal por actividades de consultoría, *advisory board* y conferencista para PTC Therapeutics, Takeda y Sanofi Genzyme.

El Dr Fernando Ortiz ha recibido compensación personal por actividades de consultoría, *advisory board* y conferencista para PTC Therapeutics.

Rev Col Med Fis Rehab 2025;35(Supl.1):e514 - http://revistacmfr.org
http://doi.org/10.28957/rcmfr.514

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Cryptogenic sensory polyneuropathy. Neurol Clin. 2013;31(2):463-476. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.01.008.

2. Hanewinckel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. Eur J Epidemiol. 2016;31(1):5-20. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10654-015-0094-6.

3. Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS, Guillevin L, Hadden RD, Heuss D, Léger JM, Notermans NC, Pollard JD, Said G, Sobue G, Vrancken AF, Kissel JT; Peripheral Nerve Society. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. J Peripher Nerv Syst. 2010;15(3):176-84. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00281.x.

4. Stern BJ, Royal WR 3rd, Gelfand JM, Clifford DB, Tavee J, Pawate S, Berger JR, Aksamit AJ, Krumholz A, Pardo CA, Moller DR, Judson MA, Drent M, Baughman RP. Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. JAMA Neurol. 2018;175(12):1546-1553. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2295.

5. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg BP, Coelho T; European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2016;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-26. Disponible en: https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000289.

6. Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, van den Bent MJ, Bokstein F, Schiff D, Kuittinen O, Chamberlain MC, Roth P, Nemets A, Shalom E, Ben-Yehuda D, Siegal T; International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. Blood. 2010;115(24):5005-11. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-258210.

7. Bailleux S, Collins P, Nikkels AF. The Relevance of Skin Biopsies in General Internal Medicine: Facts and Myths. Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12(5):1103-1119. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s13555-022-00717-x.

8. Nervil GG, Vestergaard T, Klausen S, Tolsgaard MG, Ternov NK, Hölmich LR. Impact of skin biopsy practices: A comprehensive nationwide study on skin cancer and melanoma biopsies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39(7):1267-1277. Disponible en: https://doi.org/10.1111/jdv.20371.

9. Herrmann DN, Ferguson ML, Pannoni V, Barbano RL, Stanton M, Logigian EL. Plantar nerve AP and skin biopsy in sensory neuropathies with normal routine conduction studies. Neurology. 2004;63(5):879-85. Disponible en: https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000137036.26601.84.

10. Raicher I, Ravagnani LHC, Correa SG, Dobo C, Mangueira CLP, Macarenco RSES. Investigation of nerve fibers in the skin by biopsy: technical aspects, indications, and contribution to diagnosis of small-fiber neuropathy. Einstein (Sao Paulo). 2022,8;20:eMD8044. Disponible en: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2022MD8044.

11. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. Brain. 2008;131(Pt 7):1912-25. Disponible en: https://doi.org/10.1093/brain/awn093.

12. Fabry V, Gerdelat A, Acket B, Cintas P, Rousseau V, Uro-Coste E, Evrard SM, Pavy-Le Traon A. Which Method for Diagnosing Small Fiber Neuropathy? Front Neurol. 2020;5;11:342. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00342.

13. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, *et al*. European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol. 2010;17(7):903-12, e44-9. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x.

14. Narasimhaiah D, Mahadevan A. Role of skin punch biopsy in diagnosis of small fiber neuropathy-A review for the neuropathologist. Indian J Pathol Microbiol. 2022;65(Supplement):S329-S336. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_92_22.

15. Said G. Diabetic neuropathy--a review. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3(6):331-40. Disponible en: https://doi.org/10.1038/ncpneuro0504.

16. Srinidhi CL, Ciga O, Martel AL. Deep neural network models for computational histopathology: A survey. Med Image Anal. 2021;67:101813. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.media.2020.101813.

17. Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. Joint Bone Spine. 2018; 85(5):553-559. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.11.002.

18. Peters MJ, Bakkers M, Merkies IS, Hoeijmakers JG, van Raak EP, Faber CG. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. Neurology. 2013;8;81(15):1356-60. Disponible en: https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a8236e.

19. Giannoccaro MP, Donadio V, Incensi A, Pizza F, Cason E, Di Stasi V, Martinelli P, Scaglione C, Capellari S, Treglia G, Liguori R. Skin biopsy and I-123 MIBG scintigraphy findings in idiopathic Parkinson's disease and parkinsonism: a comparative study. Mov Disord. 2015;30(7):986-9. Disponible en: https://doi.org/10.1002/mds.26189.

20. Wang N, Gibbons CH, Lafo J, Freeman R. α-Synuclein in cutaneous autonomic nerves. Neurology. 2013;81(18):1604-10. Disponible en: https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9f449.

21. Geerts M, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, Faber CG, Merkies ISJ. Small fiber neuropathy: A clinical and practical approach. J Nurse Pract. 2023;19(4):104547. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2023.104547.

22. Zis P, Grünewald RA, Chaudhuri RK, Hadjivassiliou M. Peripheral neuropathy in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. J Neurol Sci. 2017;15;378:204-209. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.05.023.

23. Furia A, Liguori R, Donadio V. Small-Fiber Neuropathy: An Etiology-Oriented Review. Brain Sci. 2025;15(2):158. Disponible en: https://doi.org/10.3390/brainsci15020158.

24. Görlach J, Amsel D, Kölbel H, Grzybowsky M, Rutsch F, Schlierbach H, Vanlander A, Pogatzki-Zahn E, Habig K, Garkisch S, Müller V, Fritz T, Ziegler A, Hahn A, Krämer HH, Van Coster R, Schänzer A. Diagnostic utility of small fiber analysis in skin biopsies from children with chronic pain. Muscle Nerve. 2020;61(2):173-181. Disponible en: https://doi.org/10.1002/mus.26766.

25. Gylfadottir SS, Itani M, Kristensen AG, Nyengaard JR, Sindrup SH, Jensen TS, Finnerup NB, Karlsson P. Assessing Corneal Confocal Microscopy and Other Small Fiber Measures in Diabetic Polyneuropathy. Neurology. 2023;18;100(16):e1680-e1690. Disponible en: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206902.

26. Rasmussen VF, Thrysøe M, Nyengaard JR, Tankisi H, Karlsson P, Hansen J, Krogh K, Brock C, Kamperis K, Madsen M, Singer W, Vestergaard ET, Kristensen K, Terkelsen AJ. Neuropathy in adolescents with type 1 diabetes: Confirmatory diagnostic tests, bedside tests, and risk factors. Diabetes Res Clin Pract. 2023;201:110736. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110736.

27. Konak HE, Gök K, Armağan B, Güven SC, Atalar E, Apaydın H, Maraş Y, Erten Ş. Neurological Involvement in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Retrospective Cross-Sectional Study. Ann Indian Acad Neurol. 2023;26(4):424-430. Disponible en: https://doi.org/10.4103/aian.aian_138_23.

28. Mellgren SI, Lindal S. Nerve biopsy--some comments on procedures and indications. Acta Neurol Scand Suppl. 2011;(191):64-70. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01546.x.

29. Nathani D, Spies J, Barnett MH, Pollard J, Wang MX, Sommer C, Kiernan MC. Nerve biopsy: Current indications and decision tools. Muscle Nerve. 2021;64(2):125-139. Disponible en: https://doi.org/10.1002/mus.27201.

30. Klimas R, Kordes A, Huckemann S, Gasz Z, Philipps J, Sgodzai M, Grüter T, Sevindik M, Schneider-Gold C, Gold R, Keyvani K, Yoon MS, Fisse AL, Pitarokoili K, Motte J. The multiple roles of nerve biopsy in the diagnosis and prognosis of suspected immune neuropathies. J Neurol. 2024;271(8):5109-5121. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00415-024-12456-4.

31. Luigetti M, Romozzi M, Bisogni G, *et al*. hATTR Pathology: Nerve Biopsy Results from Italian Referral Centers. Brain Sci. 2020;26;10(11):780. Disponible en: https://doi.org/10.3390/brainsci10110780.

32. Prada V, Massucco S, Venturi C, Geroldi A, Bellone E, Mandich P, Minuto M, Varaldo E, Mancardi G, Grandis M, Schenone A. Diagnostic Value of Sural Nerve Biopsy: Retrospective Analysis of Clinical Cases From 1981 to 2017. Front Neurol. 2019;10:1218. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01218.

33. Raasing LRM, Vogels OJM, Veltkamp M, van Swol CFP, Grutters JC. Current View of Diagnosing Small Fiber Neuropathy. J Neuromuscul Dis. 2021;8(2):185-207. Disponible en: https://doi.org/10.3233/JND-200490. .

34. Jardim MR, Antunes SL, Santos AR, Nascimento OJ, Nery JA, Sales AM, Illarramendi X, Duppre N, Chimelli L, Sampaio EP, Sarno EP. Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. J Neurol. 2003;250(7):806-9. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00415-003-1081-5.

35. King R, Ginsberg L. The nerve biopsy: indications, technical aspects, and contribution. Handb Clin Neurol. 2013;115:155-70. Disponible en: https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00009-6.

36. Weis J, Brandner S, Lammens M, Sommer C, Vallat JM. Processing of nerve biopsies: a practical guide for neuropathologists. Clin Neuropathol. 2012;31(1):7-23. Disponible en: https://doi.org/10.5414/np300468.

37. Vallat JM, Funalot B, Magy L. Nerve biopsy: requirements for diagnosis and clinical value. Acta Neuropathol. 2011;121(3):313-26. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00401-011-0804-4.

38. Weis J, Katona I, Nikolin S, Nobbio L, Prada V, Grandis M, Schenone A. Techniques for the standard histological and ultrastructural assessment of nerve biopsies. J Peripher Nerv Syst. 2021;26 Suppl 2:S3-S10. Disponible en: https://doi.org/10.1111/jns.12468.

39. Leonardi L, Galosi E, Vanoli F, Fasolino A, Di Pietro G, Luigetti M, Sabatelli M, Fionda L, Garibaldi M, Alfieri G, Lauletta A, Morino S, Salvetti M, Truini A, Antonini G. Skin biopsy and quantitative sensory assessment in an Italian cohort of ATTRv patients with polyneuropathy and asymptomatic carriers: possible evidence of early non-length dependent denervation. Neurol Sci. 2022;43(2):1359-1364. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10072-021-05434-5 .

40. Schänzer A, Dittmayer C, Weis J, Stenzel W, Goebel HH. Neuropathologie II: Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems : Ausblick auf neue Techniken in der Elektronenmikroskopie [Neuropathology II: diseases of the central and peripheral nervous systems : Outlook on new techniques in electron microscopy]. Pathologie (Heidelb). 2023;44(2):113-120. German. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00292-022-01178-x.

41. Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, Quirk JM, Scott LJ, Dambrosia JM, Barton NW, Schiffmann R. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. Muscle Nerve. 2002;26(5):622-9. Disponible en: https://doi.org/10.1002/mus.10236.

42. McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. Arch Neurol. 1998;55(12):1513-20. Disponible en: https://doi.org/10.1001/archneur.55.12.1513.

43. Sommer CL, Brandner S, Dyck PJ, Harati Y, LaCroix C, Lammens M, Magy L, Mellgren SI, Morbin M, Navarro C, Powell HC, Schenone AE, Tan E, Urtizberea A, Weis J; Peripheral Nerve Society. Peripheral Nerve Society Guideline on processing and evaluation of nerve biopsies. J Peripher Nerv Syst. 2010;15(3):164-75. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00276.x .

44. Ahmed N, Skolka M, Koster MJ. IgG4-related disease with biopsy confirmed inflammatory polyneuropathy. Rheumatol Adv Pract. 2024;8(3):rkae101. Disponible en: https://doi.org/10.1093/rap/rkae101.

45. Vallat JM, Magy L, Richard L, Piaser M, Sindou P, Calvo J, Ghorab K, Cros D. Intranervous immunoglobulin deposits: an underestimated mechanism of neuropathy. Muscle Nerve. 2008;38(1):904-11. Disponible en: https://doi.org/10.1002/mus.21057.

46. Wongmek A, Shin S, Zhou L. Skin biopsy in assessing meralgia paresthetica. Muscle Nerve. 2016;53(4):641-3. Disponible en: https://doi.org/10.1002/mus.25044.

47. Taylor BV, Dyck PJ, Engelstad J, Gruener G, Grant I, Dyck PJ. Multifocal motor neuropathy: pathologic alterations at the site of conduction block. J Neuropathol Exp Neurol. 2004;63(2):129-37. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnen/63.2.129.

48. Lee LY, Tan CY, Wong KT, Goh KJ, Shahrizaila N. Diagnostic yield of nerve biopsy in the evaluation of peripheral neuropathies. J Clin Neurosci. 2023;107:40-47. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.11.017.

49. Riva N, Iannaccone S, Corbo M, Casellato C, Sferrazza B, Lazzerini A, Scarlato M, Cerri F, Previtali SC, Nobile-Orazio E, Comi G, Quattrini A. Motor nerve biopsy: clinical usefulness and histopathological criteria. Ann Neurol. 2011;69(1):197-201. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ana.22110.

50. Magro CM, Stephan C, Kalomeris T. The utility of the normal thin section skin biopsy in the assessment of systemic/extracutaneous disease and small fiber neuropathy. Clin Dermatol. 2024;42(6):646-667. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2024.09.020.

51. Alwahaibi N, Alwahaibi M. Mini review on skin biopsy: traditional and modern techniques. Front Med (Lausanne). 2025;12:1476685. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1476685.

52. Nolano M, Tozza S, Caporaso G, Provitera V. Contribution of Skin Biopsy in Peripheral Neuropathies. Brain Sci. 2020;15;10(12):989. Disponible en: https://doi.org/10.3390/brainsci10120989.

53. Lauria G, Lombardi R. Small fiber neuropathy: is skin biopsy the holy grail? Curr Diab Rep. 2012;12(4):384-392. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11892-012-0280-9.

54. Hilton DA, Jacob J, Househam L, Tengah C. Complicatio;78(11):1271-2. Disponible en: https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.116368.

55. Bevilacqua NJ, Rogers LC, Malik RA, Armstrong DG. Technique of the sural nerve biopsy. J Foot Ankle Surg. 2007;46(2):139-42. Disponible en: https://doi.org/10.1053/j.jfas.2007.01.005.

56. Kelley MA, Hackshaw KV. Intraepidermal Nerve Fiber Density as Measured by Skin Punch Biopsy as a Marker for Small Fiber Neuropathy: Application in Patients with Fibromyalgia. Diagnostics (Basel). 2021;17;11(3):536. Disponible en: https://doi.org/10.3390/diagnostics11030536.

57. Vital C, Vital A, Canron MH, Jaffré A, Viallard JF, Ragnaud JM, Brechenmacher C, Lagueny A. Combined nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy. A 16-year retrospective study of 202 cases. J Peripher Nerv Syst. 2006;11(1):20-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16519779/#:~:text=DOI%3A-,10.1111/j.1085%2D9489.2006.00060.x,-Abstract.

58. Masuda H, Misawa S, Arai K, Oide T, Shibuya K, Isose S, *et al*. Combined nerve/muscle/skin biopsy could increase diagnostic sensitivity for vasculitic neuropathy. Clin Exp Neuroimmunol 2015;6: 312–317. Disponible en: https://doi.org/10.1111/cen3.12213.

59. Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, Sahenk Z, Amato AA, Gronseth GS, Barohn RJ, Jackson CE, Kissel JT. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. Neurology. 2000;12;55(5):636-43. Disponible en: https://doi.org/10.1212/wnl.55.5.636.

60. Tekatas A, Tekatas DD, Solmaz V, Karaca T, Pamuk ON. Small fiber neuropathy and related factors in patients with systemic lupus erythematosus; the results of cutaneous silent period and skin biopsy. Adv Rheumatol. 2020;60(1):31. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s42358-020-00133-9.

61. Duchesne M, Mathis S, Richard L, Magdelaine C, Corcia P, Nouioua S, Tazir M, Magy L, Vallat JM. Nerve Biopsy Is Still Useful in Some Inherited Neuropathies. J Neuropathol Exp Neurol. 2018;77(2):88-99. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnen/nlx111.

62. Sommer C, Carroll AS, Koike H, Katsuno M, Ort N, Sobue G, Vucic S, Spies JM, Doppler K, Kiernan MC. Nerve biopsy in acquired neuropathies. J Peripher Nerv Syst. 2021;26 Suppl 2:S21-S41. Disponible en: https://doi.org/10.1111/jns.12464.

63. Sina B, Kao GF, Deng AC, Gaspari AA. Skin biopsy for inflammatory and common neoplastic skin diseases: optimum time, best location and preferred techniques. A critical review. J Cutan Pathol. 2009;36(5):505-10. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.01175.x.

64. Koike H, Misu K, Sugiura M, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Mukai E, Ando Y, Ikeda S, Sobue G. Pathology of early- vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy. Neurology. 2004;63(1):129-38. Disponible en: https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000132966.36437.12.

65. Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. Histopathology. 2009;54(3):273-85. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03096.x.

66. Perry JR, Bril V. Complications of sural nerve biopsy in diabetic versus non-diabetic patients. Can J Neurol Sci. 1994 ;21(1):34-7. Disponible en: https://doi.org/10.1017/s0317167100048733.

67. Mathis S, Funalot B, Boyer O, Lacroix C, Marcorelles P, Magy L, Richard L, Antignac C, Vallat JM. Neuropathologic characterization of INF2-related Charcot-Marie-Tooth disease: evidence for a Schwann cell actinopathy. J Neuropathol Exp Neurol. 2014;73(3):223-33. Disponible en: https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000047.

68. Adhikari H, Pathak Thapa D, Jha AK, Shrestha S, Joshi S, Amatya B, Bhandari S. Outcomes of Skin Punch Biopsy Wounds Assessed Using the Southampton Wound Grading System. Nepal J Dermatol Venereol Leprol. 2025;23(2). Disponible en: https://doi.org/10.3126/njdvl.v23i2.82687.

69. Chiaramonte R, Romano M, Vecchio M. A Systematic Review of the Diagnostic Methods of Small Fiber Neuropathies in Rehabilitation. Diagnostics (Basel). 2020;10(9):613. Disponible en: https://doi.org/10.3390/diagnostics10090613.

70. Løseth S, Nebuchennykh M, Brokstad RT, Lindal S, Mellgren SI. Cutaneous nerve biopsy in patients with symptoms of small fiber neuropathy: a retrospective study. Scand J Pain. 2024;22;24(1). Disponible en: https://doi.org/10.1515/sjpain-2023-0071.

71. Gad H, Petropoulos IN, Khan A, Ponirakis G, MacDonald R, Alam U, Malik RA. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Investig. 2022;13(1):134-147. Disponible en: https://doi.org/10.1111/jdi.13643.