

TABLA 81.7

Diagnóstico diferencial de la hipotensión ortostática**TRASTORNOS AUTÓNOMOS**

Insuficiencia autónoma pura
 Atrofia multisistémica
 □ isautonomía familiar
 Déficit de dopamina p-hidroxiasa
 Insuficiencia del barorreflejo
 Neuropatías autónomas secundarias

TRASTORNOS QUE CURSAN CON HIPOVOLEMIA

Hemorragia o pérdida plasmática
 Exceso de diuresis
 Exceso de diálisis
 Hipovolemia idiopática

TRASTORNOS ENDOCRINOLÓGICOS

Enfermedad de Addison
 Hipoaldosteronismo
 Feocromocitoma
 Hipertensión de origen vascularrenal

INSUFICIENCIA VASCULAR

Venas varicosas
 Ausencia de válvulas venosas
 Malformaciones arteriovenosas

EXCESO DE VASO DILATACIÓN

Mastocitosis (histamina, prostaglandina D.)
 Hiperbradisinismo (bradisinina)
 Síndrome carcinoide (bradisinina)
 Hipermagnesemia

SÍNCOPE AUTÓNOMO PAROXÍSTICO

Síncope glossofaríngeo
 Síncope durante la micción
 Síncope por estimulación del seno carotídeo
 Síncope por deglución
 Síncope por ataque de tos
 Activación del reflejo de Bezold-Jarisch

MISCELÁNEA

Fármacos y toxinas
 Ataques de Stokes-Adams
 Gastrectomía
 Hipocinesia, ingravidez, reposo en cama

centraciones plasmáticas de noradrenalina son siempre inferiores a 200 pg/ml, y a menudo son inferiores a los 100 pg/ml. Las concentraciones plasmáticas de adrenalina también se encuentran disminuidas, pero habitualmente en menor grado que la noradrenalina. Las concentraciones de dopamina en la orina suelen ser aproximadamente la mitad del valor normal. Existe una importante hipersensibilidad frente a todos los estímulos hipertensores e hipotensores (Tabla 81.8).

Los pacientes deben comprender la naturaleza relativamente benigna del PAF, pero deben aprender a vivir con las limitaciones que conllevan sus síntomas. El consumo de aproximadamente medio litro de agua puede aumentar la presión arterial hasta 40 mmHg durante 90 minutos, con un pico máximo a los 30 minutos de la ingestión, y suele ser una intervención terapéutica muy beneficiosa. Algunos pacientes reducen la frecuencia de sus síntomas con maniobras evasivas como cruzar las piernas, ponerse en cuclillas, comprimir la prensa abdominal, doblarse hacia delante y llevar medias de compresión. Las opciones farmacológicas son la fludrocortisona, midodrina, octreótido, eritropoyetina y otros agentes vasoconstrictores. Los pacientes con PAF suelen tener un buen pronóstico; muchos viven durante 20 años o más tras la aparición de su enfermedad. La causa más habitual de fallecimiento en estos pacientes es la embolia pulmonar o la infección intercurrente. La incidencia de infarto de miocardio y de ictus está significativamente reducida en pacientes con PAF.

Neuropatía autónoma de origen autoinmune

Esta enfermedad (*autoimmune autonomic neuropathy*, AAN; pandisautonomía aguda) (Low, 1997) suele afectar de forma característica a sujetos previamente sanos. En cuestión de unos pocos días o semanas se desarrolla una insuficiencia simpática y parasimpática generalizada y grave. Aparecen hipotensión ortostática, frecuencia cardíaca fija, anhidrosis, boca y ojos secos, disfunciones sexuales, estreñimiento y trastornos de la función pupilar (Vemino et al, 2000). También pueden aparecer anorexia, saciedad temprana, dolor abdominal posprandial y vómitos, estreñimiento o diarrea. Sin embargo, el espectro y la gravedad de la disautonomía son muy variables. Cuadros clínicos menos habituales son la insuficiencia colinérgica selectiva, la neuropatía adrenérgica selectiva y el trastorno de la motilidad gastrointestinal aislada. No se observan anomalías nerviosas de índole motora y sensitiva. La prueba más convincente de una patogenia autoinmune es la demostración de títulos elevados de anticuerpos del receptor nicotínico ganglionar de la acetilcolina (AChR) en aproximadamente el 50% de los pacientes. La concentración de anticuerpos se correlaciona con la gravedad de la disautonomía. Esta observación indica que algunos casos de AAN son secundarios a un trastorno de la transmisión sináptica mediada por anticuerpos en los ganglios autónomos.

TABLA 81.8

Estímulos sobre la presión arterial en la insuficiencia autónoma**EFFECTO HIPOTENSOR**

Bipedestación
 Alimentos
 Hiperventilación
 Ejercicio
 Sobreesfuerzo
 Fiebre, calor ambiental

EFFECTO HIPERTENSIVO

Decúbito
 Agua
 Hipoventilación
 Inmersión en agua
 Vendaje abdominal

Las características anatomopatológicas de la PAF son la aparición de cuerpos de Lewy, la pérdida de células en la columna intermedio-lateral de la médula espinal y una pérdida en la recaptación y fluorecencia de catecolaminas en las neuronas simpáticas posganglionares. El PAF debe distinguirse de la MSA y de la enfermedad de Parkinson con insuficiencia autónoma. El PAF es menos invalidante que los demás síndromes mencionados. En el PAF no existen indicios, ya sea por la historia clínica o la exploración física, de disfunción cerebelosa, estriada, piramidal o extrapiramidal.

Los pacientes con insuficiencia autónoma presentan una importante reducción de las concentraciones de catecolaminas. Las concentraciones plasmáticas y urinarias de adrenalina se encuentran habitualmente muy disminuidas, a veces a un 10% de los valores normales. Las con-

La neuropatía autónoma paraneoplásica puede resultar clínicamente indistinguible de la AAN hasta que se detecta la neoplasia maligna, habitualmente un carcinoma de pulmón de células pequeñas. Los antecedentes de enfermedad viral o de intervención quirúrgica, o una tiroiditis autoinmune, anemia perniciosa, diabetes tipo 1 o miastenia grave apoyan el diagnóstico. La elevación de las concentraciones séricas de anticuerpos AChR ganglionares es específica del diagnóstico de AAN, pero su ausencia no descarta el diagnóstico. Son especialmente indicativos de la existencia de una AAN el espectro de la vejeira neurógena, el trastorno de la función pupilar, la gastroparesia y la sequedad de las mucosas ocular y oral.

El tratamiento de la AAN incluye el intercambio plasmático o la administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa. Está por determinar si este tratamiento es eficaz en pacientes con curso crónico progresivo o estable. Característicamente se observa una mejoría parcial con el tiempo. Sólo un tercio de los pacientes experimentan una mejoría funcional importante de su déficit autónomo. Algunos pacientes pueden presentar una forma más gradual y progresiva de AAN en lugar de la presentación monofásica subaguda característica. Sin embargo, otros casos pueden ser indistinguibles del PAF de etiología no inmune.

Atrofia multisistémica

La atrofia multisistémica (síndrome de Shy-Drager) (Parikh et al, 2002; Serpi et al, 2005; Wenning et al, 2004) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que engloba rasgos de tipo autónomo, extrapiramidal, cerebeloso y piramidal. La afectación extrapiramidal es aproximadamente tres veces más habitual que la cerebelosa. Los rasgos anatomopatológicos característicos de la MSA son la pérdida neuronal y la gliosis en múltiples localizaciones del cerebro, las columnas intermediolaterales y el núcleo de Onuf, con inclusiones citoplasmáticas características en la glía que contienen α -sinucleína y ubiquitina. Estas inclusiones son muy diferentes de los cuerpos de Lewy, que también contienen ubiquitina. Las inclusiones citoplasmáticas de la glía tienden a tener un perfil irregular a diferencia de la forma en diana de los cuerpos de Lewy circulares y concéntricos de la enfermedad de Parkinson.

La edad media de inicio son los 53 años; no existen casos confirmados por debajo de los 30 años y el inicio después de los 70 años es raro. No existe preponderancia entre ambos sexos. Se estima que la MSA afecta a entre 25.000 y 75.000 norteamericanos. En algunos pacientes la enfermedad se presenta como una hipotensión ortostática o con síntomas del tracto urinario, pero en otros casos predominan los síntomas extrapiramidales o cerebelosos en los estadios iniciales. Cuando la hipotensión ortostática aparece antes que otros signos de afectación neurológica, puede resultar dificultosa la diferenciación de una neuropatía autónoma, parkinsonismo, enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy o una insuficiencia autónoma pura (Geser et al, 2005; Kaufman et al, 2004; Seppi et al, 2005).

Los pacientes se quejan de impotencia, micrografía, arrastre de las palabras, apneas del sueño, dificultades en la micción, infecciones del tracto urinario, cefaleas, cervicgia, trastornos de la visión y malestar en las piernas. La hipotensión ortostática es habitual, incluso aunque la presión arterial sea muy alta. Existen varias características no habituales de la MSA que pasan desapercibidas con frecuencia y que pueden ser importantes para el diagnóstico. Los pacientes suelen percibir labilidad emocional, con episodios cortos (a veces de uno o 2 minutos) de llanto debido a alegría o tristeza en respuesta a estímulos ambientales relativamente menores, como una canción o un hecho sucedido en un programa de televisión o en una película. Esto habitualmente se autolimita, pero

puede ser un presagio de la aparición de una depresión y debe ser tratado con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). Los pacientes en ocasiones tienen una respiración entrecortada periódica durante la entrevista clínica. Estas interrupciones de la respiración duran solamente unos segundos y no suelen ser profundas, pero parecen insistentes. Finalmente, muchos pacientes suprimen el uso de productos con nicotina al inicio de su enfermedad. A veces parece que ya no disfrutan su efecto. Finalmente, la nicotina puede provocar un empeoramiento del temblor en algunos de estos pacientes. La diplopia es un síntoma final que aparece ocasionalmente en los pacientes.

En los pacientes con MSA, las concentraciones plasmáticas de noradrenalina en decúbito suelen ser casi normales pero no aumentan de manera adecuada en bipedestación. Por el contrario, la noradrenalina plasmática suele ser bastante baja en la PAF. Entre otras pruebas diagnósticas se incluyen la RM cerebral o el estudio de la urodinámica esfinteriana (Vodusek, 2005). En la actualidad existe un gran interés por la gammagrafía diagnóstica con MIBG. Esta prueba se basa en que la captación de este compuesto, un análogo de la noradrenalina, por parte de los tejidos ricos en receptores noradrenérgicos, como el corazón, está alterada en enfermedades como la PAF y la enfermedad de Parkinson, pero es comparativamente normal en la MSA.

El pronóstico de la MSA es malo. La supervivencia a los 10 años es rara. Las alteraciones autónomas casi nunca constituyen la causa directa del fallecimiento. Algunos pacientes desarrollan estridor laríngeo y dificultad en la deglución, lo que puede provocar una neumonía por aspiración. Algunos pacientes con MSA presentan apnea del sueño y, en algunos casos, esto puede conducir a una pérdida crítica del estímulo respiratorio, la denominada *maldición de Ondina*. Las causas más frecuentes de muerte en pacientes con MSA son la embolia pulmonar, la apnea y la infección intercurrente.

No existe curación para la MSA, por lo que el tratamiento es el de los síntomas (Freeman et al, 1999; Hussain et al, 2001; Jordan y Biaggioni, 2002; Wenning et al, 2005). Esto incluye el tratamiento de la depresión, el temblor, los trastornos de la marcha, la hipotensión ortostática y el posible autosondado urinario cuando la retención vesical sea grave.

Disautonomía familiar

La disautonomía familiar (*familial dysautonomia*, FD) aparece de manera predominante en sujetos de origen judío asquenazíes que presentan mutaciones en el gen de la proteína IB asociada a cinasa (gen *IKBKAP*). Las mutaciones producen una alteración de la expresión de producto de la proteína normal IB asociada a cinasa (IKAP). El déficit de IKAP puede alterar la expresión normal de neurotransmisores (Axelrod et al, 2006; Axelrod y Hilz, 2003). La FD es la más habitual de las neuropatías autónomas y sensitivas hereditarias (*hereditary sensory and autonomic neuropathies*, HSAN). Los pacientes con FD presentan un desarrollo insuficiente y una supervivencia limitada de las neuronas sensitivas y autónomas, con una mayor alteración simpática que parasimpática. En los nervios periféricos sensitivos y autónomos existe una disminución de las poblaciones neuronales no mielinizadas y mielinizadas pequeñas. Aunque hay síntomas autónomos centrales, no se observa una neuropatología central compatible.

Los pacientes con FD presentan una disminución de la sensibilidad al dolor y la temperatura, pero los trastornos sensitivos son menos importantes que en el resto de HSAN. El dolor óseo y cutáneo se atenúa, mientras que la sensibilidad al dolor visceral continúa estando íntegra. Los reflejos tendinosos y corneales son hipoactivos, y la percepción del gusto se encuentra disminuida, lo que es compatible con una ausencia de papilas fungiformes en la lengua. Con la edad, se

producen una pérdida de la sensibilidad vibratoria y una alteración de la coordinación. Por el contrario, los trastornos autónomos son muy importantes y causan una gran impotencia funcional, sobre todo en el período neonatal. Además de la ausencia de lágrimas (*alacríma*) en el llanto emocional, un rasgo cardinal del trastorno, son frecuentes las dificultades en la alimentación por una mala coordinación oral e hipotonía. El paso equivocado y recurrente de alimentos al tragar, en especial de líquidos y el reflujo gastroesofágico frecuente ponen al paciente en riesgo de presentar una aspiración y una neumopatía crónica. El estrés emocional o físico e incluso el despertar pueden desencadenar episodios de náuseas y vómitos. Estos episodios (crisis disautonómicas) se suelen asociar con agitación, taquicardia e hipertensión. Con la excitación o al comer pueden aparecer trastornos vasomotores y cardiovasculares, que se manifiestan por manchas cutáneas eritematosas e hiperhidrosis. Los pacientes con FD pueden presentar una hipertensión extrema o una hipotensión postural profunda sin taquicardia compensadora. Existe hipersensibilidad a los agentes colinérgicos y adrenérgicos. La insensibilidad relativa a la hipoxemia limita su capacidad para afrontar una neumonía o para viajar a zonas de altitud elevada. La hipoxemia resultante puede provocar hipotensión, bradiarritmia y síncope. Es habitual el retraso en el desarrollo, pero la inteligencia suele encontrarse dentro del rango de normalidad.

La identificación del defecto genético no ha llevado todavía al tratamiento curativo (Tutaj et al, 2006). Entre las estrategias de tipo preventivo y de apoyo se incluyen medidas para mantener la humedad ocular, la funduplicatura con gastrostomía para suministrar la alimentación y evitar el riesgo de aspiración, el uso de fármacos con acción central como las benzodiazepinas y la clonidina para controlar los vómitos y las crisis disautonómicas, y la fludrocortisona y la midodrina para contrarrestar la labilidad cardiovascular (Freeman, 2003). Estas medidas de apoyo avanzadas han conseguido que aproximadamente la mitad de los pacientes con FD lleguen a la edad adulta.

Déficit de dopamina P-hidroxilasa

El déficit de dopamina P-hidroxilasa (DBH) es secundario a la ausencia selectiva de noradrenalina y de todos sus metabolitos (Robertson y Garland, 2005). Se ha descrito sólo en unos pocos pacientes, pero tiene una gran importancia porque esclarece la función noradrenérgica en el hombre. Los pacientes afectados presentan una ausencia de función noradrenérgica simpática, mientras que la función colinérgica simpática y parasimpática es normal. Los pacientes con déficit de DBH presentan una hipotensión ortostática intensa. Aunque el trastorno está presente desde el nacimiento, a menudo pasa desapercibido hasta la etapa adulta. Entre los síntomas del período perinatal se incluyen la aparición de vómitos, deshidratación, hipotensión, hipotermia e hipoglucemia grave, y los pacientes precisan ingresos hospitalarios repetidos. La capacidad de esfuerzo es escasa. En la etapa adulta inicial los sujetos presentan una hipotensión ortostática intensa, una gran disminución de la tolerancia al ejercicio, ptosis palpebral y congestión nasal en decúbito. Los síntomas previos al síncope son mareo, visión borrosa, disnea, malestar en la nuca y dolor torácico. Los síntomas neuropsiquiátricos son sorprendentemente leves. Las anomalías del SNC no son importantes antes del diagnóstico dirigido por la hipotensión ortostática. Durante la etapa adulta, algunos pacientes con déficit de DBH desarrollan alteraciones de la función renal, incluyendo el aumento de las concentraciones de nitrógeno ureico y de creatinina en sangre. La esperanza de vida es incierta, pero parece que es casi normal.

El diagnóstico es clínico, y se basa en los hallazgos de la hipotensión ortostática, sudoración intacta, ptosis palpebral y paladar arquea-

do. Los hallazgos bioquímicos son unas concentraciones mínimas o indetectables de noradrenalina y adrenalina plasmáticas, en el LCR y en la orina, *junto con* una elevación entre cinco y diez veces de la dopamina plasmática, que es patognomónico de déficit de DBH. Los pacientes no tienen normetanefrina, metanefrina y ácido vanilmandélico en la orina. La base molecular del déficit de DBH está bien dilucidada (Kim et al, 2002).

Síndrome del pelo ensortijado de Menkes (déficit de cobre ligado al cromosoma X, tñcopolidistrofia)

La DBH es una enzima que contiene cobre y los trastornos congénitos de éste pueden tener algunos defectos similares a los del déficit de DBH. Los niños de sexo masculino con síndrome del pelo ensortijado de Menkes presentan un cabello ensortijado, áspero, frágil y escaso (a menudo de color blanco o gris); mejillas rechonchas; espasticidad; crisis epilépticas; hipotermia; retraso del crecimiento, y disminución de la visión. También aparecen hematomas subdurales, ictericia y osteoporosis. La alteración en el metabolismo del cobre conduce a un defecto funcional de la DBH. Su incidencia es de un caso por cada 50.000-100.000 habitantes.

El déficit de DBH es el primer defecto de neurotransmisor con un abordaje terapéutico de sustitución extraordinariamente eficaz. La administración de droxidopa (L-treo-3,4-dihidroxifenilserina) o L-DOPS (Freeman et al, 1999; Kaufmann et al, 2003) mejora la hipotensión ortostática y otros síntomas. Los pacientes no responden satisfactoriamente a los planteamientos terapéuticos estándar de la insuficiencia autónoma. La ptosis puede corregirse mediante cirugía. La función renal debe evaluarse cada 3 años o con mayor frecuencia si se observa su disminución.

Disautonomía inducida por fármacos

Aproximadamente un 10% de los fármacos utilizados en la práctica clínica ejercen su eficacia a partir de su efecto sobre el SNA (Benowitz, 2004; Low et al, 2004). Además, por lo menos un 25% de los fármacos pueden, por sobredosis o toxicidad, provocar efectos no deseados sobre el SNA. Estas observaciones justifican la importancia asociada con el reconocimiento del trastorno autónomo inducido por fármacos.

Entre los mecanismos que hacen que los fármacos produzcan una hipotensión ortostática se incluyen depleción del volumen sanguíneo; efectos simpatopléjicos que provocan un trastorno en el mantenimiento de la resistencia vascular, el tono venoso o el gasto cardíaco, y vasodilatación directa, que reduce la resistencia vascular o el tono venoso. Los vasodilatadores pueden actuar de forma directa sobre los vasos o de forma indirecta mediante el bloqueo de los sistemas de la renina-angiotensina o de la vasopresina. Cuando los fármacos inducen una hipotensión ortostática al deplecionar el volumen sanguíneo o sólo por una vasodilatación, se produce la activación simpática mediada por el reflejo barorreceptor compensador y que produce taquicardia, palpitaciones, sudoración y aumento de las catecolaminas circulantes. Este cuadro se ha denominado *hipotensión ortostática hiperadrenérgica*. Cuando los fármacos que alteran la vía eferente simpática central provocan una hipotensión ortostática, la respuesta simpática refleja esperada se encuentra reducida o ausente (*hipotensión ortostática hipoadrenérgica*).

Hay fármacos que producen un síncope de origen nervioso (síncope vasovagal), en especial los que provocan una hipotensión ortostática hiperadrenérgica mediante la vasodilatación. De forma característica, estos pacientes presentan un período inicial de taquicardia

refleja tras asumir la bipedestación, seguido por una bradicardia e hipotensión súbitas con síntomas y signos de hipoperfusión cerebral y activación parasimpática. El mecanismo es la activación de las fibras C aferentes en mecanorreceptores del ventrículo, debido a la intensa situación contráctil miocárdica. La activación de estos receptores, similar al reflejo de Bezold-Jarisch, aumenta la respuesta parasimpática e inhibe la simpática, produciendo una bradicardia y vasodilatación con un aumento mínimo o nulo de la noradrenalina plasmática (aunque la adrenalina plasmática puede aumentar de forma muy importante). Este efecto aparece en el laboratorio clínico después de la administración de isoproterenol como factor de estrés en pacientes durante una prueba de basculación en bipedestación.

Los ancianos son muy propensos a presentar una hipotensión ortostática de origen farmacológico, y se trata de una causa importante de síncope y de caídas en esta población. Es característico que la hipotensión ortostática inducida por fármacos en el anciano se deba al uso terapéutico de sedantes, hipnóticos, antidepresivos, diuréticos, hipotensores, nitratos o antidepresivos. Los ancianos son una población de mayor riesgo por tener una salud cardiovascular más precaria, trastornos en la función barorreceptora y por el aumento en el número de fármacos de prescripción que reciben. Los antidepresivos tricíclicos y otros agentes bloqueadores de la noradrenalina constituyen la causa que pasa desapercibida más habitual. El efecto de los antidepresivos tricíclicos sobre la presión arterial puede aparecer de forma lenta y puede precisar más de una semana tras la retirada del fármaco para que el efecto desaparezca. Otros fármacos habitualmente implicados son trimetafán, guanadrel, clonidina y bloqueadores de los adrenorreceptores alfa. El uso crónico y frecuente de marihuana y el abuso de fenilpropanolamina pueden producir en ocasiones una hipotensión, pero es más común entre los jóvenes.

Habitualmente los efectos autónomos de los fármacos desaparecen fácilmente al suprimirlos, pero existen varios fármacos que pueden producir una lesión permanente sobre el sistema autónomo. La encefalopatía de Wernicke aparece con el abuso crónico de alcohol, se suele asociar con hipotensión ortostática que aparece sin taquicardia compensadora y también se asocia con una respuesta hipertensiva alterada al frío junto con hipersensibilidad a la infusión de catecolaminas. Los agentes oncológicos como la vincristina y el cisplatino pueden producir una disfunción autónoma e hipotensión ortostática, con una recuperación que puede durar varios meses. El cisplatino produce tanto una neuropatía autónoma como un efecto perdedor de sal, lo que causa hipotensión ortostática mediante dos mecanismos diferentes. Se ha descrito una oligohidrosis en una pequeña proporción de pacientes que reciben zonisamida y en algunos de estos pacientes también ha aparecido hipertermia (Low et al, 2004).

Los organismos dinoflagelados consumidos por el pescado de arrecifes coralinos producen una toxina denominada *ciguatera*. La intoxicación por ciguatera es muy frecuente tras consumir pescados como la barracuda, el pargo y la cubera roja, y se manifiesta de manera característica por vómitos, dolor abdominal, mialgias, debilidad, parestesias en la boca, cara y extremidades, y prurito. Aparece una peculiar «inversión de calor-frío», de modo que los objetos fríos se perciben como calientes y a la inversa. Entre las manifestaciones cardiovasculares se incluyen bradicardia, hipotensión y, en algunas ocasiones, hipotensión ortostática grave. Geller y Benowitz han analizado las características de la naturaleza de los trastornos autónomos y han indicado un aumento del tono vagal. La bradicardia y en ocasiones la hipotensión ortostática pueden ser revertidas mediante la administración de atropina. La hipotensión ortostática es reversible en la mayoría de casos, y se resuelve en unas 4-6 semanas.

Lesión de la médula espinal

Debido a que las ramas eferentes simpáticas (D1-L2/3) y las eferentes parasimpáticas sacras descienden por la médula espinal, su lesión suele producir un trastorno autónomo importante. En la sección medular cervical y dorsal alta, se pierden la mayoría de vías eferentes simpáticas y parasimpáticas sacras (Mathias, 2004, 2006). Cuando se produce una lesión de la médula espinal, al principio aparecen hiporeflexibilidad, shock medular, con parálisis flácida de los músculos, alteración de los reflejos tendinosos y disfunción autónoma medular en forma de atonía vesical e intestinal, vasodilatación y ausencia de reflejos autónomos medulares. Esta fase dura entre días y semanas, y a continuación se recupera la actividad por debajo de la sección medular. En la fase crónica aparece una disfunción autónoma bastante característica (Critchley et al, 2003).

Mientras que después de una lesión medular aguda dorsal la presión arterial es baja, en la fase crónica de la lesión dicha presión arterial está relacionada con la localización de la lesión medular. Es más baja en lesiones medulares altas y alcanza valores casi normales a medida que la lesión desciende. Durante el síndrome de disreflexia autónoma puede aparecer una hipotensión importante (síndrome de Head-Riddoch) tras la estimulación por debajo de la localización de la lesión. Esto puede producirse a causa de úlceras de decúbito, visceras abdominales, contracción de la vejiga urinaria, irritación secundaria a ser portador de una sonda vesical o incluso por contracción de la musculatura esquelética, como un espasmo muscular. Cualquiera de estas circunstancias va a producir un aumento importante de la presión arterial. Estas alteraciones se deben a la activación por debajo de la lesión medular, mientras por encima de la lesión aparecen sudoración y vasodilatación cutánea. Durante la disreflexia autónoma se produce un aumento de la actividad nerviosa simpática. La alteración en la función del reflejo barorreceptor contribuye obviamente a estos efectos, entre los que se incluyen la hipersensibilidad a los agentes hipertensores e hipotensores.

La disreflexia autónoma conlleva una morbilidad considerable, y aparecen sudoración y cefaleas intensas, e incluso efectos más negativos, como la hemorragia intracraneal. El tratamiento es evitar el inicio de la descarga simpática aumentada.

Las lesiones medulares altas se asocian con piel caliente (vasodilatación) por debajo de aquella. El *signo de Guttmann* es la congestión nasal secundaria a vasodilatación en la mucosa nasal. Existe susceptibilidad a la hipotermia porque, además de no poder realizar una constricción de la circulación cutánea, hay una disminución de los temblores. Sin embargo, en determinadas circunstancias ocurre el efecto contrario, se produce una hipertermia por la incapacidad de sudar y de realizar la vasodilatación periférica, lo que causaría habitualmente una pérdida de calor. Por ello, la temperatura ambiental debe ser controlada de forma cuidadosa. La hipertermia responde a la aplicación de una esponja mojada, y se aumenta su eficacia con una corriente de aire. En casos graves puede ser necesaria en ocasiones la administración de solución salina helada mediante infusión intravenosa o la irrigación de la vejiga urinaria con ésta.

La respuesta cutánea simpática (SSR) puede ser útil para evaluar la lesión de la médula espinal (Cariga et al, 2002). Para objetivar la SSR es necesaria la activación de los centros supraespinales y de la vía nerviosa sudomotora descendente en la médula espinal. En las lesiones medulares bajas esta respuesta está ausente en los pies, así como en las manos en las lesiones altas. La presencia o ausencia de SSR puede constituir un marcador de afectación autónoma de la médula espinal, además de la evaluación motora y sensitiva, y pue-

de mejorar la clasificación de la extensión de los déficits funcionales medulares. La SSR también puede estudiar los centros sudomotores de la médula espinal, aislados del tronco encefálico, que son capaces de generar una SSR.

En la lesión medular temprana existe hiperactividad vagal, lo que puede provocar una secreción gástrica ácida excesiva, con la aparición de úlceras y hemorragias (Mathias y Bannister, 2002). En estos pacientes pueden ser útiles los antagonistas H_2 o los inhibidores de la bomba de protones. En las lesiones altas puede aparecer un íleo paralítico, en especial tras la ingestión de alimentos sólidos. Es habitual la disfunción colónica, pero puede tratarse mediante entrenamiento intestinal, modificación de la dieta, y administración de laxantes suaves y de reblandecedores de las heces.

De forma temprana tras la lesión medular puede aparecer retención de orina, distensión vesical y micción por rebosamiento. Debe utilizarse el sondaje intermitente en estos estadios iniciales. La infección persistente en varias localizaciones puede provocar una amiloidosis secundaria, con infiltración y lesión renales.

En hombres, rápidamente después de la lesión medular aparece una insuficiencia eréctil y de eyaculación. Por el contrario, en la fase crónica puede aparecer un priapismo durante la disreflexia autónoma. La eyaculación suele ser retrógrada. Para la inseminación artificial se han utilizado varios planteamientos, entre los que se incluyen la estimulación eléctrica y la recogida de líquido seminal. El inhibidor de la fosfodiesterasa sildenafil es eficaz en la lesión medular y la insuficiencia autónoma (Hussain et al, 2001). En las mujeres, en la fase inicial de la lesión medular se interrumpe el ciclo menstrual. Suele recuperarse en un año, y hay casos de embarazos satisfactorios en mujeres con tetraplejía y paraplejía. En las lesiones medulares altas, las contracciones uterinas pueden provocar una disreflexia autónoma grave. Estas pacientes son especialmente propensas a presentar epilepsia y a veces hemorragia cerebral en respuesta a una hipertensión muy intensa. Estos pacientes precisan tratamiento hipotensor y medicación para el control de la epilepsia.

Insuficiencia del reflejo barorreceptor

Se trata quizá del trastorno neurológico más importante de la regulación de la presión arterial (Ketch et al, 2002; Timmers et al, 2003) (Fig. 81.5). La insuficiencia aguda del barorreceptor puede asociarse con picos de presión arterial sistólica inducidos por estrés de más de 30 mmHg y proporciona pruebas de la gran capacidad del SNC humano para generar estimulación cardiovascular. Se trata de una anomalía diferente de la insuficiencia autónoma, y se asemeja más a un feocromocitoma que a una disautonomía común. El reflejo barorreceptor o barorreflejo en humanos protege a la presión arterial frente a incrementos o descensos excesivos. La insuficiencia barorrefleja aparece cuando la vía de entrada aferente barorreceptora a través de los nervios vago o glossofaríngeo o sus conexiones centrales se ve alterada. Esto causa una amplia variación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Dicha variación puede originarse con factores endógenos como la rabia o la somnolencia, que provocan, respectivamente, una presión alta o baja. También puede proceder de factores exógenos que son estresantes ambientales, como el frío excesivo o la luz brillante.

El trastorno agudo del barorreceptor puede producir crisis hipertensivas. Con el paso de los días y de las semanas, o sin que se produzca un episodio agudo, aparece una hipertensión pasajera, junto con períodos de hipotensión; algunos sujetos después de meses o años finalmente desarrollan una hipotensión ortostática. Habitualmente la destrucción bilateral de la función aferente del reflejo barorreceptor produce una

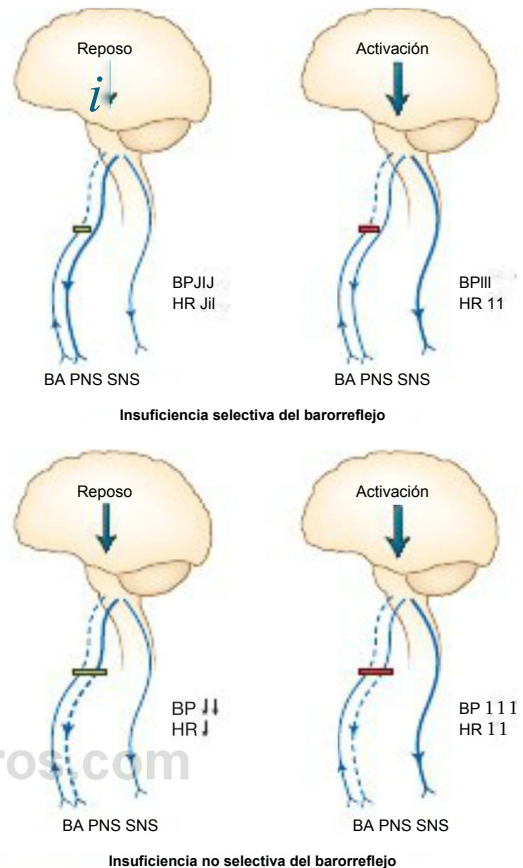


FIGURA 81.5 Insuficiencia selectiva del barorreceptor (*superior*)

en comparación con la insuficiencia no selectiva de éste (*inferior*).

La vía aferente del reflejo barorreceptor (BA) está lesionada en pacientes con insuficiencia selectiva o no selectiva del reflejo. En la insuficiencia selectiva del reflejo barorreceptor los nervios eferentes simpáticos (SNS) y parasimpáticos (PNS) están intactos. En la insuficiencia no selectiva, los nervios parasimpáticos eferentes están lesionados en parte.

BP: presión arterial; HR: frecuencia cardíaca. Modificado de: Jordan, J., Shannon, J. R., Black, B. K., et al. 1997, «Malignant vagotonia due to selective baroreflex failure», *Hypertension*, vol. 30, págs. 1072-1077.

destrucción concomitante de gran parte de la función vagal eferente. La pérdida de tono vagal parasimpático cardíaco impide la aparición de bradicardia durante estímulos que, en condiciones normales, producirían una activación parasimpática (p. ej., sedación o sueño). Sin embargo, si la insuficiencia del barorreceptor aparece respetando relativamente fibras vagales eferentes parasimpáticas, el sueño o la sedación pueden conducir a una vagotonia maligna con bradicardia grave e hipotensión, así como con episodios de parada sinusal (*síndrome de Jordan*).

Los trastornos en los barorreceptores vasculares, los nervios glossofaríngeo o vago, o sus conexiones en el tronco encefálico, pueden conducir a una insuficiencia del barorreceptor. Los traumatismos, tumores, radiaciones, intervenciones quirúrgicas o ictus del tronco encefálico pue-

den producir una insuficiencia del barorreflejo. Aparece en el síndrome de paraganglioma familiar a causa del crecimiento tumoral local con invasión de estructuras cercanas o en relación con los nervios glosofaríngeo y vago. La radioterapia del cáncer de garganta puede provocar una lesión colateral de los pares craneales (Seppi et al, 2005), y esta lesión tiende a aparecer después de un intervalo de meses y, en algunos casos, de años tras el antecedente de irradiación, lo que podría reflejar la presencia de un mecanismo fisiopatológico de la fibrosis local que da lugar a una lesión nerviosa. Además, los pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello pueden presentar mareos o síncope por lesión de los barorreceptores. En un paciente con insuficiencia del barorreflejo y alteración de la función del núcleo del tracto solitario, pero sin antecedentes de radioterapia, tumores ni traumatismos se diagnosticó finalmente un síndrome de Leigh. Se han descrito dos trastornos genéticos que implican una disfunción del reflejo barorreceptor, el síndrome de Groll-Hirschowitz, en el que aparecen disfunción nerviosa del seno carotídeo, neuropatía sensitiva y divertículos duodenales, y el síndrome de la hipertensión autosómica dominante con braquidactilia y pérdida de protección del reflejo barorreceptor.

Teniendo en cuenta las manifestaciones cambiantes de la insuficiencia barorrefleja, el diagnóstico diferencial puede ser muy amplio. La consideración habitual más importante que debe tenerse en cuenta es el feocromocitoma. El diagnóstico de insuficiencia del barorreflejo suele surgir tras haber realizado una investigación con resultado negativo del feocromocitoma. Entre otras entidades que deben diferenciarse se incluyen el ataque de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada, la migraña, la insuficiencia autónoma pura, el hipertiroidismo, el síndrome de abstinencia alcohólica y el consumo de drogas (p. ej., anfetaminas o cocaína). La hipertensión de origen vascularrenal con frecuencia suele ser imprevisible y lábil, y a veces puede ser similar a una insuficiencia del barorreflejo. Existen numerosas entidades que pueden producir intolerancia ortostática, y hay una lista igual de larga de los trastornos que pueden presentar bradicardia y síncope.

Sin embargo, a pesar de este amplio diagnóstico diferencial, los rasgos principales en la evaluación de la insuficiencia del barorreflejo hacen posible su diagnóstico definitivo. La mejor prueba es documentar variaciones normales o excesivas de la frecuencia cardíaca

durante las actividades de la vida diaria (confirmando el control autónomo de la frecuencia cardíaca) y a continuación documentar la ausencia de respuesta bradicárdica frente al efecto hipertensor de la fenilefrina o la respuesta taquicárdica frente a un agente hipotensor. En la práctica, los antecedentes de exposición previa a un traumatismo suele ser la consideración más importante en la sospecha diagnóstica de la hemorragia barorrefleja.

El patrón habitual de la hipertensión lábil se basa en valores basales de la presión en el rango alto de la normalidad o hipertensos (Fig. 81.6), pero con picos de presión acompañados de taquicardia que dura minutos u horas. Estos picos de presión están causados por un estrés mental o físico que producen un aumento del tono simpático y se caracterizan por palpitaciones y, a menudo, por cefaleas intensas. Durante muchos de estos ataques existe sudoración profusa. Temblores, ansiedad e irritabilidad son habituales de estos episodios, y a veces actúan como el mecanismo desencadenante de la subida de presión. En ocasiones aparece una elevación leve y transitoria de la glucosa plasmática, así como una correlación positiva entre la presión arterial y la presión intraocular. Durante estas subidas de presión, las concentraciones plasmáticas de noradrenalina alcanzan valores no muy inferiores a los observados en el feocromocitoma. Son habituales las concentraciones de noradrenalina de 1.000 pg/ml en decúbito durante un pico de hipertensión y pueden aparecer valores superiores a 2.000 pg/ml. Estos picos de presión pueden, además, venir marcados por zonas de hipotensión tipo valle, en especial durante los periodos de reposo, sedación o sueño, cuando el tono simpático disminuye.

La vagotonia maligna por una insuficiencia selectiva del reflejo barorreceptor (síndrome de Jordan; v. Fig. 81.5) es una bradicardia con asistolia graves secundarias a picos en el tono parasimpático. Junto con los episodios de hipertensión que aparecen en las demás formas de insuficiencia del barorreflejo, los pacientes que presentan esta forma pueden tener episodios de hipotensión con una presión arterial sistólica inferior a 50 mmHg. Entre los síntomas acompañantes se incluyen fatiga y somnolencia, con posible progresión hacia un síncope franco. Los episodios más graves tienden a aparecer durante el sueño de madrugada y pueden observarse periodos de

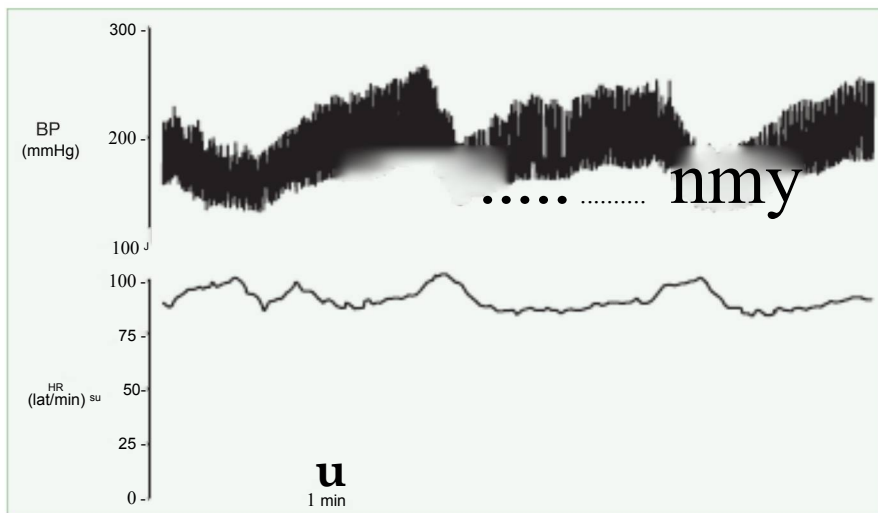


FIGURA 81.6 Registros continuos de la presión arterial (BP) y la frecuencia cardíaca (HR) en reposo en un paciente con Insuficiencia del barorreflejo. Existen amplias variaciones espontáneas de la HR y la BP de forma paralela. Las disminuciones en la BP son muy rápidas. Modificado de: Jordan, J., Shannon, J. R., Black, B. K., et al. 1997, «Malignant vagotonia due to selective baroreflex failure», *Hypertension*, vol. 30, págs. 1072-1077.

asistolia superiores a 20 segundos. También se han producido episodios tras la administración intravenosa de nitroprusiato y de nitroglicerina por vía sublingual.

En ocasiones, existen trastornos infrecuentes y posiblemente genéticos que provocan una afectación del reflejo barorreceptor. El síndrome de Groll-Hirschowitz conlleva una sordera nerviosa progresiva que se inicia aproximadamente a los 6 años de edad y es completa a los 12 por una degeneración cocleoesacciforme, pero con función vestibular normal. La presencia de neuropatía sensitiva progresiva, taquicardia, trastorno vagal y disfunción del reflejo barorreceptor puede constituir una extensión de la neuropatía. Puede haber múltiples divertículos con úlceras yeyunoileales asociadas con malabsorción y con pérdida intestinal de proteínas séricas. En la biopsia de nervios periféricos se observa una desmielinización. Los pacientes afectados fallecen en la etapa adulta inicial.

El tratamiento de la insuficiencia del barorreflejo tiene como objetivo reducir la frecuencia y la intensidad de los picos de presión y de la frecuencia cardíaca, que suponen una amenaza vital (Ketch et al, 2002). Un objetivo secundario del tratamiento es mitigar los episodios de hipotensión sintomática. La clonidina constituye el tratamiento farmacológico de elección para las subidas de presión (v. Tabla 81.3). Se trata de un planteamiento fisiológico del tratamiento, porque este agente actúa de forma central y periférica para atenuar la activación simpática y limitar la gravedad de los picos de tensión. El bloqueador del adrenorreceptor alfa fenoxibenzamina ha demostrado ser relativamente ineficaz para reducir la frecuencia de los picos de presión, aunque controla la magnitud de dichos episodios (pero no la taquicardia). Los efectos sedantes de los agonistas de los adrenorreceptores alfa-2 como la clonidina pueden ayudar a los pacientes a evitar episodios de hipertensión. En el caso de la clonidina, la incomodidad de su frecuente dosificación oral puede evitarse mediante el empleo de una preparación transdérmica (parches cutáneos). La mayoría de pacientes con insuficiencia del barorreflejo precisarán dosis elevadas, ya sea por vía oral o transdérmica. Para reducir la posibilidad de no ponerse un parche con la consiguiente provocación de un síndrome de abstinencia a la clonidina, a veces prescribimos dos parches del número 1, uno colocado el domingo y el segundo el miércoles de cada semana, escalonando su administración, con lo que disminuye la probabilidad de que se produzca una interrupción completa e inadvertida de la administración de clonidina.

Hasta que la guanetidina fue retirada del mercado norteamericano, este agente simpatopléjico era el tratamiento de elección para la insuficiencia del barorreflejo con hipertensión excesiva. Sin embargo, en algunos pacientes también es necesario prevenir la hipotensión. Esto resulta bastante difícil, porque los episodios hipotensores suelen ser de corta duración y la semivida de la mayoría de agentes es más larga que la duración del brote. A pesar de todos los problemas que conlleva, la fludrocortisona todavía es el mejor remedio para esta situación. Debido a que algunos pacientes con insuficiencia del barorreflejo presentan también una reducción del volumen plasmático, la fludrocortisona, junto con un aporte rico en sal, puede tener efectos beneficiosos en esta circunstancia. En general, sólo se precisan dosis bajas (0,05 mg cada 12 h). Es importante destacar que esta cortisona necesita una o 2 semanas para que se logre su efecto completo. Finalmente, cuando aparece una bradicardia grave (< 40 latidos por min) o cuando hay signos concomitantes de un bloqueo cardíaco significativo, puede ser necesaria la colocación de un marcapasos.

Trastornos de la sudoración

Los trastornos de la función termorreguladora autónoma producen un aumento o una disminución de la sudoración (Fealey, 2007; Low 1997). La *hiperhidrosis* es la situación en la que existe un exceso de sudación para un estímulo determinado. Puede ser general o local. La hiperhidrosis general puede ser primaria (hipotermia episódica con hiperhidrosis o síndrome de Shapiro) o puede ser secundaria a otros trastornos. De forma habitual, la hiperhidrosis es episódica. En el feocromocitoma puede aparecer una hiperhidrosis importante. Los tumores pueden producir citocinas, que a su vez provocan fiebre y sudación consiguientes. También aparece hiperhidrosis en la excitación simpática intensa, como en el delirium tremens o en los picos de presión de la insuficiencia del barorreflejo.

El neurólogo suele atender a los pacientes remitidos por presentar una hiperhidrosis localizada (Tabla 81.9). Existen signos de aumento de la inervación de las glándulas sudoríparas, junto con un incremento de la actividad simpática de las fibras que salen del segmento D2-D4. Esto es especialmente importante en los jóvenes.

Quizás el 25% de los pacientes presentarán antecedentes familiares positivos de hiperhidrosis. La hiperhidrosis axilar o palmar puede ser tan intensa como para que impida las actividades de la vida diaria

TABLA 81.9 Diagnóstico diferencial de la hiperhidrosis patológica y algunas causas de hiperhidrosis localizada

ENFERMEDAD	MECANISMO FISIOPATOLOGICO DE LA SUDORACION
Hiperhidrosis esencial	Sudoración emocional y fisiológica excesiva que afecta a manos, pies y axilas <ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1: el resto del cuerpo suda normalmente • Tipo 2: coexiste con áreas extensas de anhidrosis; probable contribución de la sudoración de origen adrenérgico y colinérgico; distribución simétrica
Hiperhidrosis perilesional y compensadora	La deservación central o periférica o ambas de un gran número de glándulas sudoríparas produce un aumento de la excreción de sudor en aquellas glándulas que permanecen inervadas; la distribución suele ser asimétrica
Sudoración gustativa	Rebrote de axones secretomores para proveer a las glándulas sudoríparas deservadas
Infarto poscerebral	Pérdida de inhibición contralateral en el infarto cortical y del tronco encefálico superior
Disreflexia autónoma	Desinhibición del reflejo somatosimpático segmentario; prescripción farmacológica reciente; incluye la nifedipina y el captopril sublingual
Síndrome de dolor regional complejo	Hiperactividad sudomotora simpática localizada; probablemente reflejo axonal frente a irritación/infiltración directa de las fibras simpáticas preganglionares o posganglionares
Hiperhidrosis localizada paroxística	Miopático: (?) disminución transitoria del umbral de temperatura del hipotálamo; responde a la clonidina, un agonista a -adrenérgico de efecto central

y las relaciones sociales. Existen varias modalidades terapéuticas que pueden ser de ayuda (Tabla 81.10). Una limitación importante del tratamiento de la hiperhidrosis es conseguir el suficiente antagonismo muscarínico en las glándulas sudoríparas sin llegar a valores inaceptables de bloqueo muscarínico en otros sistemas, por ejemplo, en el corazón. La aplicación local de toxina botulínica en la piel afectada también puede ser bastante eficaz, pero se necesitan inyecciones repetidas a intervalos de 3-12 meses.

En las disautonomías la hipohidrosis es habitual (Klein et al, 2003), pero, paradójicamente, los pacientes pueden describir un exceso de producción de sudor. Los pacientes que pierden su capacidad para sudar en la mayor parte de su cuerpo suelen conservar dicha capacidad intacta en el cuello y la cara, con una transpiración excesiva en estas zonas, que capturan la atención del paciente más que la pérdida de sudación en el resto del cuerpo. La pérdida de sudación no precisa un tratamiento médico específico, sino asesoramiento práctico, como estar bien hidratado, y evitar el alcohol y las situaciones de calor. Uno de los remedios caseros más efectivos es el uso de una camiseta mojada, quizá de manga corta, que se moja con agua caliente y se escurre por completo antes de ponerse. Este remedio proporciona una sudoración artificial que dura entre 30 y 90 minutos en un entorno cálido. La superficie de enfriamiento asociada con esta acción resulta sorprendente y aumenta de forma importante la capacidad funcional de los pacientes que deben soportar un entorno cálido.

Otros trastornos que producen hipotensión o síncope

El médico debe estar alerta ante trastornos inesperados que pueden confundirse con una disfunción autónoma o una hipotensión. Algunos de éstos incluyen las siguientes y diferentes enfermedades.

Estenosis aórtica

Cuando el paciente presenta una válvula aórtica bicúspide, puede desarrollar una estenosis aórtica en estadios tardíos de su vida. Esto puede conducir a episodios sincopales, en especial con el ejercicio. La presión intracardiaca puede ser elevada, incluso cuando la presión arterial determinada con manguito sea baja, como cuando aparece el síncope. El diagnóstico definitivo se realiza mediante ecocardiografía.

Miocardiopatía hipertrófica

Se trata de una hipertrofia asimétrica de los ventrículos del corazón. La herencia puede ser autosómica dominante, pero por lo menos la mitad de los casos son esporádicos. Se trata de la enfermedad cardíaca de origen genético más frecuente. La función sistólica está conservada, pero en el 20% de los pacientes aparece una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, y puede provocar un síncope, palpitaciones, disnea y muerte súbita. El electrocardiograma es diagnóstico.

TABLA 81.10 Medidas terapéuticas para la hiperhidrosis primaria

	Fórmula tópica Hexahidrato de cloruro de aluminio al 20% en alcohol etil anhidro. Se aplica sobre la piel seca a diario o a días alternos la mitad de la dosis y se lava por las mañanas	Irritación cutánea; menos eficaz en palmas y plantas, con lo cual puede ser necesario aplicar la técnica oclusiva (cubrir con plástico)
Fórmula bronceadora,	Solución de glutaraldehído (2-10%); aplicar dos-cuatro veces/semana según sea necesario	Tiñe la piel de color marrón; solamente para la zona plantar de los pies
iontoforesis	Para palmas/plantas; empezar con una corriente de 15-30 mA durante 20 min. Es necesaria una unidad de batería Drionic o un generador galvánico; 3-6 sesiones/semana para un total de 10-15 sesiones inicialmente; 1-2 semanas/semana de mantenimiento	Pueden aparecer descargas eléctricas, hormigueos Difícil de utilizar en las axilas La unidad Drionic no es eficaz cuando las baterías están bajas
	Anticolinérgico Glicopirrolato 1-2 mg vía oral tres veces al día según necesidad; como tratamiento intermitente/coadyuvante	Boca seca, visión borrosa Contraindicado en: glaucoma, obstrucción del tracto gastrointestinal, obstrucción del tracto genitourinario Somnolencia, hipotensión, estreñimiento, náuseas, eritema, impotencia, agitación
Clonidina	Útil para la hiperhidrosis paroxística localizada (p. ej., un hemicuerpo); 0,1-0,3 mg por vía oral tres veces al día o en forma de parches cutáneos (TTS) (0,1-0,3 mg/día) semanalmente	
Extirpación	Simpatectomía del segundo y tercer ganglios torácicos (hiperhidrosis palmar), glándulas sudoríparas (liposucción axilar); recientemente se prefiere la simpatectomía de T2 para limitar la hiperhidrosis compensadora	Síndrome de Homer, piel seca, dolor disestésico transitorio Cicatriz o infección postoperatorias Hiperhidrosis compensadora en el tronco, pelvis, piernas y pies
Botox	50-100 mil de toxina botulínica A en cada axila o en la zona corporal a tratar; dosis elevadas (200 mil) alargan su efecto; puede repetirse	Molestias con la inyección, variables Duración del efecto 3-12 meses Costoso Debilidad leve en el movimiento de pinza cuando se trata la palma Contraindicado durante el embarazo, en enfermedades de la placa neuromuscular

mU: unidades ratón.
Adaptada de: Fealey, R. D. 2004, «Disorders of sweating», en *Primer on the Autonomic Nervous System*, 2.ª ed., eds. D. Robertson, I. Biaggioni, G. Burnstock y R. A. Low, Elsevier, New York, págs. 354-357.

Síndrome de robo de la subclavia (síndrome de Millikan-Siekert)

El síndrome de insuficiencia de la arteria basilar se debe al robo de la arteria subclavia; el ejercicio del brazo izquierdo desencadena la aparición de síntomas neurológicos, entre los que se incluyen síncope, parestias faciales, cefaleas y pérdida transitoria de visión. Se debe a un flujo retrógrado desde el sistema vertebrobasilar hacia el sistema de la subclavia.

Síndrome de la arteria innominada

Puede presentarse con presión arterial aparentemente baja en el brazo derecho, pero asintomática. Se detecta por una incongruencia de la presión arterial en ambas extremidades superiores. Sin embargo, en ocasiones aparece un síndrome de robo de la subclavia con estenosis proximal de la subclavia y perfusión retrógrada de la arteria vertebral hacia la arteria subclavia distal.

Síndrome del seno enfermo (síndrome de Short)

En este síndrome se producen bradicardia y taquicardia alternantes. El nodo sinusal enfermo es anormalmente susceptible a la influencia supresora de actividad auricular ectópica. Es habitual que aparezca en mujeres después de los 60 años, más de la mitad de las cuales pueden experimentar un síncope.

Neuralgia del glosofaríngeo (síndrome de Weisenburg)

Se inicia como una hipotensión unilateral episódica y bradicardia, junto con dolor paroxístico intenso que se inicia en la región amigdalina, faringe lateral o base de la lengua, y que se irradia hacia el oído profundo. La neuralgia se desencadena al comer o al hablar. Este trastorno a veces aparece al despertarse de un traumatismo o por un tumor en el cuello. Responde al tratamiento con yohimbina, pero algunos pacientes pueden ser muy resistentes a la terapia; cuando todas las opciones fracasan, puede ser necesaria la división del nervio en la zona de salida de la base del cráneo.

Síndrome de la vena cava inferior (síndrome hipotensor en decúbito)

Este síndrome aparece hasta en el 10% de las mujeres durante el último mes de embarazo. La adopción de la posición en decúbito provoca un descenso súbito de la presión arterial sistólica, así como náuseas y vómitos. Se asocia con taquicardia y se cree que está producido por la compresión de la vena cava inferior por el útero gestante, que reduce el retorno venoso y con ello el gasto cardíaco.

Cólera pancreático (síndrome de Verner-Morrison)

Este síndrome viene caracterizado por una diarrea acuosa asociada con un tumor de las células de los islotes pancreáticos y trastornos electrolíticos. Puede aparecer con el carcinoma broncogénico o en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1. La causa habitual de los síntomas se debe a la secreción de polipéptido intestinal vasoactivo. En el 84% de los casos, el origen es pancreático. Habitualmente suele existir una acidosis metabólica.

Adenoma veloso (síndrome de McKittrick-Wheelock)

Este trastorno se debe a una deshidratación grave y a la depleción electrolítica secundaria a una complicación de un adenoma veloso colónico. Estos adenomas exudan enormes cantidades de líquido rico en electrolitos. Puede aparecer una hipotensión ortostática intensa. Una característica diagnóstica clave es la importante elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, con un incremento proporcionalmente menor de la creatinina sérica. Estos hallazgos desaparecen casi por completo con la sustitución de líquidos.

Síndrome de Sjögren (queratoconjuntivitis seca)

Los pacientes con este trastorno presentan sequedad ocular, de oído, nariz, boca y vagina junto con acidosis tubular renal, mononeuritis múltiple, aclorhidria y a menudo con trastornos del colágeno asociados. La disautonomía es relativamente habitual, desde ganglionitis hasta lesiones múltiples mononeuríticas acumulativas en áreas autonómicas. Los pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario (60%) pueden presentar autoanticuerpos frente al receptor muscarínico M_3 y una alteración de la estimulación parasimpática de la vejiga de la orina.

TRATAMIENTO DE LAS DISAUTONOMÍAS

Los pacientes con trastornos autónomos presentan una enfermedad con rasgos autónomos y extraautónomos. Algunos rasgos, como las complicaciones extrapiramidales y cerebelosas de la MSA y de la enfermedad de Parkinson se abordan en otros capítulos de este libro. En éste se aborda el tratamiento de los aspectos específicamente autónomos de estas enfermedades, en especial la hipotensión ortostática. Existen dos motivos para destacar este hecho. En primer lugar, el tratamiento es especialmente eficaz para este aspecto de los trastornos autónomos y, en segundo lugar, para muchos pacientes con disautonomías el tratamiento de los síntomas de ortostatismo es el factor clave para mantener un estilo de vida activo y productivo.

Sin embargo, es importante desde el principio reconocer la diferencia fundamental entre el tratamiento de la *hipertensión* en la práctica clínica y el tratamiento de la *hipotensión* en pacientes con trastornos autónomos. Cuando el médico trata a los pacientes con hipertensión, no está intentando mejorar su capacidad funcional ni sus síntomas, sino que la acción se enfoca a la prevención de las complicaciones futuras de la hipertensión, por ejemplo, el ictus y el infarto de miocardio. Por el contrario, cuando se trata la hipotensión ortostática, el objetivo único es la mejora inmediata de los síntomas del paciente. En los trastornos infrecuentes, como son la mayoría de disautonomías, se carece del mismo tipo de medicina basada en la evidencia y obtenida a partir de estudios realizados en cientos de miles de sujetos y que están disponibles para el tratamiento de la hipertensión. Efectivamente, ninguno de los fármacos empleado para el tratamiento de la hipotensión ortostática ha demostrado conseguir una disminución de las complicaciones a largo plazo ni un aumento de la supervivencia de estos pacientes. Es importante tener muy presentes estas limitaciones, pero ello no debe impedir al médico que intente, con todos los medios a su alcance, hacer que el estilo de vida de sus pacientes sea lo más agradable posible.

Maniobras físicas

Cuando los reflejos autónomos fallan, existen numerosas maniobras físicas, hábitos vitales y fármacos con un efecto muy superior sobre

la presión arterial de estos pacientes que el observado en sujetos sanos. Esta circunstancia puede utilizarse de manera ventajosa para el tratamiento clínico de estos pacientes. Se han identificado todo un abanico de maniobras físicas sencillas que pueden mejorar la capacidad del paciente para permanecer en bipedestación (Krediet et al, 2005; van Dijk et al, 2006). Su implementación se consigue con un poco de instrucción y, en muchos casos, poseen la ventaja añadida de encontrarse totalmente bajo el control del paciente, con la comodidad y control vital que suponen para éste.

Cruzar las piernas es una maniobra sencilla, pero importante y, en algunos casos, supone una acción fundamental para incrementar la presión arterial. La Figura 81.7 ilustra esta maniobra, que se realiza cruzando las piernas adoptando un patrón de tijeras. El paciente permanece de pie de forma activa sobre ambas piernas. Es probable que esta maniobra produzca una expresión de los vasos venosos de las piernas y del abdomen, de forma que disminuye el «remansamiento» sanguíneo en estas zonas. Al inclinarse algo hacia adelante se aumenta el beneficio de esta maniobra. Cruzar las piernas permaneciendo en sedestación también posee una base fisiológica similar y es bastante efectivo, sobre todo en casos con hipotensión ortostática muy intensa, cuando incluso la posición en sedestación supone todo un reto. Una de las limitaciones de cruzar las piernas en bipedestación es que el paciente puede ver reducida su estabilidad postural y tener más probabilidades de caerse. En concreto, en la MSA, por ejemplo, pocos pacientes realmente pueden beneficiarse del cruce de piernas en bipedestación, debido a sus problemas de estabilidad independientes de su presión arterial. Sin embargo, en sujetos sin trastornos extrapiramidales ni cerebelosos esta maniobra es tan útil que muchos pacientes descubren su valor por sí mismos y pueden estar utilizándola

durante varios años antes incluso de serles diagnosticada la hipotensión ortostática (Wieling, 2004).

Adoptar la posición en cuclillas (*squatting*) es otra maniobra hipertensora potente. Esta posición aumenta la presión al reducir la capacidad venosa de las piernas y de la vascularización esplácnica a la vez que, además, origina un impedimento mecánico para la circulación arterial en las piernas. La utilidad del *squatting* para prevenir una urgencia «hipotensora» es muy importante para muchos pacientes con hipotensión ortostática. Es importante destacar que, sin embargo, levantarse de la posición en cuclillas supone a veces una dificultad por sí misma.

Los dispositivos de apoyo de la mitad inferior del cuerpo son benéficos para el paciente, ya que aumentan la presión arterial de forma importante. Estos dispositivos de apoyo los pueden emplear pacientes con hipotensión ortostática grave, en especial los que viven en un clima relativamente frío. Su desventaja es que el paciente debe retirar los dispositivos cada vez que se estira para conservar su eficacia en bipedestación. Esto es un inconveniente importante. Muchos pacientes, además, encuentran que estos dispositivos son molestos y «calientes». Algunos casos los reservan para ocasiones especiales, cuando deben permanecer de pie para hablar o para llevar a cabo una actividad en bipedestación importante pero limitada en el tiempo.

Medidas dietéticas

Consumo de agua

En los últimos años, el agua ha sido calificada como un potente agente hipertensor en los trastornos autónomos (Jordan et al, 2000).

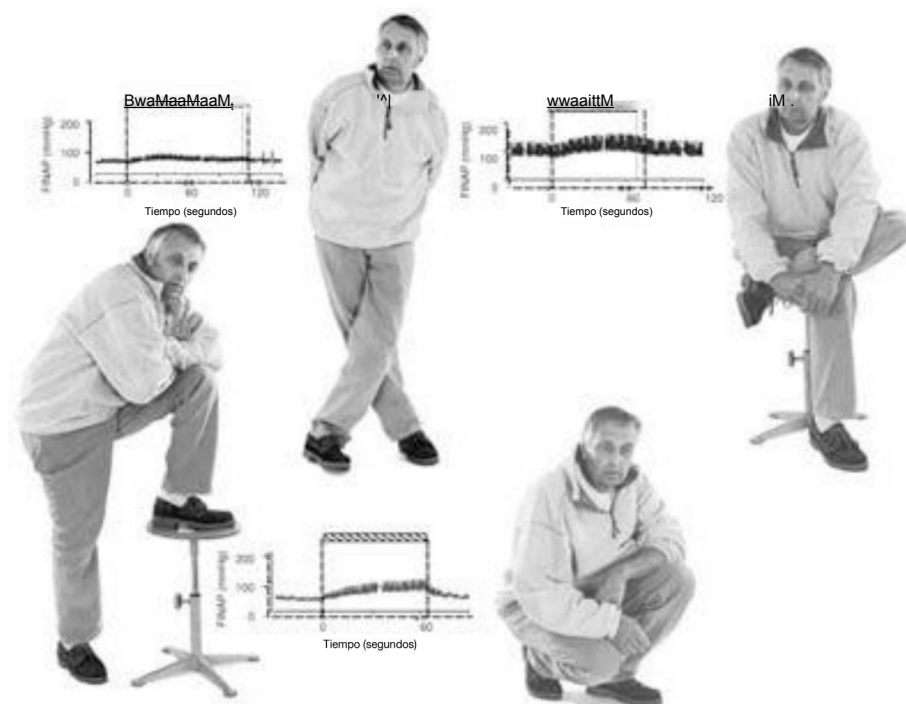


FIGURA 81.7 Maniobras físicas antagonísticas mediante contracciones isométricas de las extremidades inferiores y de la prensa abdominal. Efecto de cruzar las piernas en posición sentada y en bipedestación, colocando un pie en un taburete o adoptando la posición agachada en cuclillas sobre la presión arterial medida en el dedo (FINAP) en un hombre de 54 años con insuficiencia autonómica pura e hipotensión ortostática invalidante. El paciente se encontraba sentado en reposo antes de efectuar las maniobras. Las barras indican la duración de las maniobras. Puede observarse el incremento en la presión arterial y la presión del pulso durante las maniobras. (Cortesía de: M. P. M. Harms y W. Wieling. Amsterdam Medical Center, Amsterdam, Países Bajos.)

Es bastante habitual observar incrementos de la presión arterial de 40 mmHg tras ingerir 500 ml de agua; algunos pacientes pueden experimentar aumentos iguales o superiores a 80 mmHg. El efecto del agua es máximo a la hora posterior a su ingestión y prácticamente desaparece 90 minutos después. Algunos pacientes descubren por sí mismos el beneficio que supone beber agua, pero para muchos otros es importante enseñarles este abordaje tan útil para aumentar la presión arterial (Jordan et al. 2004; Shannon et al. 2002). Una vez se indica el posible valor del agua a los pacientes, habitualmente con un solo intento ya admiten su efecto beneficioso. El agua pura es lo que funciona mejor, porque el azúcar o las sales contenidas en otras bebidas atenúan su efecto hipertensor.

Ingestión de alimentos

La ingestión de una comida, especialmente si es rica en hidratos de carbono, reduce de forma significativa la presión arterial, con frecuencia en el mismo grado en el que el agua la aumenta. Los postres y otros alimentos dulces son los hipotensores más rápidos y potentes. Los pacientes pueden emplear esta información para ajustar sus actividades en función de las comidas. Por ejemplo, si han de ir de compras, lo más recomendable para ellos que lo hagan en primer lugar y que después coman y no a la inversa.

El consumo de sodio con la dieta también es una medida importante para mejorar la hipotensión ortostática. Puede parecer paradójico que el agua con sal no eleve la presión tanto como el agua pura y, sin embargo, que el sodio de la dieta sea beneficioso; los efectos crónicos de la sal son los que producen el beneficio (pero no los agudos). El incremento crónico del sodio en la dieta, con el fin de conseguir una eliminación urinaria en valores de 150-200 mEq de sodio va a aumentar la presión arterial, sobre todo si se administra de forma conjunta con el mineralocorticoide fludrocortisona.

Fármacos

Fludrocortisona

Durante 50 años, la fludrocortisona ha sido el pilar fundamental en el tratamiento de la hipotensión ortostática (Freeman, 2003), pero su éxito limitado ha conducido a la aparición de numerosos agentes alternativos, que a veces son de utilidad (Tabla 81.11). En calidad de mineralocorticoide como la aldosterona, la fludrocortisona al principio aumenta el volumen sanguíneo de forma secundaria a una retención de sodio. Este efecto tarda de varios días a semanas en ser máximo. Aunque el volumen plasmático puede retornar después a sus valores basales, en muchos pacientes continúa existiendo un efecto hipertensor residual que es beneficioso, debido en parte al aumento de la resistencia vascular periférica, al incremento de la respuesta hipertensora a la noradrenalina y a la acumulación de líquido extravascular (edema) en las piernas, lo que limita el «remansamiento» de la sangre. La fludrocortisona se absorbe rápidamente tras su ingestión por vía oral y su semivida plasmática es de 2-3 horas. De todas formas, su semivida biológica es muy superior, por la aparición de cambios nucleares en el transporte del sodio. Por tanto, incluso una pauta de administración una sola vez al día suele ser aceptable.

Deben tenerse en cuenta varias cuestiones en relación con el uso óptimo de la fludrocortisona. En primer lugar, debido a que su efecto hipertensor completo tarda 1 a 2 semanas en aparecer, los ajustes de las dosis no deben efectuarse con mayor frecuencia que

TABLA 81.11

Tratamiento farmacológico de la insuficiencia autónoma y medidas no farmacológicas

Fludrocortisona (9a-fluorohidroclortisona)
Aminas simpaticomiméticas
• Midodrina
• Feniipropanolamina
• Droxidopa (L-DOPS)
Inhibidores de la ciclooxigenasa
• indometacina
• Ibuprofeno
Alcaloides del cornezuelo de centeno
• Ergotamina
• Meslato de dihidroergotamina
Análogos de la somatostatina
• Somatostatina
• Acetato de octreótido
Antihistamínicos
• Difenhidramina
• Ranitidina
Otros fármacos
• Antagonistas de la dopamina: metoclopramida, domperidona
• Agonistas y antagonistas α_2 : clonidina, metildopa, yohimbina
• Antagonistas p
• Antagonistas de la serotonina: clproheptadina
• Análogos de la vasopresina
• Vasodiladores: hidralazina, minoxidilo
• Eritropoyetina
Medidas no farmacológicas
• Maniobras físicas
• Agua
• Elevación de la cabecera de la cama
• Traje antigravedad

α_2 : receptor α_2 -adrenérgico; p: receptor p-adrenérgico.

a intervalos semanales. La dosis inicial debe ser de 0,05-0,1 mg (habitualmente la segunda) al día, con uno o dos ajustes semanales incrementando 0,1 mg para obtener un aumento de peso de unos 2-4 kg y un ligero edema maleolar. El paciente debe ser instruido sobre el curso evolutivo esperado de su efecto. Es raro obtener un beneficio añadido con dosis superiores a 0,2 mg/día por vía oral, pero se aceptan dosis de hasta 2 mg/día. El efecto glucocorticoide es mínimo o nulo con dosis en el rango de 0,1-0,2 mg/día, pero tras una dosis única de 2 mg se produce una disminución de las concentraciones de cortisol de forma secundaria a la supresión de la hormona corticotropina. El aumento de peso constituye un buen índice de la dosis necesaria, y dicho incremento secundario a la retención hídrica debe limitarse a 2-4 kg. Debido a que gran parte del efecto sobre la presión arterial se relaciona con esta retención de líquidos, el paciente debe ser instruido a aceptar un cierto grado de edema. No debe emplearse la fludrocortisona en pacientes que no toleran la retención de líquidos; ello raramente constituye un motivo, porque estos pacientes casi nunca presentan una hipotensión ortostática. Si en un paciente con insuficiencia autónoma aparecen síntomas de congestión e incluso de edema pulmonar tras un aumento de volumen plasmático inducido por fludrocortisona, estos síntomas responden muy rápidamente a la adopción de la posición en sedestación o en bipedestación.

La fludrocortisona presenta algunos efectos secundarios poco habituales. Casi el 50% de los pacientes desarrollan una hipopotasemia que puede aparecer a la semana o a las 2 semanas de tratamiento. Responde a la administración de suplementos de potasio por vía oral, que se administran de forma crónica en estos pacientes. Un porcentaje menor de pacientes, quizás un 5%, desarrollan una hipomagnesemia concomitante y aunque la corrección de la hipopotasemia a menudo conduce a la corrección secundaria de la hipomagnesemia, si ésta no es completa pueden añadirse pequeñas dosis de sulfato de magnesio (o de carbonato cálcico). La fludrocortisona suele producir una cefalea leve en personas jóvenes, pero raramente en casos de insuficiencia autónoma grave. Otro problema habitual es el desarrollo de hipertensión de decúbito. Aunque dicha hipertensión puede contrarrestarse de forma aguda con la elevación de la cabecera de la cama, levantando o sentando al paciente o administrándole un tenipé de hidratos de carbono, en caso de que persista puede ser necesario reducir la dosis del fármaco o retirarlo. Algunos pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos deberán aumentar la dosis de éste mientras reciben fludrocortisona. Recientes mejoras en el conocimiento de las consecuencias sobre la salud de los antagonistas de la aldosterona en la insuficiencia cardíaca han alertado a los médicos sobre problemas teóricos que pueden existir en la estimulación a largo plazo de los receptores de mineralocorticoides.

En los últimos años, los agonistas adrenérgicos (simpaticomiméticos) han sustituido de manera progresiva a la fludrocortisona en el tratamiento de la insuficiencia autónoma. Esto se debe a la relativa facilidad para ajustar el tratamiento farmacológico a los momentos del día en los que el efecto hipertensor es especialmente necesario, mientras que la administración de fludrocortisona produce un efecto homogéneo durante 24 horas, incluso con una sola dosis al día. Debido a que muchos pacientes con disfunción autónoma presentan hipotensión en decúbito, la fludrocortisona puede suponer una desventaja significativa, ya que puede empeorar la hipertensión nocturna.

Midodrina

Se trata del agente simpaticomimético más habitualmente utilizado (Low et al. 1997). Es un profármaco que se hidroliza en el hígado pasando a su forma activa, la desglímidodrina. Su efecto máximo aparece una hora después de su administración oral y su duración suele ser de 4-6 horas. Los efectos secundarios suelen ser, en general, leves y dependientes de la dosis, y entre ellos se incluyen la piloerección (piel de gallina) y la retención urinaria. Debido a que la midodrina no atraviesa la barrera hematoencefálica, no aparecen los efectos centrales que sí lo hacen cuando se administra efedrina, pseudoefedrina u otras aminas simpaticomiméticas. Los síntomas de la piel de gallina suelen ser transitorios y no muy molestos para la mayoría de pacientes, pero algunos encuentran que este efecto es significativamente molesto, en especial en el cuero cabelludo e incluso pueden suprimir el fármaco por la aparición de este efecto secundario. Sin embargo, es habitual que la mayor parte de los pacientes con hipotensión ortostática muy grave vean a la sensación de piel de gallina como una señal de que el efecto hipertensor de la midodrina está presente y que, a partir de entonces, su capacidad funcional va a aumentar. La mayoría de pacientes reciben entre 2,5 y 10 mg cada 3-4 horas, hasta un máximo de 40 mg/día. Cuando se administra por primera vez este fármaco a un paciente que nunca ha recibido, puede ser interesante administrar una dosis de prueba de 1,25 mg, sobre todo si las concentraciones plasmáticas de noradrenalina son bastante bajas.

Droxidopa

Este fármaco se está empezando a emplear con mayor frecuencia para el tratamiento de la hipotensión ortostática (Freeman et al, 1999; Kaufmann et al, 2003). También se trata de una especie de profármaco. Por sí mismo posee un escaso efecto, pero en el organismo se convierte directamente en noradrenalina a través de la L-aromatasa aminoácido descarboxilasa. La droxidopa es especialmente beneficiosa en pacientes con déficit de dopamina beta-hidroxilasa, porque el fármaco compensa de forma directa el defecto enzimático de este trastorno genético. Sin embargo, la droxidopa también se está aplicando para el tratamiento de otros trastornos disautónomos, entre los que se incluyen la insuficiencia autónoma pura y la MSA. El efecto máximo del profármaco aparece a las 5 horas de su ingestión. La función última de los agentes de acción directa como la midrodina frente a la L-DOPS dependerá del resultado de futuros estudios comparativos entre ambos planteamientos. La droxidopa presenta un efecto muy potente en el tratamiento del déficit de DBH con ausencia congénita de noradrenalina; mediante el uso de la droxidopa, un paciente con déficit de DBH recientemente finalizó una carrera de maratón de 41,8 km (Garland et al, 2005).

Eritropoyetina

En la insuficiencia autónoma es habitual observar una anemia de grado leve. Cuando se comparan las concentraciones de hematócrito y hemoglobina frente a las de eritropoyetina en estos pacientes, se observa que la concentración de esta última es inferior a la esperada teniendo en cuenta el grado de anemia detectado. Por este motivo, la eritropoyetina se indica como tratamiento para incrementar la capacidad funcional de los pacientes con hipotensión ortostática y anemia. Este tratamiento es bastante costoso y las aseguradoras médicas suelen poner trabas para su administración en una enfermedad neurológica. El testimonio de pacientes que han recibido este tratamiento es muy significativo, pero no existen ensayos controlados y a largo plazo que corroboren sus efectos. Es posible que con la resolución de la anemia y la normalización del hematócrito estos pacientes tengan un aspecto más saludable para sus familiares y para su entorno, y con ello pueden recibir un refuerzo positivo sobre su enfermedad basándose en este tratamiento. Se debe ser cuidadoso al aplicarlo ya que, en otros contextos, por ejemplo en la insuficiencia renal crónica, la normalización del hematócrito con eritropoyetina parece provocar una mayor tasa de mortalidad en comparación con la observada en los pacientes en los que se realizó una corrección menos agresiva de su hematócrito.

Ocreotido

Se trata de un análogo de la somatostatina con efectos significativos sobre el tracto gastrointestinal. Administrado a dosis bajas en pacientes con un trastorno autónomo suele producir un incremento de la presión arterial, a veces escasa, al igual que los efectos secundarios. Habitualmente los autores empiezan con una dosis de 12,5 (jg. Por desgracia, el ocreotido debe administrarse por vía subcutánea, igual que la insulina. Su efecto aparece en pocos minutos y dura unas pocas horas. Casi todos los pacientes experimentan cierto aumento de la presión arterial cuando presentan un trastorno autónomo de base, pero algunos tienen incrementos iguales o superiores a 40 mmHg y consideran que el fármaco es lo suficientemente útil como para justificar su administración subcutánea. En los pacientes tratados por el

autor, no se han superado dosis de 25 (jg para el tratamiento de la presión arterial. Sin embargo, dosis muy altas pueden provocar náuseas o trastornos de la motilidad gastrointestinal. Su uso a largo plazo (durante años) puede aumentar el riesgo de litiasis biliar, si bien el autor de este capítulo no ha observado todavía este tipo de complicación a dosis bajas en su serie de pacientes.

AGRADECIMIENTOS

El autor desea hacer patente su agradecimiento a Ella Henderson por la preparación del manuscrito y reconoce estar en deuda con Christopher J. Mathias, Phillip A. Low, Italo Biaggioni, Jens Jordan, Neal Benowitz, Robert D. Fealey, Steven Vernino y Wouter Wieling.

Bibliografía

- Axelrod, F. B., & Hiltz, M. J. 2003, Inherited autonomic neuropathies, *Semin Neurol*, vol. 23, pp. 381-390
- Axelrod, F. B., Chelimsky, G. G., & Weese-Mayer, D. E. 2006, Pediatric autonomic disorders, *Pediatrics*, vol. 118, pp. 309-321
- Benarroch, E. E. 1997, *Central Autonomic Network: Functional Organization and Clinical Correlations*, Futura, Armonk, NY
- Benditt, D. G., Blanc, J. J., Brignole, M., & Sutton, R. 2006, *The Evaluation and Treatment of Syncope: A Handbook for Clinical Practice*, 2nd ed, Blackwell Publishing, London
- Benowitz, N. L. 2004, Drug-induced autonomic disorders, in *Primer on the Autonomic Nervous System*, 2nd ed., edited by D. Robertson, I. Biaggioni, G. Bumstock, & P. A. Low, Elsevier, New York, pp. 336-338
- Cariga, P., Catley, M., Mathias, C. J., et al. 2002, Organisation of the sympathetic skin response in spinal cord injury, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 72, pp. 356-360
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., Josephs, O., et al. 2003, Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence, *Brain*, vol. 126, pp. 2139-2152
- Fealey, R. D. 2004, Disorders of sweating, in *Primer on the Autonomic Nervous System*, edited by D. Robertson, I. Biaggioni, G. Bumstock, & P. A. Low, Elsevier, New York, pp. 354-357
- Fenton, A. M., Hammill, S. C., Rea, R. F., et al. 2000, Vasovagal syncope, *Ann Intern Med*, vol. 133, pp. 714-725
- Freeman, R. 2003, Treatment of orthostatic hypotension, *Semin Neurol*, vol. 23, pp. 435-442
- Freeman, R., & Komaroff, A. L. 1997, Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *Am J Med*, vol. 102, pp. 357-364
- Freeman, R., Landsberg, L., & Young, J. 1999, The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threo-dihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial, *Neurology*, vol. 53, pp.2151-2157
- Freeman, R., Lirofonis, V., Farquhar, W. B., & Risk, M. 2002, Limb venous compliance in patients with idiopathic orthostatic intolerance and postural tachycardia, *J Appl Physiol*, vol. 93, pp. 636-644
- Garland, E. M., Raj, S. R., Demartinis, N., & Robertson, D. 2005, Marathon runner with severe autonomic failure, *Lancet*, vol.366, suppl. 1, p. S13
- Geser, F., Wenning, G. K., Poewe, W., & McKeith, I. 2005, How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art, *Mov Disord*, vol. 20, Suppl 12, pp. S11-S20
- Gold, P. W., Wong, M. L., et al. 2005, Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 102, pp. 8303-8308
- Goldstein, D. S. 2001, *The Autonomic Nervous System in Health and Disease*, Marcel Dekker, New York
- Hussain, I. F., Brady, C. M., Swinn, M. J., et al., 2001, Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 71, pp. 371-374
- Jacob, G., Costa, F., Shannon, J. R., et al. 2000, The neuropathic postural tachycardia syndrome, *N Engl J Med*, vol. 343, pp. 1008-1014
- Jacob, G., Raj, S. R., Ketch, T., et al. 2005, Postural pseudoanemia: posture-dependent change in hematocrit, *Mayo Clin Proc*, vol. 80, pp. 611-614
- Jardine, D. L., Krediet, C. T., Cortelli, P., & Wieling, W. 2006, Fainting in your sleep? *Clin Auton Res*, vol. 16, pp.76-78
- Jordan, J., Shannon, J. R., Black, B. K., et al. 2000, The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? *Circulation*, vol. 101, pp. 504-509
- Jordan, J., & Biaggioni, I. 2002, Diagnosis and treatment of supine hypertension in autonomic failure patients with orthostatic hypotension, *J Clin Hypertens (Greenwich)*, vol. 4, pp. 139-145
- Jordan, J., Shannon, J. R., Diedrich, A., et al. 2004, Water potentiates the pressor effect of ephedra alkaloids, *Circulation*, vol. 109, pp. 1823-1825
- Kaufmann, H., Saadia, D., Voustantiounk, A., et al. 2003, Norepinephrine precursor therapy in neurogenic orthostatic hypotension, *Circulation*, vol. 108, pp. 724-728
- Kaufmann, H., Nahm, K., Purohit, D., & Wolfe, D. 2004, Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies, *Neurology*, vol. 63, pp. 1093-1095
- Ketch, T., Biaggioni, I., Robertson, R., & Robertson, D. 2002, Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia, *Circulation*, vol. 105, pp. 2518-2523
- Kim, C. H., Zabetian, C. P., Cubells, J. F., et al. 2002, Mutations in the dopamine P-hydroxylase gene are associated with human norepinephrine deficiency, *Am J Med Genet*, vol. 108, pp. 140-147
- Klein, C. M., Vernino, S., Lennon, V. A., et al. 2003, The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies, *Ann Neurol*, vol. 53, pp. 752-758
- Krediet, C. T., de Bruin, I., Ganzeboom, K. S., et al. 2005, Leg crossing, muscle tensing, squatting, and the crash position are effective against vasovagal reactions solely through increases in cardiac output, *J Appl Physiol*, vol. 99, pp. 1697-1703
- Kurisu, S., Sato, H., Kawagoe, T., et al. 2002, Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction, *Am Heart J*, vol. 143, pp. 448-455
- Low, P. A. 1997, *Clinical Autonomic Disorders*, 2nd ed., Lippincott, Philadelphia
- Low, P. A. 2004, Laboratory evaluation of autonomic function, *Suppl Clin Neurophysiol*, vol. 57, pp. 358-368
- Low, P. A., Gilden, J. L., Freeman, R., et al. for the Midodrine Study Group. 1997, Efficacy of midodrine vs. placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *JAMA*, vol. 277, pp. 1046-1051
- Low, P. A., James, S., Peschel, T., et al. 2004, Zonisamide and associated oligohydrosis and hyperthermia, *Epilepsy Res*, vol. 62, pp. 27-34
- Mathias, C. J. 2004, Autonomic disturbances in spinal cord injuries. In *Primer on the Autonomic Nervous System*, edited by D. Robertson, I. Biaggioni, G. Bumstock, & P. A. Low, Elsevier, New York, pp. 298-301
- Mathias, C. J. 2006, Orthostatic hypotension and paroxysmal hypertension in humans with high spinal cord injury, *Prog Brain Res*, vol. 152, pp. 231-243
- Mathias, C. J., Deguchi, K., & Schatz, I. 2001, Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients, *Lancet*, vol. 357, pp. 348-353
- Mathias, C. J., & Bannister, R. 2002, *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, University Press, Oxford
- Mosqueda-Garcia, R., Furlan, R., Tank, J., & Fernandez-Violante, R. 2000, The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope, *Circulation*, vol. 102, pp. 2898-2906
- Parikh, S. M., Diedrich, A., Biaggioni, I., & Robertson, D. 2002, The nature of the autonomic dysfunction in multiple system atrophy, *J Neurol Sci*, vol. 200, pp. 1-10
- Rabinstein, A. A., & Wijdicks, E. F. M. 2004, The autonomic storm, In *Primer on the Autonomic Nervous System*, edited by D. Robertson, I. Biaggioni, G. Bumstock, & P. A. Low, Elsevier, New York, pp. 257-259
- Raj, S. R., Biaggioni, I., Yamhure, P. C., et al. 2005, Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome, *Circulation*, vol. 111, pp. 1574-1582.

- Robertson, D., Biaggioni, I., Bumstock, G., & Low, P. A. 2004, *Primer on the Autonomic Nervous System*, 2nd ed., Elsevier, New York
- Robertson, D., & Garland, E. M. 2005, Dopamine P-hydroxylase deficiency (GeneClinics), *GeneClinics*, available at <http://www.geneclinics.org/servlet/access?db=geneclinics&id=8888891&key=YFQFVXIfQFoXz&gry=&fcn=y&fw=1017&filename=/profiles/dbh/index.html>.
- Schondorf, R., & Freeman, R. 1999, The importance of orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome, *Am J Med Sci*, vol. 317, pp. 117-123
- Seppi, K., Schocke, M. F., Wenning, G. K., & Poewe, W. 2005, How to diagnose MSA early: the role of magnetic resonance imaging, *J Neural Transm*, vol. 112, pp. 1625-1634
- Shannon, J. R., Diedrich, A., Biaggioni, I., et al. 2002, Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes, *Am J Med*, vol. 112, pp. 355-360
- Shibao, C., Arzubiaga, C., Roberts, L. J., et al. 2005, Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders, *Hypertension*, vol. 45, pp. 385-390
- Strickberger, S. A., Benson, D. W., Biaggioni, I. et al. 2006, AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society, *Circulation*, vol. 113, pp. 316-327
- Timmers, H. J., Wieling, W., Karemaker, J. M., & Lenders, J. W. 2003, Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans, *J Physiol*, vol. 553, pp. 3-11
- Tutaj, M., Marthol, H., Berlin, D., et al. 2006, Effect of physical counter-maneuvers on orthostatic hypotension in familial dysautonomia, *J Neurol*, vol. 253, pp. 65-72
- van Dijk, N., Quartieri, F., Blanc, J. J., et al. for the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial), 2006, Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope, *J Am Coll Cardiol*, vol. 48, pp. 1652-1657
- Vemino, S., Low, P. A., Fealey, R. D., et al. 2000, Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies, *N Engl J Med*, vol. 343, pp. 847-855
- Vodusek, D. B. 2005, How to diagnose MSA early: the role of sphincter EMG, *J Neural Transm*, vol. 112, pp. 1657-1668
- Wenning, G. K., Colosimo, C., Geser, F., & Poewe, W. 2004, Multiple system atrophy, *Lancet Neurol*, vol. 3, pp. 93-103
- Wenning, G. K., Geser, F., & Poewe, W. 2005, Therapeutic strategies in multiple system atrophy, *Mov Disord*, vol. 20, suppl. 12, pp. S67-S76
- Wieling, W. 2004, Physical measures, In *Primer on the Autonomic Nervous System*, edited by D. Robertson, I. Biaggioni, G. Bumstock, & P. A. Low, Elsevier, New York, pp. 403-406
- Wittstein, I. S., Thiemann, D. R., Lima, J. A., et al. 2005, Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress, *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 539-548

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

C A P Í T U L O 33 TRASTORNOS

DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

Donald B. Sanders y James F. Howard, Jr.

Miastenia gravis 2401

- Epidemiología de la miastenia gravis 2401
- Presentación clínica de la miastenia gravis 2401
- Hallazgos físicos en la miastenia gravis 2402
- Herencia de la miastenia gravis 2403
- Inmunopatología de la miastenia gravis 2403
- El timo en la miastenia gravis 2404
- Procedimientos diagnósticos en la miastenia gravis 2404
- Tratamiento de la miastenia gravis 2406
- Asociación de la miastenia gravis con otras enfermedades 2411
- Plan terapéutico para la miastenia gravis 2411
- Miastenia gravis positiva a anticuerpos anti-MuSK 2412
- Miastenia gravis seronegativa 2413
- Situaciones especiales 2413

Síndromes miasténicos congénitos 2414

- Deficiencia congénita de AChR 2415
- Deficiencia de acetilcolina transferasa 2415
- Síndrome miasténico congénito del canal lento 2415

Síndrome de Lambert-Eaton 2415

- Procedimientos diagnósticos en el síndrome de Lambert-Eaton 2416
- Inmunopatología del síndrome de Lambert-Eaton 2416
- Tratamiento del síndrome de Lambert-Eaton 2417
- Síndrome de superposición de miastenia gravis/síndrome de Lambert-Eaton 2417
- Fármacos que empeoran la miastenia gravis y el síndrome de Lambert-Eaton 2417

Botulismo 2418

- Características clínicas del botulismo 2418
- Hallazgos electromiográficos en el botulismo 2419
- Tratamiento del botulismo 2419

Otras causas de anomalías de la transmisión neuromuscular 2419

www.medilibros.com

MASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis (MG) es el trastorno primario más frecuente de la transmisión neuromuscular. La causa habitual es una alteración inmunitaria adquirida, pero algunos casos (miastenia congénita) se deben a alteraciones genéticas de la unión neuromuscular (UNM). En los últimos 30 años se ha aprendido mucho sobre la fisiopatología y la inmunopatología de la MG. Lo que fue una vez una enfermedad relativamente oscura que interesaba sobre todo a los neurólogos, es hoy en día la enfermedad autoinmunitaria mejor caracterizada y mejor comprendida. Se dispone de numerosos tratamientos potencialmente eficaces y el beneficio que éstos producen en la MG posee implicaciones para el tratamiento de otros trastornos autoinmunitarios más frecuentes. La base de este capítulo es la experiencia de los autores con más de 1.600 pacientes con MG atendidos conjuntamente con nuestros colegas a lo largo de 30 años.

Epidemiología de la miastenia gravis

Se calcula que hay, aproximadamente, 60.000 pacientes con MG en Estados Unidos (Phillips, 2004). Como, con frecuencia, la MG es infradiagnosticada, la verdadera prevalencia es probablemente mayor. Los estudios epidemiológicos han demostrado una tendencia hacia un aumento de la prevalencia y un descenso de la tasa de mortalidad por

MG en los últimos 50 años. El principal factor causal de ambos es un incremento de la esperanza de vida tras el diagnóstico. La edad de comienzo en mujeres suele ser en la segunda y en la tercera décadas y en hombres en la sexta década de la vida. A medida que la población envejece, la edad media de comienzo se incrementa en concordancia. En la actualidad se ven afectados más hombres que mujeres y la mayoría de pacientes con MG en Estados Unidos son mayores de 50 años.

Presentación clínica de la miastenia gravis

La mayoría de los pacientes con MG consultan por disfunción o debilidad de músculos específicos. Aunque también pueden tener cansancio, no suele ser éste el motivo de la consulta ni el síntoma principal. En dos tercios de nuestros pacientes el síntoma inicial fue ptosis o diplopia; casi todos habían presentado ambos síntomas en el plazo de 2 años. En una sexta parte de los pacientes el síntoma inicial fue la dificultad para masticar, tragar o hablar y, en el 10%, la debilidad de los miembros. Raramente, la debilidad inicial se limitaba a grupos musculares aislados, como los extensores del cuello o de los dedos, los flexores de la cadera o los dorsiflexores del tobillo.

Es habitual que la debilidad miasténica fluctúe durante el día, suele ser menor por la mañana y peor conforme avanza el día, en especial tras la utilización prolongada de los músculos afectados. Los síntomas oculares empeoran al leer, al ver la televisión o al conducir, sobre todo