

---

## EVALUACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

---

CARLOS A. MORILLO, JUAN C. GUZMÁN

---

### INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo (SNA) es una extensa red neuronal que juega un papel importante en el control de la homeostasis y de las funciones viscerales. La mayoría de las funciones reguladas por el SNA son inconscientes, sin embargo, las emociones y los estímulos somato-sensoriales tienen profunda influencia sobre su actividad.

Durante las dos últimas décadas, la evaluación clínica del SNA se ha convertido en campo de investigación biomédica que posee amplias aplicaciones clínicas. Las pruebas de función autonómica (PFA) se han validado y estandarizado para su realización rutinaria en la práctica clínica. Las PFA son utilizadas por cardiólogos, gastroenterólogos, urólogos, neurólogos, especialistas en dolor y endocrinólogos.

Este artículo revisará algunos aspectos generales de la anatomía del SNA, las PFA más frecuentemente utilizadas en la práctica clínica y su interpretación. La evaluación, del SNA cumple tres propósitos: definir si la función autonómica es normal o anormal, definir la severidad de la disfunción así como el sitio de la lesión y definir si la anormalidad es primaria o secundaria e indicar el pronóstico y el tratamiento.

### ANATOMÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El SNA tiene componentes en cada nivel del sistema nervioso: existe un componente central conocido como la red autonómica central (RAC) que incluye la ínsula, la corteza prefrontal medial, el hipotálamo, la amígdala, la médula ventrolateral, el núcleo del tracto solitario (NTS), el núcleo parabraquial, la zona

periacueductal y los órganos paraventriculares. La ínsula, en conexión con el hipotálamo, el tálamo, el núcleo parabraquial y el NTS, forman un área sensomotora visceral importante. La activación de la corteza insular induce hipertensión, taquicardia, piloerección, dilatación pupilar y aumento de la salivación así como alteraciones en la función gastrointestinal. La estimulación de la corteza prefrontal medial, que tiene conexiones con la amígdala, el hipocampo, el tálamo, hipotálamo, los núcleos parabraquiales y el NTS, producen efectos contrarios como bradicardia, hipotensión y modulación de la secreción gástrica. El hipotálamo es el órgano más importante de la RAC porque controla las funciones vitales integrando el sistema neuroendocrino con el SNA. La amígdala permite la integración de las emociones, los estímulos internos y externos y la generación de respuestas efectoras autonómicas. En el mesencéfalo, el núcleo parabraquial y la zona periacueductal son áreas de integración central. La zona periacueductal también juega un papel crucial en la modulación del dolor. Las zonas del tallo cerebral de la médula oblongata que modulan la mayoría de los reflejos cardiorrespiratorios son la médula ventrolateral y el NTS. Finalmente, los órganos circunventriculares sensan los cambios humorales que participan en la modulación de la función autonómica.

A nivel periférico, el SNA se divide en sistema nervioso simpático (SNS) y parasimpático (SNP) con función antagónica específica. Las neuronas preganglionares del SNS se encuentran localizadas en la columna intermediolateral de la médula espinal. Sus axones realizan sinápsis en los ganglios prevertebrales y paravertebrales desde donde las fibras post-sinápticas viajan largas distancias innervando los diferentes órganos. El SNS es un sistema difuso, capaz de generar respuestas

masivas a la liberación de epinefrina por parte de la glándula suprarrenal. De otro lado, las neuronas preganglionares del SNP corresponden a grupos de pares craneales y neuronas sacras. El SNP actúa de manera selectiva pues sus axones preganglionares realizan sinapsis en ganglios que se encuentran cerca al órgano efector.

## Neurotransmisores del SNA

La acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor clásico de las neuronas preganglionares en los SNS y SNP. Las neuronas postganglionares del SNS liberan norepinefrina (NE) con la excepción de las fibras sudomotoras que liberan ACh. Así mismo, las neuronas parasimpáticas postganglionares liberan ACh en la sinapsis. Existen además, algunos neuropeptidos y otros neurotransmisores que intervienen en la actividad del SNA en el sistema nervioso central y visceral que modulan la integración de funciones múltiples como la cognición, el dolor y la locomoción. Los más comunes son la colecistoquinina, la sustancia p, la somatostatina, encefalinas, neuroquininas, óxido nítrico, péptido intestinal vasoactivo, el neuropeptido y la serotonina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. A nivel visceral las purinas, las prostaglandinas y otros péptidos como las dinorfinas participan en la modulación autonómica

## PRUEBAS DE FUNCIÓN AUTONÓMICA

### Generalidades

Debido a que las fibras postganglionares del SNA no son mielinizadas estas no se pueden evaluar de manera directa con técnicas neurofisiológicas convencionales con estudios de conducción y electromiografía. Por la tanto la única forma de evaluar la función autonómica es de manera indirecta cuantificando las respuestas a estímulos externos.

A continuación se describen algunas PFA que se utilizan frecuentemente en la práctica clínica (Tabla 1). Las indicaciones

para la realización de las PFAs se describen en la tabla 2.

### Pruebas clínicas

Las PFA clínicas permiten demostrar la presencia y distribución de la falla autonómica. La realización de una buena historia clínica y examen físico deben orientar a la sospecha diagnóstica de disautonomía. Existen diferentes perfiles estandarizados de síntomas autonómicos que aumentan el rendimiento diagnóstico de las pruebas, entre los más utilizados y validados se encuentra el perfil de síntomas autonómicos y la escala compuesta de síntomas autonómicos de la clínica Mayo. El objetivo específico de las PFA clínicas es diagnosticar la falla autonómica y definir la severidad y distribución de ésta, localizando el sitio probable de la lesión.

### Preparación del paciente

Para realizar las PFA se requiere que los pacientes tengan un ayuno mínimo de cuatro horas. De la misma manera se recomienda evitar el consumo de bebidas alcohólicas, xantinas o nicotina 24 horas antes de los procedimientos. También es aconsejable suspender algunos medicamentos que actúen sobre la función autonómica para garantizar la confiabilidad de los resultados y/o evitar enmascaramientos diagnósticos. Los medicamentos que pueden interferir en la respuesta del SNA se resumen en la tabla 3. El paciente no debe presentar ninguna enfermedad aguda durante las 48 horas previas y se debe evitar el ejercicio físico exagerado 24 horas antes de las PFA.

### Pruebas de función cardiovascular

Las PFA que evalúan la función autonómica cardiovascular están basadas en la medición de las repuestas a estímulos específicos de los arcos reflejos que se originan en los mecanorreceptores de pulmonares estiramiento y los mecanorreceptores de presión localizados en las aurículas y los grandes

Tabla 1. Pruebas de función autonómica.

<b>Cardiovasculares</b>	
<b>Fisiológicas</b>	
	Estrés ortostático (Mesa Basculante)
	Ortostatismo activo (Índice 30:15)
	Estímulo presor (Ejercicio isométrico, frío en mano o cara y estrés mental)
	Respiración profunda controlada
	Maniobra de Valsalva
	Masaje del seno carotídeo
	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
	Sensibilidad Barorrefleja
	Microneurografía de nervio peroneo
	Innervación autonómica cardíaca
<b>Bioquímicas</b>	
	Noradrenalina plasmática (En reposo y durante el estrés ortostático)
	Catecolaminas en orina
	Actividad de renina plasmática y aldosterona
<b>Farmacológicas</b>	
	Noradrenalina (Respuesta vascular)
	Isoproterenol (Sensibilidad beta-adrenérgica)
	Tiramina (Respuesta presora y de noradrenalina)
	Edrofonio (Respuesta de noradrenalina)
	Atropina (Bloqueo parasimpático cardíaco)
<b>Función sudomotora</b>	
	Test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor (QSART)
	Test de sudoración termoregulatoria
<b>Gastrointestinal</b>	
	Estudios de bario, video fluoroscopia, endoscopia, estudios de vaciamiento gástrico.
<b>Función renal y del tracto urinario</b>	
	Excreción de sodio y potasio en 24 horas, estudios urodinámicos, urografía intravenosa, ultrasonido, electromiografía del esfínter de la vejiga.
<b>Función sexual</b>	
	Pletismografía peneana y prueba de papaverina intracavernosa
<b>Respiratorio</b>	
	Laringoscopia y estudios de sueño
<b>Pruebas oculares</b>	
	Prueba de Schirmer
	Función pupilar (Farmacológica y fisiológica)

**Tabla 2. Indicaciones para la realización de pruebas de función autonómica.**

1. Cuando se sospecha falla autonómica generalizada  
Neuropatía autonómica  
Atrofia multisistémica  
Falla autonómica pura
2. Para diagnosticar neuropatías autonómicas limitadas (Ej.: colinérgica, adrenérgica, regional o distal)
3. Cuando se sospecha neuropatía de fibras pequeñas
4. Para diagnosticar síndromes de intolerancia ortostática (Ej: taquicardia postural ortostática, taquicardia sinusal inapropiada, falla autonómica pura etc)
5. Para diagnosticar síncope neurocardiogénico
6. Para monitorizar el curso clínico de una neuropatía
7. Para evaluar respuesta a terapia
8. Para evaluar el compromiso autonómico en neuropatías periféricas
9. Para detectar compromiso autonómico en el síndrome de dolor simpáticamente mediado
10. En estudios clínicos de intervención

**Tabla 3. Medicamentos que pueden afectar las pruebas de función autonómica.**

- Anticolinérgicos  
Incluidos antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos (clorpromazina), antinauseosos antihistamínicos (dimenhidranato), relajantes musculares y medicamentos para resfriado común
- Simpaticomiméticos  
Alfa y beta agonistas periféricos y centrales
- Analgésicos (Barbitúricos, opiodes y AINES)
- Inhibidores de recaptación de serotonina tipo mixto (velafaxina y trazadona)
- Calcioantagonistas
- Capsaicina

vasos (aorta y carótidas). Para la realización de las PFA cardiovasculares se requiere un monitoreo no invasivo latido a latido de electrocardiograma y presión arterial mediante la técnica de servo pletismografía (Figura 1). A continuación se describen las PFA cardiovascular mas frecuentemente utilizadas en la práctica clínica.

### **Prueba de mesa basculante (PBM)**

Se realiza con dos propósitos: definir el tipo de respuestas cardio-vasculares durante

el estrés ortostático, identificar la presencia de reflejos neuralmente mediados que llevan a síncope recurrente tales como el síncope neurocardiogénico y los síndromes de taquicardia postural ortostática. La PBM usualmente se realiza en el laboratorio de fisiología autonómica utilizando una mesa motorizada y llevando a los pacientes a una inclinación de 60° a 70° (Figura 2). La respuesta normal al estrés ortostático se caracteriza por una disminución de la presión arterial con recuperación después del primer minuto de la prueba y mantenimiento de las variables hemodinámicas a largo plazo.

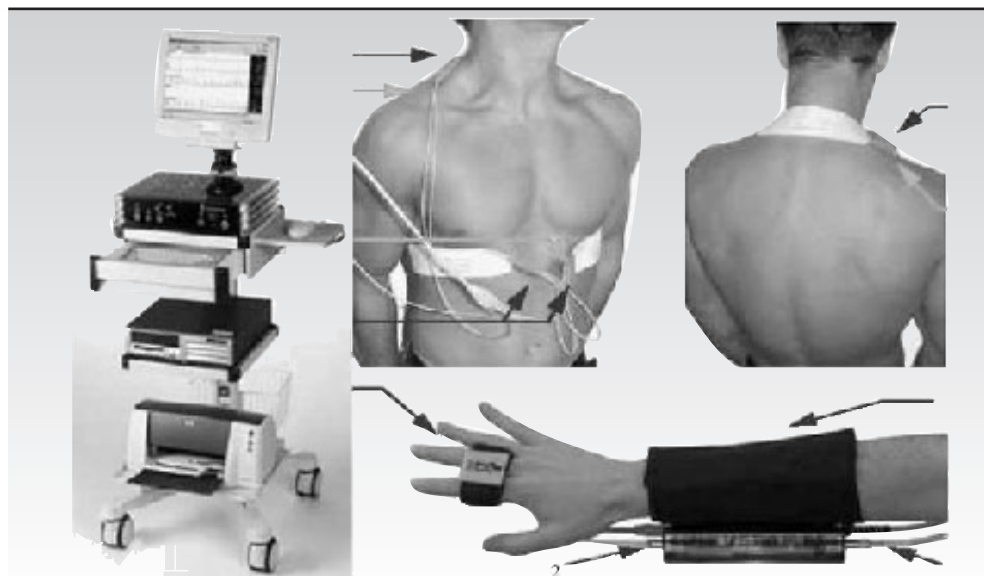


Figura 1. Monitor no invasivo de presión arterial y frecuencia cardíaca.

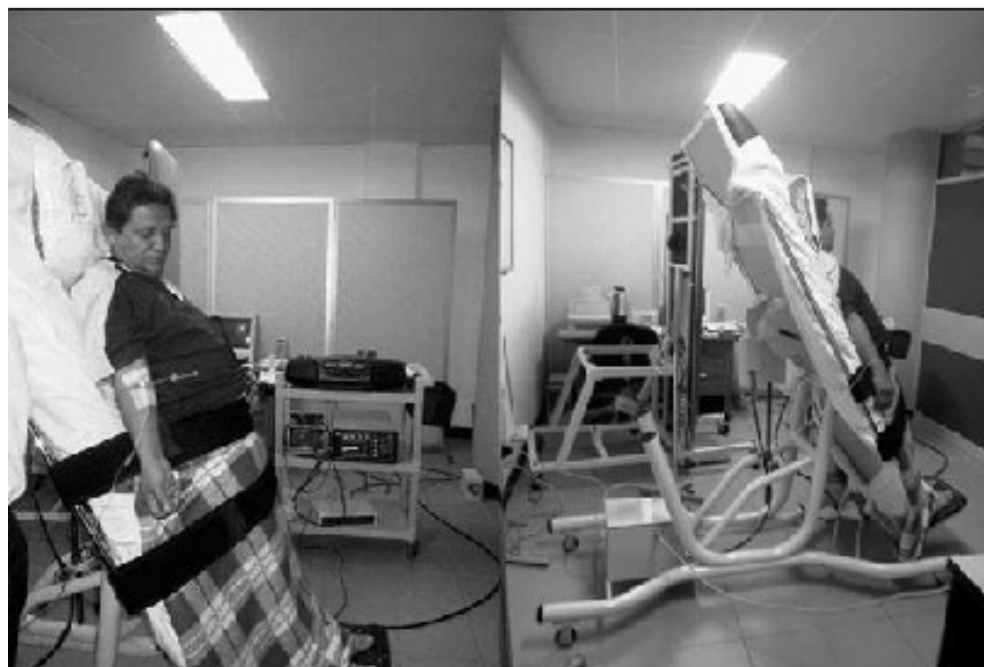


Figura 2. Prueba de mesa basculante.

La respuesta a la PMB identifica diferentes tipos de anomalías: la falla adrenérgica pura, que se caracteriza por una reducción progresiva en la presión arterial y presión de pulso sin cambios en la frecuencia cardíaca. Esta respuesta es frecuente en adultos mayores de sexo masculino. Otra manifestación relativamente frecuente, particularmente en pacientes jóvenes que se quejan de múltiples síntomas como fatiga, e hiperactividad con aumento de la sudoración y presíncope es una respuesta marcadamente exagerada de la frecuencia cardíaca ante el estrés ortostático denominado taquicardia postural. Por último la respuesta más frecuentemente observada es la inducción de síncope neurocardiogénico (vasovagal) caracterizada por la aparición abrupta de hipotensión y bradicardia asociada con pérdida del conocimiento.

La PMB se divide en dos fases: una fase inicial pasiva durante los primeros 15 minutos donde no se utilizan medicamentos inductores de respuesta vasovagal; si el paciente permanece conciente después de los 15 minutos de la fase pasiva se procede a administrar un medicamento inductor. Estudios previos sugieren la administración de nitroglicerina (dosis ajustada de 400 µg) vía sublingual o isoproterenol a una tasa de infusión de 1-3 µg. min vía endovenosa hasta alcanzar un incremento de la frecuencia cardíaca mayor al 20%. La respuesta a la PMB es considerada positiva si los síntomas de síncope o presíncope se asocian con una presión arterial sistólica menor de 70 mmHg con o sin bradicardia menor a 60 latidos por minuto (lpm) (Figura 3). Las respuestas neurocardiogénicas durante la PMB se caracterizan de acuerdo a la clasificación de VASIS-2 como: respuesta mixta [Tipo 1]; hipotensión con bradicardia, respuesta cardioinhibitoria [Tipo 2-A-B]; bradicardia menos de 40 latidos con o sin asistolia mayor de tres segundos y respuesta vasodilatadora [Tipo 3]; hipotensión sin bradicardia la frecuencia cardíaca disminuye menos del 10% en el momento de la presentación del síncope. La capacidad diagnóstica de la PMB es de aproximadamente 75%, con una especificidad cercana al 90%

**Ortostatismo activo (índice 30:15).** Al asumir la bipedestación, el volumen sanguíneo se concentra en los miembros inferiores causando una disminución del gasto cardíaco. Lo anterior lleva al aumento del tráfico simpático y a la retirada de la eferencia cardiovagal debido a la activación del barorreflejo. Esto se refleja en un aumento inmediato de la FC a los tres segundos del cambio de posición con un incremento posterior a los 12 segundos y una disminución de la FC de manera refleja a los 20 segundos de adaptación ortostática. Bajo monitoreo continuo de ECG y en condiciones de reposo se le pide al paciente que se asuma la posición erecta de manera rápida. Se debe grabar y almacenar la señal de ECG para posterior análisis. La respuesta de esta prueba cardiovagal se evalúa mediante el cálculo del índice 30:15 que corresponde a la relación entre el intervalo RR más largo (latido 30) y el intervalo RR mas corto (latido 15) después de asumir la bipedestación. Una respuesta disminuida en el índice 30:15 (<1.0) indica una alteración parasimpática en la modulación barorrefleja.

**Respuesta al estímulo presor.** Al estimular las vías aferentes simpáticas se produce un aumento de la presión arterial. El ejercicio isométrico y la estimulación cutánea al frío producen activación de receptores periféricos con el subsiguiente incremento de la presión arterial reflejando la integridad simpática vascular.

La prueba presora de ejercicio isométrico se realiza bajo monitoreo continuo de presión arterial y frecuencia cardíaca. Utilizando un dinamómetro de mano (Handgrip) se le pide al sujeto que comprima el dispositivo con el máximo de fuerza posible durante 2-3 minutos midiéndose los parámetros cardiovasculares durante el estímulo y durante la recuperación posterior inmediata. La diferencia entre la presión arterial diastólica antes de liberación de la fuerza y la presión arterial diastólica basal se utiliza como índice de medición de esta prueba. Una diferencia menor de 10 mmHg se considera anormal y representa una alteración en la rama eferente del SNS.

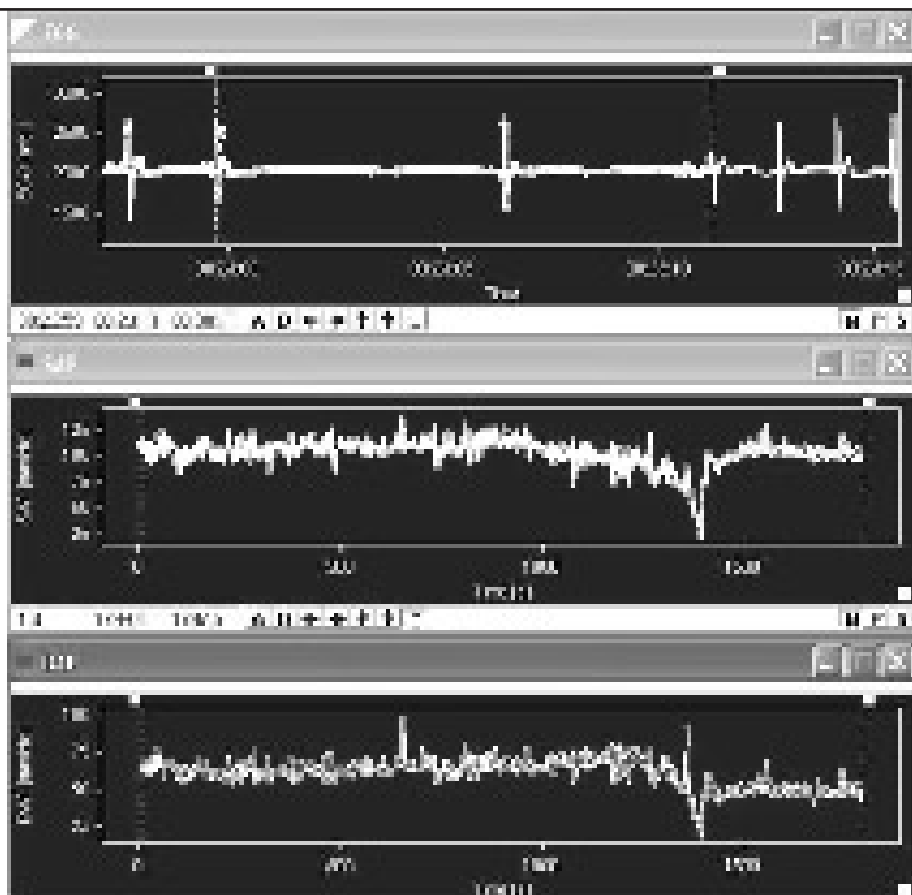


Figura 3. Respuesta vasovagal durante la prueba de mesa basculante.

De manera similar la prueba presora de respuesta cutánea al frío permite evaluar la respuesta eferente simpática mediante la activación de receptores periféricos de dolor con integración central. Bajo monitoreo no invasivo de presión arterial se le pide al paciente que introduzca la mano en una cubeta con hielo, usualmente a una temperatura menor de 4°C grados centígrados, durante dos minutos. Se mide la presión arterial en reposo y al final de la estimulación con frío. El cálculo de la diferencia de presión arterial sistólica es la medida mas confiable para determinar la respuesta de la prueba. Una respuesta disminuida indica alteración en las ramas

eferentes simpáticas. Por el contrario respuestas exageradas pueden corresponder a alteraciones en el componente aferente del barorreflejo.

**Respiración profunda controlada.** La frecuencia respiratoria tiene una influencia profunda en la variación del intervalo RR y es modulada casi en su totalidad por el tono vagal. Para la realización de la prueba se le pide al paciente que respire con una frecuencia controlada de seis ciclos por minuto. El registro continuo de la frecuencia cardíaca (FC) permite calcular la diferencia entre la FC máxima y la FC mínima de



cada ciclo respiratorio relacionadas con la inspiración y expiración respectivamente. Se promedian los resultados en los seis ciclos respiratorios y se obtiene el índice de diferencia inspiración-expiración (DIE) en latidos por minuto cuyo valor normal debe estar por encima de 15. Esta prueba evalúa el reflejo parasimpático mediado por activación e inhibición mecánica de la caja torácica sobre el nervio vago. Se pueden encontrar resultados anormales en diferentes disautonomías como la diabética y en pacientes con enfermedad coronaria e infarto agudo de miocardio. Una DIE <15 indica que hay compromiso de la modulación vagal tónica. Para la interpretación de esta prueba es importante tener en cuenta variables como edad, sexo, volúmenes respiratorios y obesidad entre otras. Se recomienda estandarizar la prueba en cada laboratorio de acuerdo a los protocolos y población local.

**Maniobra de Valsalva.** La maniobra de Valsalva evalúa la integridad de los arcos reflejos arteriales y cardiopulmonares pudiendo identificar alteraciones simpáticas como parasimpáticos. La presión abdominal e intratorácica media se incrementa de manera voluntaria mediante un pujo fuerte contra resistencia durante 15 segundos soplando a través de un tubo conectado a un manómetro de mercurio manteniendo una presión de 40 mmHg. La respuesta al estímulo se produce en cuatro fases (Figura 4). 1) Aumento de la presión arterial y disminución de la frecuencia cardíaca inmediatamente después de iniciado el pujo por aumento de la presión intratorácica y estímulo vagal mecánico, 2) caída y recuperación parcial de la presión arterial y aumento de la frecuencia cardíaca por activación del barorreflejo 3) después de la liberación del pujo se produce una disminución súbita en la presión arterial como consecuencia

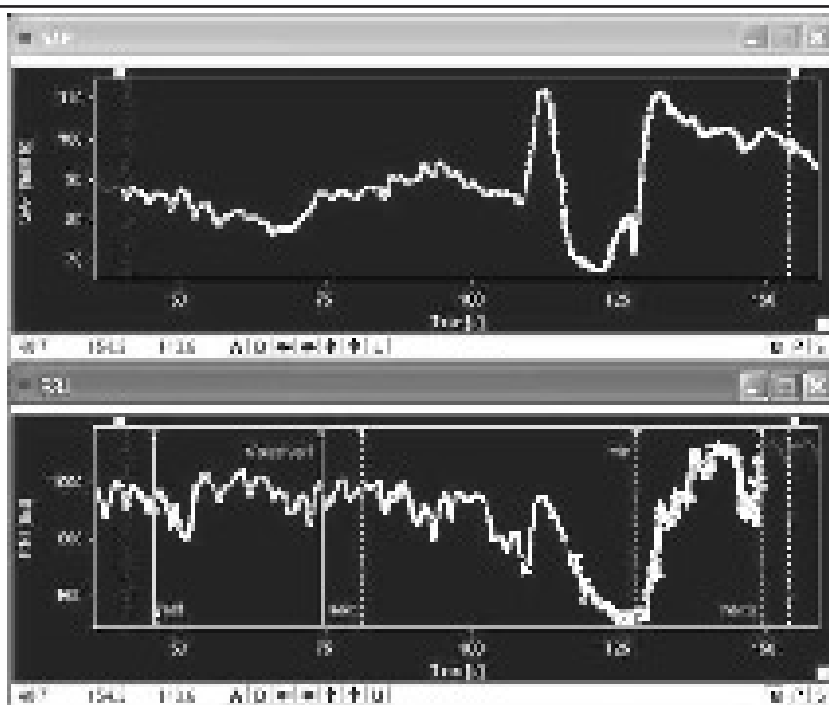


Figura 4. Maniobra de Valsalva.



a la caída de la presión intratorácica y un aumento de la frecuencia cardíaca reflejo por retirada de la eferencia parasimpática, 4) finalmente se produce recuperación de la presión arterial por activación del barorreflejo simpático y caída de la frecuencia cardíaca a valores normales por aumento en la actividad vagal eferente. La respuesta a la prueba se cuantifica por medio del índice de valsava que corresponde a la frecuencia cardíaca máxima generada por la maniobra dividida por la frecuencia cardíaca mínima después de 30 segundos del pico máximo. Valores menores de 1.2 se consideran anormales y representan una alteración en las vías aferentes y eferentes vagales. De otro lado, el análisis de la recuperación de la presión arterial sistólica durante el incremento de la presión intratorácica permite evaluar el reflejo vasoconstrictor simpático. Cuando la presión arterial disminuye o no aumenta se considera una falla simpática vasoconstrictora periférica. El análisis de la relación entre la presión arterial sistólica latido a latido y la frecuencia cardíaca provee además información importante para evaluar el barorreflejo cardiovagal durante el estímulo.

**Masaje del seno carotídeo.** Esta prueba se realiza en pacientes mayores de 50 años con historia clínica de síncope que permanece inexplicado. Ocasionalmente se asocia a cambios bruscos de posición del cuello o presión directa dada por collares, corbatas o cuellos de camisa. Bajo monitoreo no invasivo de presión arterial y EKG se presiona delicadamente el seno carotídeo de cada lado contra el proceso transversario de las vértebras cervicales superiores y se correlacionan los cambios en las variables hemodinámicas con la sintomatología que manifiesta el paciente. En sujetos susceptibles con hipersensibilidad se produce una respuesta vagal exagerada y retiro de la actividad simpática periférica asociada a hipotensión o bradicardia-asistolia que puede llevar a pérdida súbita de la conciencia. En 40% de los casos de síncope inexplicado el masaje de seno carotídeo induce síncope en

la posición erecta y se recomienda de rutina realizar el masaje en la posición erecta mediante una mesa basculante si el masaje en la posición supina es negativo.

Esta prueba está contraindicada en pacientes con alteraciones del pulso carotídeo sugestivas de obstrucción o con soplo en alguna de las dos carótidas o con antecedentes de accidente cerebrovascular.

### Variabilidad de la frecuencia cardíaca.

El SNA controla las respuestas rápidas de la frecuencia cardíaca a estímulos internos y externos, el análisis matemático de estas variaciones permite obtener una imagen del control autónomo cardíaco en grabaciones de EKG Holter de 24 horas y grabaciones cortas de cinco minutos. El incremento en la eferencia vagal se caracteriza por una reducción en la frecuencia cardíaca y un aumento en la variabilidad de ésta. Por el contrario, el aumento de la frecuencia cardíaca mediado por incremento en la actividad simpática produce una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). Se han diseñado numerosos modelos matemáticos para el análisis de la VFC. En la actualidad se utilizan dos modelos estandarizados por las sociedades americana y europea de cardiología que utilizan en dominio de tiempo y el dominio de frecuencia como base de análisis. Para el análisis el dominio de tiempo se utiliza el RMSSD que es la raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias entre intervalos RR sucesivos. El análisis en dominio de frecuencia se realiza análisis de poder espectral total mediante la transformada de Fourier (RRI-TPS) discriminando las bandas de baja y alta frecuencia en unidades normalizadas que representan tanto la actividad simpática (RRI-LF) como parasimpática (RRI-HF) modulada por el barorreflejo. Además se puede calcular el balance simpátovagal (RRI-LF/HF).

Las mediciones de la VFC son una herramienta útil para evaluar la función autónoma cardíaca en diferentes patologías. Al

mismo tiempo se utiliza como factor pronóstico para evaluar mortalidad y comorbilidad de entidades como el infarto agudo de miocardio, la diabetes mellitus y la falla cardíaca entre otras.

**Sensibilidad barorrefleja.** La disminución de la presión arterial produce la activación de los barorreceptores localizados en el arco aórtico y en el seno carotídeo resultando en el aumento del tráfico simpático y la disminución de la eferencia parasimpática cardiovagal. El método más confiable que se utiliza en la actualidad para evaluar este reflejo es la infusión de fenilefrina y nitroprusiato de sodio, sustancias vasoactivas que aumentan y disminuyen la presión arterial respectivamente. Bajo condiciones de monitorio no invasivo latido a latido de la presión arterial y la frecuencia cardíaca se administra un bolo endovenoso de fenilefrina 150 µg, seguido por un bolo de nitroprusiato de sodio (100µg) después de 60 segundos. Posteriormente se calcula la ganancia barorrefleja correlacionando el cambio de la presión arterial sistólica y el cambio del intervalo RR subsiguiente. Los valores normales se estandarizan de acuerdo a la edad y género del paciente. Una disminución en la sensibilidad barorrefleja indica una alteración del arco barorreflejo. Estudios complementarios de función autonómica permiten identificar el nivel de la lesión y el grado de compromiso de ésta. La sensibilidad barorrefleja es una herramienta útil no solo en investigación experimental sino también en la clínica como factor pronóstico de mortalidad en pacientes post infarto agudo de miocardio (estudios ATRAMI, MAFALDA, UKHF).

**Microneurografía.** La actividad simpática neuronal de axones no mielinizados puede registrarse y grabarse en vivo en humanos utilizando la técnica de microneurografía mediante la inserción percutánea de microelectrodos de tungsteno en un nervio periférico accesible. Las espigas de actividad son integradas, analizadas y grabadas mediante un amplificador y analizador

de tráfico simpático. Esta prueba se utiliza para determinar la integridad del arco barorreflejo simpático y provee información patofisiológica relacionada con la integridad de este sistema ante diferentes estímulos como taquicardias ventriculares, estimulación biventricular e ICC.

### Inervación autonómica cardíaca

La inervación autonómica cardíaca postganglionar puede ser cuantificada utilizando isótopos radioactivos y tomografía de emisión de positrones computarizada (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones (SPECT). La captación de yodo 123 meta-iodobenzilguanida es un análogo de la norepinefrina y se cuantifica utilizando las técnicas antes mencionadas obteniéndose una imagen de la innervación postganglionar simpática del corazón. Esta prueba se utiliza para diferenciar atrofia multisistémica (con captación normal) y enfermedad de Parkinson (con reducción en la captación en falla autonómica asociada). La captación también está reducida en la neuropatía autonómica diabética sin embargo algunos estudios con PET han mostrado regiones de hipercaptación o islas adrenérgicas que pueden ser las causantes de arritmias malignas en esta entidad.

### Determinaciones de niveles de neurotransmisores

La noradrenalina es el principal neurotransmisor en las terminaciones de los nervios simpáticos. La evaluación de las respuestas neurohumorales ante el estrés ortostático es de gran utilidad para determinar el nivel de la lesión y caracterizar el tipo de patología que conlleva a la disfunción autonómica. Estímulos como la prueba de mesa basculante producen activación simpática refleja que llevan a un incremento en los niveles de noradrenalina plasmática. Es así como en pacientes que presentan falla autonómica simpática pura no se produce elevación de los niveles plasmáticos de noradrenalina al estímulo ortostático porque

estos pacientes tienen alteraciones en las terminaciones distales. También, se pueden encontrar niveles reducidos de noradrenalina en sujetos con deficiencia de la enzima dopamina beta hidroxilasa necesaria para la producción del neurotransmisor. Por el contrario, sujetos con diagnóstico de atrofia multisistémica presentan valores dentro de rango normal debido a que las alteraciones son de origen central.

### Evaluación farmacológica

Mediante la administración de drogas agonistas y antagonistas se puede evaluar la integridad de las vías autonómicas y la sensibilidad de receptores en diferentes órganos blanco. Las curvas de dosis respuesta así como los bloqueos autonómicos son las pruebas mas frecuentes utilizadas.

La prueba cronotrópica de sensibilidad beta-adrenérgica es ampliamente utilizada para evaluar la sensibilidad de los receptores beta cardíacos al estímulo de un agonista específico. Después de medir la frecuencia cardíaca basal se administran dosis incrementales en bolo de Isoproterenol (0.25, 0.5, 1.0, 2.0 y 4.0  $\mu\text{g}$  respectivamente) de manera sucesiva en intervalos de dos minutos hasta que se evidencie un aumento de la frecuencia de cardíaca de más de 20 latidos por minuto. Es indispensable que la frecuencia cardíaca retorne a su estado basal antes de proseguir con la siguiente infusión. La prueba se considera positiva si se produce un incremento mayor de 20 latidos por minuto con una dosis menor de 0.5 mcg.

El bloqueo completo autonómico cardíaco del nodo sinusal permite evaluar la frecuencia cardíaca intrínseca (FCI) del individuo. Mediante la administración de atropina (0.04 mg/Kg) durante dos minutos y subsecuentemente propranolol (0.2 mg/kg) durante tres minutos se produce un bloqueo de la modulación parasimpática y simpática del nodo sinusal. Se registra la frecuencia cardíaca después de un minuto de bloqueo completo y se compara con la frecuencia

cardíaca intrínseca esperada calculada mediante la formula de José:  $118 - [0.54 \times \text{la edad del paciente}]$ . La respuesta depende de la edad y se considera anormal si la respuesta observada esta por encima o por debajo de dos desviaciones estándar del valor esperado. Una FCI intrínseca elevada indica un aumento del automatismo del nodo sinusal que no esta relacionada con una disautonomia, si por el contrario la respuesta esta deprimida este hallazgo indica la presencia de disfunción del nodo sinusal.

Para la evaluación de la actividad simpática vascular se puede utilizar la prueba de sensibilidad vascular a fenilefrina y el bloqueo simpático periférico con fentolamina. Para la realización de las pruebas se requiere de un bloqueo autonómico cardíaco previo con atropina y propranolol. La infusión endovenosa de fenilefrina permite evaluar la sensibilidad vascular de los receptores alfa periféricos. Para tal fin se administra fenilefrina durante cinco minutos a una tasa de infusión de 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  y se calcula el índice de sensibilidad vascular alfa 1 que representa la diferencia entre la presión arterial sistólica después de 30 segundos de terminada la infusión de fenilefrina menos la presión arterial sistólica basal dividido todo por la tasa de infusión (0.4). Valores por debajo de 107 mmHg/1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  fenilefrina se considera anormales indicando disminución de la sensibilidad de los receptores alfa. Posteriormente se procede a realizar el bloqueo completo alfa-1 periférico. Para tal fin después de tres minutos se administra fentolamina a una dosis de 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  durante 30 segundos. Se determina la presión arterial sistólica mínima y se calcula la diferencia entre esta y la presión sistólica basal obteniéndose el índice de actividad intrínseca alfa adrenergica. Valores menores de 21 mmHg indican una respuesta disminuida de la actividad simpática vascular periférica.

### Pruebas de función sudomotora

**Test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor.** Las glándulas sudoríparas están

inervadas por fibras simpáticas postganglionares colinérgicas. El test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor (QSART) evalúa la integridad de los reflejos simpáticos que modulan la función de las glándulas sudoríparas. Utilizando la técnica de iontoforesis se activan las fibras simpáticas postganglionares que utilizan Ach como neurotransmisor. El impulso viaja de manera antidrómica hasta la primera ramificación y regresa de manera ortodrómica activando la glándula sudorípara correspondiente mediante liberación de Ach (Figura 5). La Ach es iontoforizada en uno de los comportamientos y el sudor excretado en el siguiente comportamiento. Una solución de Ach al 10% se inyecta en el primer compartimiento (c) y se aplica una corriente constante de 2 miliamperios durante cinco minutos. El sudor excretado se mide durante cinco minutos más, después de la retirada del estímulo. A continuación se obtiene un registro basal y se procede a realizar las mediciones en cuatro sitios diferentes de manera simultánea: antebrazo distal, región proximal lateral de la pierna, región medial de la pierna y el dorso del pie. Las anomalías que se pueden encontrar incluyen: excreción reducida o ausente, comúnmente observadas

en neuropatías de fibras pequeñas como las causadas por toxinas (Medicamentos, VIH etc.) y trastornos genéticos, sudoración persistente después de la retirada del estímulo o excreción excesiva de sudor basal que indican hiperactividad de la glándula. Cuando estas anomalías se hallan asociadas a neuropatía dolorosa, el QSART evidencia actividad excesiva de las fibras simpáticas. La prueba es sensible y reproducible en controles y pacientes con esta disautonomía. Posee un alto coeficiente de regresión de comparación en mediciones realizadas en dos días diferentes con un coeficiente de variación menor de 20%. No existe diferencia entre la evaluación del hemisferio izquierdo o el hemisferio derecho.

### Prueba de sudoración termorregulatoria

El test de sudoración termorregulatoria (TST) evalúa completamente la vía termomoduladora sudomotora utilizando como estímulo la elevación de la temperatura corporal a través de la elevación de la temperatura ambiental. Es un complemento para el

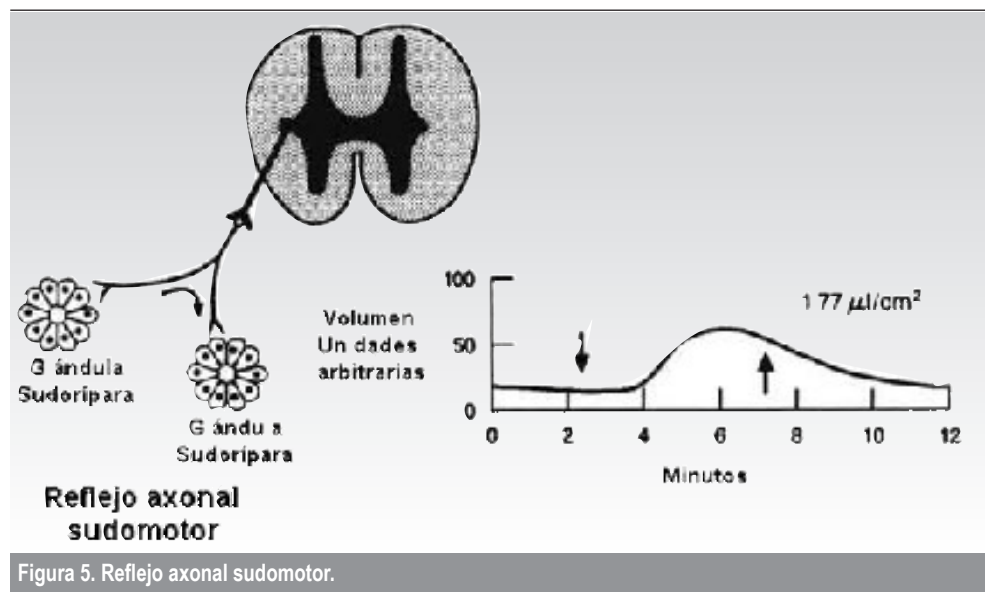


Figura 5. Reflejo axonal sudomotor.

QSART muy útil para diferenciar trastornos pre y postganglionares. La respuesta de eferencia simpática esta mediada por centros preganglionares que incluyen el hipotálamo, vías bulbo-espinales y células de la columna intermediolateral. De otro lado las vías postganglionares incluyen la cadena simpática cervical y los nervios sudomotores postganglionares que se dirigen a las glándulas sudoríparas.

Para la realización de la prueba se impregna al paciente con un polvo rojo de alzarín. Esta sustancia al reaccionar químicamente con el sudor produce un cambio de coloración (púrpura o naranja). El paciente se introduce en una cámara de calor de rayos infrarrojos con humedad controlada. Para generar el máximo de respuesta sudomotora se aumenta la temperatura corporal por encima de 38°C. Si ocurre sudoración profusa a bajas temperaturas la prueba debe suspenderse. La distribución de sudoración es almacenada en un microcomputador mediante la toma de fotografías digitales. Utilizando análisis computarizado de procesamiento digital se determinan las zonas de anhidrosis e hiperhidrosis para calcular los porcentajes de

actividad de acuerdo a la superficie corporal total. Los resultados anormales y las patologías asociadas se describen en la tabla 4.

Pruebas autonómicas oculares

Es recomendable realizar un chequeo oftalmológico general que incluya evaluación de la agudeza visual, oftalmoscopia de luz indirecta, examinación con lámpara de hendidura, tonometría por aplanación y campimetría de Goldmann con el fin de descartar alteraciones intrínsecas del globo ocular y del nervio óptico antes de realizar las pruebas de función autonómica oculares.

Las variaciones en la excreción lacrimal pueden estar relacionadas con alteraciones intrínsecas de la glándula, como en el síndrome de Sjogren, o con alteraciones en la modulación autonómica de ésta. Una disminución en la secreción lacrimal puede causar abrasión corneal y compromiso de la agudeza visual. Para evaluar la producción lacrimal se utiliza la prueba de Schimer en la cual se cuantifica la cantidad de lágrimas excretadas mediante un papel absorbente especial. Se han documentado alteraciones en la modulación simpática

Tabla 4. Respuestas anormales a la prueba de sudoración termorreguladora.

Hipo/anhidrosis

- Distal:** (Dedos de manos y pies, piernas, por debajo de las rodillas, abdomen y región frontal de la cara) asociada a neuropatías periféricas.
- Focal:** siguiendo patrón de dermatomas o distribución de nervio periférico. También reconocida en lesiones de piel aislada
- Segmentaria:** usualmente áreas más grandes que las focales siguiendo distribución simpática. Patrón documentado después de simpatectomías
- Regional:** anhidrosis dispersa pero menor del 80% de la superficie corporal rodeada de zonas de transición entre hipohidrosis y sudoración normal.
- Global:** difusa, mayor de 80%. Usualmente encontrada en estados avanzados de enfermedad vistos en la atrofia multisistémica y falla autonómica progresiva.
- Mixto:** patrón indeterminado no clasificado

Hiperhidrosis

- Esencial
- Compensatoria (perilesional) asociada con hyperreflexia autonómica

lagrimal no solamente en disautonomías periféricas como la diabética si no también asociadas a trastornos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren mismo.

La presión intraocular puede estar disminuida en patologías autonómicas crónicas que afecten la presión arterial sistémica como la falla autonómica pura y la atrofia multisistémica. De la misma manera se han documentado reducciones en la presión intraocular en lesiones autonómicas periféricas como el síndrome de Horner.

Finalmente, las pruebas de función pupilar autonómica permiten evaluar las respuestas de la pupila a diferentes estímulos farmacológicos utilizando instrumentos especializados para la medición del diámetro pupilar en ambientes de oscuridad completa. Así, la cocaína en gotas al 4% inhibe la recaptación de norepinefrina en la neurona presináptica permitiendo un mayor contacto con el receptor posináptico. Lesiones pre y postganglionares pueden atenuar la reacción pupilar a este estímulo. La epinefrina en gotas al 1% permite evaluar indirectamente la innervación autonómica del músculo dilatador de la pupila. Cuando hay una pérdida de la innervación se evidencia una hipersensibilidad del músculo del iris. La foleodrina estimula la liberación de noradrenalina de las vesículas presinápticas en la tercera neurona de la eferencia pupilar simpática. Este efecto se pierde cuando no hay un número adecuado de vesículas o una disminución en los receptores postsinápticos evidenciando una reducción en la dilatación pupilar cuando existen lesiones postganglionares. Alteraciones en los nervios parasimpáticos no interfieren en la

respuesta pupilar causada por drogas simpático miméticas.

## Recomendaciones PFA

La academia americana de neurología en 1996 publicó las guías de práctica clínica para la evaluación del sistema nervioso autónomo basadas en la evidencia científica. El nivel de evidencia y el grado de recomendación de las PFA mas comúnmente utilizadas en la práctica clínica se describen en la tabla 5.

## Conclusiones

Las PFA son una herramienta no invasiva que evalúan la actividad del SNA y determinan el nivel de lesión y el tipo de compromiso del SNA. Estas pruebas deben hacerse de manera sistemática en pacientes que consultan por alteraciones que sugieren compromiso del SNA. En algunas patologías como la diabetes, la enfermedad coronaria y la ICC la evaluación del SNA puede servir para estratificar el riesgo de progresión de la enfermedad y recurrencia de eventos cardiovasculares serios. La validación en cada laboratorio de las PFA es indispensable para el entendimiento adecuado de las alteraciones del SNA.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- [1] **Low PA.** Laboratory evaluation of autonomic function in: Low PA. Ed. Clinical autonomic disorders: Evaluation and Management; 1997: 179-208
- [2] American Academy of Neurology. Clinical Autonomic Testing Practice Guidelines.

Tabla 5. Resumen de las características epidemiológicas de las pruebas de función autonómica.

Prueba	Aplicación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Reflejos Cardiovaginales	Diagnóstico y monitoreo clínico	I, II	B
Evaluación Adrenérgica	Diagnóstico y monitoreo clínico	I, II	B
Sudomotor	Diagnóstico	III	D



- [http://aan.com/professionals/practice/pdfs/pdf\\_1995\\_thru\\_1998/1996.46.873.pdf](http://aan.com/professionals/practice/pdfs/pdf_1995_thru_1998/1996.46.873.pdf)
- [3] **HOHNLOSER S, KLINGENHEBEN T.** Basic Autonomic Test in: Malik M. Ed. Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests. London 1998:52-65.
- [4] Reports and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic neuropathy. Consensus statement. *Diabetes* 1988;37:1000-1004
- [5] **BRIGNOLE M, ALBONI P, BENDITT D, ET AL;** Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on Management (diagnosis and treatment) of syncope - update 2004. *Europace* 2004; 6:467-537.
- [6] **BRIGNOLE M, MENOZZI C, DEL ROSSO A ET AL.** New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. *Europace* 2000; 2:66-76.
- [7] **GRUBB BP.** Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 1999; 84:3Q-9Q.
- [8] **GRUBB BP, VESGA BE, GUZMAN JC, SILVA FA, MORILLO CA.** Síndromes de disfunción autonómica asociados con intolerancia ortostática. *Biomedica* 2003; 23:103-14.
- [9] Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93:1043-65.
- [10] **RUDAS L, CROSSMAN AA, MORILLO CA, HALLIWILL JR, TAHVANAINEN KU, KUUSELA TA, ECKBERG DL.** Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine. *Am J Physiol* 1999; 276:H1691-8.