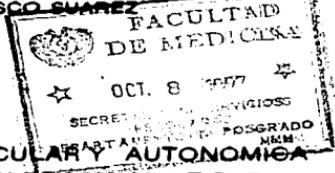


11233 7  
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIQUIRIA  
MANUEL VELASCO SUAREZ



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGIA Y NEUROCIQUIRIA  
DIRECCION GENERAL DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE.  
ENFERMERIA

**ALTERACION CARDIOVASCULAR Y AUTONOMICA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE.**

**TESIS DE POSTGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:  
**NEUROLOGIA**  
**P R E S E N T A**  
**DRA. CARINITO NAVA BLAS**

TUTOR DE TESIS: DRA. TERESA CORONA VAZQUEZ  
PROFR. TIT. DEL CURSO: DR. FRANCISCO RUBIO DONNADIEU



MEXICO, D. F.

FEBRERO 1997

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres:

SR. ROBERTO NAVA CRUZ y

SRA. MARIA DEL CARMEN BLAS GONZAGA

Por su amor desinteresado e infinito

A mi hijo:

HECTOR YAVE GOMEZ NAVA

Porque desde hace 17 años te amo.

A CIELITO, MIRIAM y GUILLERMO

Por su apoyo siempre incondicional

Con especial afecto y agradecimiento  
a la DRA. TERESA CORONA VELAZCO  
Por su inestimable ayuda y por  
creer en mí.

Con agradecimiento al DR. NICASIO  
ARRIADA MENDIOCA por su valiosa  
ayuda en la elaboración de esta  
tesis.

Con afecto al DR. GERARDO VILLEGAS  
LOPEZ, por ser tan especial en mi vida.

A mis amigos:

DRA. ALMA R. ACEVEDO

DRA. ANA JULIA CRUZ JURADO

DR. BYRON S. MOLINA

DR. JOEL CEBALLOS

DR. JOSE A. SANTOS

DR. JUAN LUIS GOMEZ

DRA. MA. EUGENIA ROMERO

DRA. PALOMA CALZADA

Porque todos ellos son los únicos,  
reales y verdaderos...

Al DR. MARCO A. ZAMORA LIRA y al

DR. IGNACIO RUIZ LOPEZ:

Por su amistad; por escucharme;

por ayudarme a crecer.

A MIS MAESTROS.

**INDICE:**

<b>1.- INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>2.- ANTECEDENTES</b>	<b>2</b>
<b>a) ESCLEROSIS MULTIPLE</b>	<b>2</b>
<b>b) ANATOMIA PATOLOGICA</b>	<b>4</b>
<b>c) CLINICA</b>	<b>4</b>
<b>d) CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE POSER</b>	<b>7</b>
<b>e) SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO</b>	<b>8</b>
<b>f) DISAUTONOMIA EN ESCLEROSIS MULTIPLE</b>	<b>11</b>
<b>g) PRUEBAS AUTONOMICAS CARDIACAS</b>	<b>13</b>
<b>3.- OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
<b>4.- PACIENTES Y METODOS</b>	<b>16</b>
<b>5.- RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>6.- CONCLUSIONES</b>	<b>28</b>
<b>7.- BIBLIOGRAFIA</b>	<b>30</b>

## INTRODUCCION:

La esclerosis múltiple ( EM ) es una enfermedad de origen neurológico, que es causa frecuente de discapacidad en adultos jóvenes, de etiología desconocida, probablemente inmunológica, con patrones diferentes de evolución; que se caracteriza por la presencia de lesiones inflamatorias desmielinizantes dispersas a lo largo del sistema nervioso central ( SNC ) las que predominantemente afectan sustancia blanca periventricular, tallo cerebral y médula cervical. Por tanto su sintomatología es múltiple dependiendo de las zonas afectadas, que van desde síntomas motores, sensitivos, sensoriales, psíquicos y disautonómicos entre otros ( 1,2 ).

El daño al sistema nervioso autónomo no es raro en la EM; se ha documentado disfunción vesical, intestinal, sexual y de la sudoración. A partir de 1980 se intensificó el estudio de estas alteraciones, con especial interés de las anomalías de la función cardiovascular observándose datos de hipotensión ortostática ( 3 ), variación del ritmo cardíaco ( 4 ), anomalías de la repolarización ( 5 ), así como correlación entre hipotensión ortostática con disminución de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral ( 6 ), y su asociación con evidencia de lesiones por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en tallo cerebral (7).

## ESCLEROSIS MULTIPLE.

Las primeras observaciones patológicas al rededor de la Esclerosis Múltiple (EM) fueron realizadas por Cruveilhier en 1829-1842 y por Carswel en 1838 (8). Valentiner en 1856 reconoce el carácter de remisión-exacerbación de la EM (9), en 1877 Charcot describe los hallazgos patológicos esenciales de la desmielinización sin destrucción axonal denominando a esta enfermedad Esclerosis en placas (forma clásica). Dèvic en 1894 describe la asociación entre lesiones desmielinizantes en cordón espinal y nervio óptico; en 1906 Marburg define la forma aguda de la enfermedad; Shilder en 1913 reconoce la variedad caracterizada por desmielinización masiva de los hemisferios cerebrales (10). En 1916 Dawson apuntó la hipótesis de que las placas podían ser consideradas como: a) Un proceso inflamatorio debido a un cambio en la neuroglia, en el parenquima o en los vasos sanguíneos debido a la alteración en la circulación linfática, b) Un desarrollo de anomalías debido a una alteración en la génesis de la mielina o gliosis múltiple (proliferación glial), c) o bien por efecto tardío de toxinas o factores exógenos (11). En 1928 Baló describe una forma rara caracterizada por desmielinización concéntrica (10).

La EM es la enfermedad más conocida y frecuente del grupo de las enfermedades desmielinizantes, afecta predominantemente a pacientes jóvenes, caracterizándose por su gran variabilidad en cuanto a signos y síntomas de presentación; de localización variable que origina placas de desmielinización prácticamente en toda la sustancia blanca, ya sea encefálica o medular, en forma simultánea o consecutiva. Este proceso ocurre cuando la mielina ya está formada, y cuya característica patológica principal es la destrucción de las vainas de mielina (mielinolisis o desmielinización); con relativa preservación de los cilindroejes e indemnidad de la sustancia gris y distribución multifocal de las lesiones.

La prevalencia de ésta patología llega a niveles muy altos en las regiones nórdicas de Europa, llegando hasta 100 casos por 100 000 habitantes encontrando una prevalencia menor en los países árabes, hispanoamericanos, Asia, y en Japón, siendo en éste último más frecuente encontrar peculiaridades clínicas como una mayor rapidez evolutiva y la presentación más frecuente de neuromielitis.

Dentro de las características epidemiológicas se ha puntualizado que se trata de una enfermedad que inicia en la infancia, con un periodo silente de duración variable, que tiene predilección por el género femenino, esto sobre todo cuando la expresión clínica de la enfermedad ocurre en el adulto joven, existiendo en ellos característicamente un patrón de exacerbación-remisión y progresivo-crónico a partir de la quinta década. Se menciona que es más frecuente en climas fríos, encontrándose con menor frecuencia en climas ecuatoriales o tropicales.

En México, González y Sotelo, reportan en un estudio realizado en 1995 en el INNN un incremento en la frecuencia de presentación, de forma que en 1970 la EM era considerada como una enfermedad rara, siendo actualmente la segunda causa de ingreso. De 1964 a 1976 sólo nueve casos de EM fueron estudiados, con franco incremento entre 1977 a 1992 periodo en el cual se estudiaron 263 casos, este incremento puede ser debido más que a un incremento real de la frecuencia de la enfermedad a el hecho de que se cuenta con mejores técnicas de estudio con el advenimiento de la TAC e IRM. Se encontró también una baja frecuencia de EM familiar en la población estudiada (3%) (12).

Se ha documentado la existencia de factores raciales que predisponen a una mayor incidencia de la enfermedad, así como a una predisposición genética, observándose un incremento en la concordancia en gemelos monocigóticos (aproximadamente 25%) en contra de los dicigóticos (1-5%) (13).

Se ha observado la sobrevivencia de un 76 a 87% de los pacientes con EM después de los 25 años de inicio de su enfermedad, siendo este período más corto en hombres que en mujeres (14).

En los últimos años se ha encontrado una relación entre la EM y antígenos de histocompatibilidad (A7, B7, DW2, DR2), pero su sola presencia no parece explicar la influencia genética, la cual más probablemente sea multifactorial, incluyéndose aquellos genes para los receptores de células T. Se ha observado un infiltrado linfocitario perivascular en las lesiones cerebrales por EM, lo que apoya el mecanismo inmune en la patogénesis de la EM. El infiltrado celular en los sitios de desmielinización activa está formado predominantemente por macrófagos y por células T, encontrándose tanto CD4+ y CD8+, pero con un evidente predominio de los primeros en las lesiones más agudas (15).

Se cree que el evento que induce la EM inicia durante la infancia (probablemente antes de los 15 años) con una infección viral; lo que induce la entrada de células del sistema inmune dentro del Sistema Nervioso Central (SNC), especialmente células T las cuales quedan sensibilizadas a antígenos de la mielina (proteína básica de la mielina), la cual eventualmente en una etapa más tardía de la vida, coadyuvado por un evento que conduzca a "stress" como infección viral, trauma, etc., puede ocasionar una disrupción en la regulación de los mediadores circulantes y activar las células T lo cual resulta en la expresión de moléculas del sistema inmune (HLA, moléculas de adhesión) sobre la barrera hematoencefálica, con lo que células T antígeno-específico SNC (CD4+) entran en el tejido e inician la cascada de eventos que dan origen a la enfermedad clínica y que culminan con la formación de placas de desmielinización. La actividad mediada por las células CD4+ es regulada por un mecanismo supresor (CD8+) lo cual permite la formación de una cicatriz glial y remielinización (11, 16)

## ANATOMIA PATOLOGICA.

La lesión primaria de la EM es la clásica placa de tamaño variable de desmielinización, conservando en su interior la estructura axonal. Esto es conocido desde la época de Charcot como disociación mielino-axonal. Macroscópicamente el cerebro suele ser de aspecto normal, si bien es frecuente encontrar datos de atrofia a nivel medular. Las lesiones de la sustancia blanca se observan de borde neto, de tamaño variable, de color gris amarillento, de localización predominantemente periventricular, pero que afecta de forma preferente el quiasma y nervio óptico, estas lesiones se encuentran también en el cerebelo y en el tallo cerebral. En la médula espinal las lesiones se encuentran predominantemente en cordones posteriores y laterales.

En un primer estadio las lesiones a nivel histológico se observan como desmielinización perivenosa, donde se encuentra un infiltrado linfocitario, agregándose posteriormente proliferación glial (astrocitaria), siendo los productos de degradación recogidos por la microglia formando así los cuerpos gránulo-adiposos; en los casos en el que el proceso inflamatorio es muy intenso, los axones pueden resultar dañados observándose zonas necróticas.

En las placas antiguas la actividad inflamatoria decrece hasta desaparecer observándose fenómenos de remielinización que aparece en las zonas donde los axones están indemnes. En este estadio final de cicatriz aún se aprecia una intensa gliosis con la presencia de proliferación astrocitaria característica (fibras de Rosenthal) ( 10 ).

### CLINICA:

El curso de la enfermedad más frecuentemente encontrado es el de remisión-exacerbación (50-60%) observándose sobre todo en aquellos pacientes que iniciaron con la enfermedad antes de los 30 años, y cuya característica más importante es el inicio brusco de los síntomas: los que duran más de 24 horas y que desaparecen parcial o completamente antes del mes. En un 20-30% de los casos, el paciente después de haber presentado varios brotes comienza con una evolución lentamente progresiva en lo que respecta a la sintomatología previa o incluso la aparición insidiosa de nuevos síntomas y signos, forma conocida como remitente-progresiva o secundaria-progresiva. Menos de un tercio de los pacientes desarrollan la forma crónica progresiva de la enfermedad, los cuales evolucionan con mayor rapidez, dejando una seria discapacidad.

Unas formas intermedias entre las formas progresivas y brotes son las escalonadas, en las cuales no existe regresión de los brotes que por otra parte se siguen de un periodo de estabilización.

Una última presentación es la aguda o maligna, la cual tras uno o dos brotes graves llevan al paciente a la muerte en un período menor de cinco años; observándose en el estudio histopatológico lesiones necróticas. Contraria a la forma anterior, está la forma benigna o poco invalidante que se caracteriza por la ausencia de secuelas tras los brotes o progresión de los mismos ( 4 ).

La edad de comienzo predomina entre la 3a y 4a década de la vida (con un pico máximo entre los 25 y 35 años, con una disminución entre los 45 y 50 años), existen reportes de edad de inicio entre los 10 y 25 años de edad, entre los cuales se observa mayor discapacidad y una evolución más larga de la enfermedad.

Diversos factores se han identificado en el curso temprano de la enfermedad que pueden ayudar a predecir el resultado. La ocurrencia de más de cuatro ataques en los dos primeros años, un intervalo corto entre el primer y segundo ataque (menor de dos años), y un desarrollo de discapacidad permanente (EDSS de más de 3) dentro de los primeros tres años , pueden predecir que el paciente desarrollará una discapacidad más severa (más de 6 en la escala de EDSS).

Otros factores relacionados con un pobre pronóstico son: edad avanzada al inicio del primer síntoma, género masculino, disfunción motora lentamente progresiva, identificación de un curso crónico progresivo, y afección cerebelosa de inicio.

El síntoma inicial más común es la alteración sensitiva de una o más extremidades, referido por el paciente como disestesia o hipoestesia hasta en un 33%; la cual característicamente se disemina a la extremidad contralateral o ipsilateral en las siguientes horas o días, lo que sugiere una desmielinización inflamatoria centrífuga del cordón posterior de la médula espinal.

Otro síntoma de inicio frecuente es la afección motora la que se observa en un 20-30% de los pacientes, casi siempre caracterizado por un síndrome piramidal.

Menos frecuente es el inicio de la sintomatología con neuritis óptica, reportado sólo en 17% de los pacientes. Las manifestaciones cerebelosas son registradas hasta en 18% de los pacientes, observándose característicamente la tríada de Charcot (ataxia, lenguaje escándido y temblor de intención). La diplopía aparece como signo inicial en un 13%, habitualmente secundaria a la presencia de oftalmoplejía internuclear, muchas veces incompleta, ocasionada por la lesión de la cintilla longitudinal medial, encontrándose a la EM como responsable en un 60-70% de los casos de oftalmoplejía internuclear. Menos frecuentemente se observa la mielitis transversa en sólo un 5%, y el signo de Lhermitte y cambios sensoriales faciales en un 3% aproximadamente. Alteraciones genitourinarias se encuentran hasta en un 60-80% de los casos de EM, más frecuentemente en aquellos pacientes con más de 10 años de evolución.

**Alteraciones tímicas:** es frecuente encontrar alternancia de períodos de depresión y euforia, probablemente ocasionada por lesiones subcorticales frontales bilaterales que se pueden asociar a trastornos mnésicos.

La presencia de signos aislados que deben hacer sospechar la presencia de EM son:

- Neuritis óptica
- Oftalmoplejía internuclear
- Signo de Lhermitte
- Pérdida sensorial subaguda (especialmente vibración)
- Retención urinaria aguda (hombres jóvenes)
- Mielitis transversa incompleta
- Síntomas paroxísticos (incluyendo neuralgia del trigémino en paciente joven)
- Síntomas inducidos por calor o ejercicio
- Patrón de fatiga diurna
- Inicio postparto

Son hallazgos clínicos que sugieren fuertemente un origen diferente a la EM:

- Inicio antes de los 10 años o después de los 55 años
- Demencia temprana predominante
- Afasia
- Deterioro de la conciencia
- Crisis epilépticas
- Defecto del campo visual no referido como escotoma
- Uveítis
- Hallazgos extrapiramidales
- Fasciculaciones (14)

Existen formas que se han considerado como un subtipo de EM o como otros tipos de enfermedades desmielinizantes:

**ENFERMEDAD DE DEVIC:** (Neuromielitis óptica) que se caracteriza por la asociación de neuritis óptica y mielitis transversa que pueden aparecer en forma simultánea o consecutiva. Estos pacientes tienen una evolución más rápida, observándose una desmielinización total o parcial de los nervios ópticos y médula, afectándose de ésta última predominantemente niveles dorsales altos en los casos de larga evolución puede encontrarse gliosis reactiva y signos de remielinización periférica en las zonas de penetración de las raíces dorsales.

**ESCLEROSIS DIFUSA DE SHILDER:** Conocida también como esclerosis difusa mielinoclástica, es de tipo no familiar, que afecta predominantemente niños y adultos

Jóvenes, clínicamente caracterizada por un proceso progresivo que puede ser permanente y sin remisiones o escalonado. Las manifestaciones más frecuentes son la demencia, hemianopsia homónima, ceguera y sordera cortical, así como grados variables de hemiplejía, cuadriplejía y parálisis pseudobulbar. Los hallazgos histopatológicos son semejantes a la EM clásica, presentando además característicamente lesiones simétricas que afectan el cuerpo calloso, lo que le da aspecto de lesiones en alas de mariposa, con predominio de regiones parieto-occipitales implicando invariablemente las vías ópticas.

**ESCLEROSIS CONCENTRICA DE BALÓ:** Este proceso inicia habitualmente en la 2a-3a década de la vida en forma aguda y fulminante, generalmente en menos de un año con sintomatología semejante a la EM pero que característicamente los hallazgos histopatológicos consisten en la existencia de bandas alternantes y muchas veces dispuestas en forma de anillos concéntricos de mielina conservada y destruida. Por imagen puede observarse en la RMN áreas de hipointensidad que captan contraste en anillos. El diagnóstico de esta entidad es estrictamente histológico (14).

#### **CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE POSER PARA EL DIAGNOSTICO DE ESCLEROSIS MULTIPLE:**

**A: EM Clínicamente definida:**

- A1: Debe tener dos ataques y evidencia clínica de dos lesiones separadas.**
- A2: Dos ataques + evidencia clínica de una lesión + evidencia paraclínica de otra (lesiones separadas)**

**B: EM definida apoyada por laboratorio:**

- B1: Dos ataques + evidencia clínica o paraclínica de una lesión + BOC (Bandas oligoclonales) o IgG positivo en LCR**
- B2: Un ataque + evidencia clínica de dos lesiones separadas + BOC o IgG positivo en LCR**
- B3: Un ataque + evidencia clínica de una lesión + evidencia paraclínica de una lesión + BOC o IgG positiva en LCR**

**C: EM Clínicamente probable:**

- C1: Dos ataques + evidencia clínica de una lesión**
- C2: Un ataque + evidencia clínica de dos lesiones separadas**
- C3: Un ataque + evidencia clínica de una lesión + evidencia paraclínica de otra lesión (Lesiones separadas)**

**D: EM Probable apoyada por laboratorio**  
**D1: Dos ataques + BOC + IgG en LCR**

**Ataque:** Ocurrencia de signos o síntomas de disfunción neurológica con o sin confirmación objetiva que dura más de 24 horas.

**Evidencia clínica de lesión:** Signos de disfunción neurológica demostrables en la exploración neurológica.

**Evidencia paraclínica de la lesión:** Incluyen potenciales evocados, estudios de imagen, evaluación urológica.

**Lesiones separadas:** Signos y síntomas neurológicos que no son explicables por una lesión única.

**Laboratorio:** Sólo se toma en cuenta la presencia de BOC o IgG en LCR (17).

#### **SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO:**

La regulación de todas las funciones homeostáticas de la economía se consigue por medio del Sistema Nervioso Autónomo (SNA). La existencia de una extensa red de inervación periférica combinada con una vigilancia central da lugar a ajustes rápidos en los mecanismos fisiológicos vitales necesarios para la supervivencia.

Las manifestaciones clínicas de las lesiones del SNA pueden ser de origen central o periférico, generalizados, segmentarios o focales, en muchos casos los signos y síntomas pueden ser ocasionados por interrupción del control reflejo de las respuestas autónomas. Ejemplo de esto son las lesiones del bulbo raquídeo que pueden paralizar las respuestas de la presión arterial frente a los cambios posturales ocasionando hipotensión ortostática. Las lesiones de las vías aferentes o en la porción eferente del arco reflejo pueden provocar efectos semejantes.

Las alteraciones de la función autonómica puede ocurrir en muy diversas condiciones incluyendo cardiopatías, neumopatías, hemorragias, intoxicación por drogas, y alteraciones vasculares entre otras, además de las causas de origen neurológico (18), observándose un importante interrelación entre múltiples sistemas y la respuesta del SNA sobre el control de la presión arterial y funcionamiento cardíaco. Así, desde 1947 Byer, Ashnan y Toth reportaron cambios en el EKG asociados con procesos intracraneales. Levin en 1953 corroboró estos hallazgos, reportado un paciente con hemorragia subaracnoidea (HSA) asociado a cambios electrocardiográficos que simulaban un infarto de miocardio (19) y en reportes posteriores se han encontrado cambios en el EKG de pacientes con HSA, eventos vasculares isquémicos, hemorragia parenquimatosa cerebral y trauma (5, 18, 20).

## RAMA AFERENTE DEL CONTROL NEURAL CARDIOVASCULAR.

Existen diversos receptores que juegan un papel importante en el control cardiovascular por parte del SNA. Estos incluyen baroreceptores del seno carotídeo, del arco aórtico, los que responden primariamente a las fluctuaciones de la presión arterial. El seno carotídeo lleva impulsos aferentes que viajan en el nervio glossofaríngeo terminando en el núcleo del tracto solitario junto con las aferencias de los baroreceptores del arco aórtico que van a lo largo del neumogástrico. Estas fibras constituyen el primer paso del arco reflejo baroreceptor. (otros grupos celulares bulbares reciben impulsos aferentes de los baroreceptores; de éstos particularmente el núcleo reticular paramediano, el cual ejerce actividad moduladora de centros altos, principalmente hipotalámicos. En términos generales el baroreceptor detecta un incremento en la frecuencia de la descarga cardíaca vagal eferente originando bradicardia refleja y un decremento de la fuerza de contracción ventricular izquierda.

Existen otros dos tipos de receptores encargados de llevar impulsos aferentes al centro de control cardiovascular:

1.- Receptores de volumen/presión arterial

2.- Quimiorreceptores del arco aórtico y del seno carotídeo

Los mecanorreceptores auriculares están situados a través de toda la aurícula, siendo de dos tipos: Unos que responden principalmente a la distensión de la cavidad y otros que responden a la presión auricular; funcionando más como baroreceptor. Estos receptores tienen gran influencia en el control de la presión arterial respondiendo principalmente a las alteraciones de la presión arterial, mientras que el primero ayuda en el control de la frecuencia cardíaca y la regulación de volumen probablemente influenciado por la liberación de la hormona atrial natriurética, generada por la estimulación a la distensión de las paredes auriculares. Un grupo diferente de baroreceptores existe en la pared de los ventrículos, los cuales son sensibles a la distensión de la pared y probablemente a la contracción vigorosa de la pared ventricular. Esos también llevan impulsos aferentes por medio del neumogástrico para obtener bradicardia refleja y disminución de la fuerza de contracción ventricular; ambos resultan en una disminución de la presión arterial sistémica. Estos receptores aferentes y su activación se han visto implicados en la aparición de síncope de diversas condiciones; incluyendo el infarto agudo de miocardio en la pared posterior del ventrículo, en donde se localizan estos receptores y en la estenosis aórtica. Otro tipo de receptores son los quimiorreceptores de la raíz aórtica y del cuerpo carotídeo, éstos transmiten impulsos aferentes a lo largo de nervios simpáticos y parasimpáticos. Estos receptores son sensibles a la isquemia miocárdica, siendo los responsables de la percepción del dolor durante el infarto.

## RAMA EFERENTE DEL CONTROL NEURAL CARDIACO.

El principal centro de control simpático se encuentra en el hipotálamo, el cual se interrelaciona con la formación bulbar reticular, la corteza orbitofrontal, el giro cingulado, la corteza cerebral y la amígdala. Las vías descendentes del hipotálamo van a la formación reticular bulbar, al núcleo del tracto solitario, núcleo del rafe serotoninérgico, las células del grupo catecolaminérgico A5, las cuales hacen sinapsis con las células de la columna intermedio lateral, las que se extienden de T1 a L2. Los axones emergen de el cordón espinal a través de las raíces ventrales para formar el sistema nervioso simpático periférico; el cual esta conformado por ganglios paravertebrales simpáticos, ganglios colaterales y ramos grises y blancos. Las fibras simpáticas mielinizadas preganglionares hacen sinapsis en los ganglios. Las fibras postganglionares no mielinizadas corren directamente a las estructuras viscerales o a nervios periféricos que acompañan a los vasos sanguíneos, músculos, piel o glándulas sudoríparas. Las fibras preganglionares en el sistema nervioso simpático son colinérgicas; las fibras postganglionares son noradrenérgicas, excepto por aquellas fibras colinérgicas que inervan las glándulas sudoríparas y algunas fibras vasodilatadoras colinérgicas de los músculos (18). En el caso del control cardíaco por el sistema simpático, las fibras simpáticas preganglionares salen del cordón espinal a través de las raíces ventrales de los nervios torácicos superiores T2, T3, T4, atravesando el ganglio cervical superior y estrellado llegando finalmente al sistema de conducción cardíaco. Las fibras simpáticas inervan el nodo senoauricular, las fibras de conducción intermodal, el nodo auriculoventricular y el Haz de His.

La norepinefrina es el neurotransmisor liberado por el nervio simpático que termina en el nodo senoauricular. El efecto cronotrópico positivo de la norepinefrina es igual al de la epinefrina que se libera en el torrente sanguíneo por las glándulas adrenales. El control simpático dentro del nodo senoauricular es predominantemente a través del ganglio estrellado derecho y su estimulación origina mayor aceleración de la estimulación del ganglio estrellado izquierdo. Este último puede inducir marcapasos ectópicos auriculares que pueden ser responsables de taquicardia supraventricular o fibrilación auricular en condiciones de aumento del tono simpático ("stress", consumo de cafeína, tirotoxicosis, etcétera).

El nodo auriculoventricular es también altamente sensible al estímulo adrenérgico, su estimulación con aminas produce taquiarritmias de la unión.

La estimulación simpática también puede acortar el tiempo de transmisión del impulso eléctrico a través del nodo auriculoventricular (efecto dromotrópico). Esto ha sido demostrado con registros del haz de His, observándose que el estímulo al ganglio estrellado izquierdo, pero no el derecho reduce el intervalo A-H .

Existe evidencia de que la estimulación eléctrica del hipotálamo o del ganglio estrellado izquierdo puede inducir taquiarritmias. El mecanismo por el cual las catecolaminas inducen arritmias se ha intentado explicar a nivel celular ya que incrementan la despolarización de las células del sistema de conducción cardíaca y pueden llevar a un disparo repetitivo de las mismas. También se incrementa la automatidad de las células individuales en el sistema de conducción, siendo la combinación de ambos factores lo que puede llevar a latidos prematuros incrementando los circuitos de reentrada y favoreciendo así la fibrilación ventricular.

#### CONTROL PARASIMPATICO DE LA FUNCIÓN CARDIACA:

El control efector parasimpático se inicia en el núcleo motor dorsal del nervio vago con probable contribución del núcleo ambiguo. Este también parece tener un cierto grado de control hipotalámico por estimulación directa o por inhibición por influencia tónica del sistema simpático. El hipotálamo también juega un papel en el control del sistema parasimpático a través del núcleo aferente localizado en el tracto solitario.

Las influencias colinérgicas afectan la función cardíaca a través de diversos niveles: El más importante es el control de la frecuencia cardíaca a través de la regulación vagal de la frecuencia de disparo del nodo senoauricular. Las influencias vagales sobre el nodo SA son importantes, demostrándose que un impulso vagal modesto puede sobrepasar un tono adrenérgico máximo causando falla de la frecuencia cardíaca. El impulso vagal dentro del nodo AV tiene efectos cronotrópicos y dromotrópicos negativos.

Concluyendo la inervación cardíaca y de los pulmones procede de la corteza límbica, cuyas fibras descienden a través del hipotálamo y probablemente a través de los ganglios basales, y de la amígdala. Del hipotálamo descienden las dos ramas del sistema nervioso autónomo a través del núcleo motor dorsal del vago y la rama simpática a través de la columna intermedio lateral del cordón espinal; haciendo sinapsis en los centros de control cardiopulmonar del tallo cerebral (bulbo) en la región reticular, donde probablemente los reflejos cardiovasculares y respiratorios son mediados (19).

#### DISAUTONOMIA CARDIACA EN ESCLEROSIS MULTIPLE.

La EM se encuentra dentro de las causas secundarias de origen central de falla autonómica (3), registrándose principalmente disfunción vesical, gastrointestinal, de la sudoración y cardiovascular, siendo esta última la menos estudiada.

En la última década los reflejos cardiovasculares fueron extensamente estudiados en pacientes con EM. (Mutani 1992, Senaratne 1984, Sterman 1985, Pentland y Ewing 1987, Nordenbo 1989, Anema 1991, Thomaides 1993) (21).

En 1984 Senaratne (22), estudió la función cardiovascular en pacientes con EM en un grupo de 21 pacientes y 20 controles por medio de pruebas autonómicas no invasivas; encontrándose una proporción significativa de pacientes con anomalía en la respuesta de frecuencia cardíaca, maniobra de Valsalva y a la respuesta a la respiración profunda. Proponiendo la posible relación de estos hallazgos con la presencia de lesiones desmielinizantes a nivel del bulbo, pero sin ser esto corroborado.

Sterman en 1985 (23), realizó otro estudio en 22 pacientes con EM y 20 controles; mediante pruebas autonómicas no invasivas encontrando diferencias significativas en la prueba de hielo en la cara, respuesta de la presión arterial al ponerse de pie y a la proporción 30:15 observando que 55% de sus pacientes presentó dos o más pruebas anormales, en comparación con el grupo control, y que esto no se correlacionó en forma significativa con la duración de los síntomas, la escala de Kurtzke al momento de la exploración o tipo de presentación de la enfermedad.

En 1987, Pentland y Ewing (24) estudiaron un grupo de 50 pacientes con EM, encontrando 28% con falla en una prueba y 29% en dos pruebas, solo dos tuvieron falla en tres pruebas, siendo esto significativamente más frecuente en los pacientes incluidos en el grupo de EM clínicamente definida.

Vita en 1991 (25), realizó un análisis con variables múltiples para determinar cuales eran las mejores pruebas para disautonomía cardíaca disponibles, reconociendo como tal a la prueba de variación del intervalo R-R y respiración profunda para valoración del sistema parasimpático, y para el sistema simpático: respuesta de presión sanguínea al ponerse de pie y la respuesta presora a la fuerza sostenida. Anotando también que la presencia de al menos dos de estas pruebas anormales se correlaciona positivamente a disfunción autonómica, corroborándose esto con pruebas invasivas.

En otro estudio del mismo autor en 1993 (7), en el que evaluó a 40 pacientes con EM clínicamente definida, encontró que las pruebas que más frecuentemente resultaban anormales fueron la de respiración profunda (17.5%) y la prueba de presión palmar sostenida (40%), encontrando que sólo 10% de los pacientes tuvieron dos o más pruebas anormales. Demostró además una correlación significativa entre la disfunción autonómica, la escala de Kurtzke y los hallazgos de lesión a nivel de tallo en RMN.

Thomaides en 1991 realizó un estudio con 10 pacientes con EM y 10 sujetos control, encontrando que las respuestas a los estímulos presores estaban anormales en seis de los 10 pacientes con EM, sin embargo ninguno de estos pacientes tuvo hipotensión postural, sugiriendo que las lesiones en estos pacientes se encuentran a nivel

de SNC más probablemente en tallo, coincidiendo con la presencia de lesiones desmielinizantes en esta región en sus pacientes. (26)

Linden en 1995 comparó el resultado de pruebas autonómicas no invasivas con el monitoreo con Doppler TranscraNeal (DTC) en 22 pacientes con EM y con Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS) en 30 pacientes con EM. El demostró anomalía en la respuesta simpática de la piel que se correlacionó con hallazgos de anomalía en PESS; la variación de la frecuencia cardíaca se redujo sólo en tres pacientes. En cuatro de 22 pacientes la maniobra de ortostatismo indujo una reducción patológica del flujo sanguíneo cerebral a pesar de que la presión arterial se mantuvo dentro de límites normales (6).

Con lo anterior se denota que hasta el momento las funciones autonómicas cardíacas han sido poco estudiadas y existe controversia en cuanto al significado de las mismas y el posible sustrato anatómico; por lo que se requiere de continuarse su estudio dado que las pruebas a realizar son accesibles, sin ser necesarios procedimientos invasivos.

#### PRUEBAS AUTONOMICAS CARDIACAS:

Quando se sospecha la presencia de neuropatía autonómica se pueden utilizar pruebas no invasivas para confirmar el diagnóstico y determinar si es que predomina la falla simpática o parasimpática. Entre las pruebas no invasivas que pueden realizarse en pacientes ambulatorios tenemos:

1.- Respuesta a la presión sanguínea al ponerse de pie: La cual se considera anormal si el descenso de la misma es igual o menor de 30/15mmHg, lo cual demuestra anomalía de la rama aferente y eferente del arco reflejo. Algunos autores toman como anormal una caída de la presión arterial de más de 20/10mmHg. Esto no varía con la edad. Debe tomarse la presión arterial con el brazo horizontal, cuando el paciente esta de pie, para evitar respuestas falsamente elevadas debido al efecto hidrostático de la columna de mercurio en el brazo péndulo. Se deben descartar pacientes con medicamentos antihipertensores, con insuficiencia renal o hipovolemia.

2.- Respuesta de la frecuencia cardíaca al cambio de posición: En sujetos sanos, en reposo la frecuencia cardíaca es determinada por la actividad autonómica vagal predominante, cuando hay cambio del paciente de decúbito a posición supina se observa un incremento en la frecuencia cardíaca de 11 a 29 latidos por minuto. Esta respuesta es independiente de la edad. Esta respuesta alcanza un máximo alrededor de el latido 50, después se ententece hasta un promedio estable al sobrepasar el latido30. La proporción de intervalos R-R correspondiente al latido 30-50 es conocida como proporción 30-15, la

magnitud de la cual disminuye con la edad, en adultos jóvenes esta proporción si es menor de 1.04 es anormal.

3.- Variación de la frecuencia cardíaca: El incremento de la frecuencia cardíaca ocurre en la inspiración (arritmia sinusal), que resulta en la disminución de la actividad cardíaca vagal. Las fibras aferentes vagales que se involucran en el reflejo inervan los receptores de estrechamiento pulmonar. La magnitud de la arritmia sinusal disminuye con la edad y esta disminuida o ausente en la diabetes mellitus o en otras patologías que afectan las vías centrales o periféricas autónomas. La prueba más simple es medir la frecuencia cardíaca máxima y mínima durante la respiración profunda, para lo cual el paciente debe realizar seis ciclos de respiraciones profundas por minuto. Los sujetos normales tienen una variación de la frecuencia cardíaca de más de 15 latidos por minuto y la diferencia de menos de 10 latidos por minuto es considerada anormal. Esta respuesta es inversamente proporcional con la edad. La proporción inspiración:expiración (E:I) es la proporción entre el alargamiento del intervalo R-R durante la expiración/acortamiento del intervalo R-R durante la inspiración, este disminuye con la edad, a los 40 años una proporción menor de 1.2 es registrada como anormal.

4.- Prueba de Valsalva: El cambio de la frecuencia cardíaca ocurre en respuesta a un corto periodo de expiración forzada con la glotis cerrada (mediante un manómetro de esfingobauanómetro, el cual debe de mantenerse a 40mmHg). Durante y después de la maniobra ocurren cambios en la eferencia cardíaca vagal y en la actividad vasomotora simpática, que es debido a la estimulación de la aferencia de los baroreceptores en el corazón, pulmón, aorta, seno carotídeo y probablemente receptores de estrechamiento pulmonar y músculos de la pared del tórax. Las lesiones de esta vía autonómica o de sus conexiones centrales probablemente resulten en respuestas anormales de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva. En sujetos jóvenes la proporción de alargamiento del intervalo R-R / acortamiento del intervalo R-R durante la maniobra de Valsalva es de 1.45; la respuesta es dependiente de la edad; una proporción menor de la anotada es reportada como anormal. Valores anormalmente bajos pueden ser encontrados en pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar.

5.- Respuesta presora al frío: La aplicación de hielo en el cuello o en la mano induce una rápida reducción del flujo sanguíneo en la piel y antebrazo con incremento de la presión arterial en sujetos normales. Esta respuesta se considera debida a un reflejo mediado a través de fibras aferentes para el dolor y temperatura de la piel y fibras eferentes vasoconstrictoras simpáticas (21,27).

**OBJETIVOS:**

- 1.- Conocer la frecuencia de presentación de las alteraciones disautónómicas en pacientes con Esclerosis Múltiple.**
- 2.- Conocer el tipo de alteraciones disautónómicas y su asociación con las diferentes variables analizadas:**
  - Tipo de Esclerosis Múltiple
  - Tiempo de evolución
  - Escala de incapacidad de Kurtzke
  - Estudios de Imagen
- 3.- Valorar la utilización de las diferentes pruebas para detectar alteraciones disautónómicas en pacientes con esclerosis múltiple**

## **PACIENTES Y METODOS:**

**Se estudio en forma prospectiva un grupo de 26 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple definida según los criterios de Poser.**

**Se siguieron los siguientes criterios de inclusión:**

- 1.- Edad entre los 15 y 55 años**
- 2.- Diagnóstico de Esclerosis múltiple definida de acuerdo a los criterios de Poser**
- 3.- Autorización previa por escrito del paciente**

**Criterios de no inclusión:**

- 1.- Antecedente de cardiopatía diagnosticada antes del ingreso al estudio**
- 2.- Ingesta de medicamentos con efecto sobre la función miocárdica o autonómica, así como antihipertensivos**
- 3.- Presencia de efectos indeseables**

**A todos los pacientes incluidos se les realizó evaluación neurológica completa al inicio del estudio, codificación de la escala de Kurtzke, revisión de estudios de RMN, y aplicación de pruebas de disautonomía cardiaca. A todos se les clasificó de acuerdo a las siguientes variables:**

- 1.- Edad**
- 2.- Sexo**
- 3.- Tipo de Esclerosis múltiple**
- 4.- Escala de Kurtzke**
- 5.- Tiempo de evolución**
- 6.- Antecedente de datos de disautonomía vesical**
- 7.- Signos de déficit neurológico: Sensitivo**
  - Motor**
  - Sensorial**
  - Cerebeloso**
- 8.- Sitio de lesiones por desmielinización en RMN**
  - Periventriculares**
  - Cerebelo**
  - Mesencéfalo**
  - Puente**
  - Bulbo**
- 9.- Resultados de pruebas de disautonomía**

La metodología a seguir fue la siguiente:

Previo al inicio de las pruebas se solicitó a los pacientes que cumplieran los siguientes requisitos:

- 1.- No ingerir en las 24 horas previas al estudio sustancias que contengan cafeína
- 2.- Abstenerse del consumo de tabaco o alcohol 24 horas previas al estudio.
- 3.- Reposo por 30 minutos antes del inicio de las pruebas.

Los siguientes pasos se realizaron durante el estudio:

- 1.- Revisión del expediente clínico.
- 2.- Exploración clínica general y cardiológica
- 3.- Evaluación neurológica completa: Se revisó en forma consecutiva funciones neurológicas superiores, nervios craneanos, sistema motor, sensibilidad, coordinación y marcha, búsqueda de atáxicos, movimientos anormales y signos meníngeos.
- 4.- Evaluación de escala de incapacidad de Kurtzke
- 5.- Electrocardiograma
- 6.- Se realizaron las siguientes pruebas de disautonomía:

**PRUEBA 1: RESPUESTA DE LA PRESION SANGUINEA AL PONERSE DE PIE:** La cual se considera anormal si el descenso de la misma es igual o menor de 30/15mmHg, lo cual demuestra anomalía de la rama aferente y eferente del arco reflejo. Algunos autores toman como anormal una caída de la presión arterial de más de 20/10mmHg. Esto no varía con la edad. Debe tomarse la presión arterial con el brazo horizontal, cuando el paciente está de pie, para evitar respuestas falsamente elevadas debido al efecto hidrostático de la columna de mercurio en el brazo péndulo. Se deben descartar pacientes con medicamentos antihipertensores, con insuficiencia renal o hipovolemia.

**PRUEBA 2.- RESPUESTA DE LA FRECUENCIA CARDIACA AL CAMBIO DE POSICION (PROPORCION 30-15):** En sujetos sanos, en reposo la frecuencia cardíaca es determinada por la actividad autonómica vagal predominante, cuando hay cambio del paciente de decúbito a posición supina se observa un incremento en la frecuencia cardíaca de 11 a 29 latidos por minuto. Esta respuesta es independiente de la edad. Esta respuesta alcanza un máximo alrededor de el latido 50, después se ententece hasta un promedio estable al sobrepasar el latido 30. La proporción de intervalos R-R correspondiente al latido 30-50 es

conocida como proporción 30-15, la magnitud de la cual disminuye con la edad, en adultos jóvenes esta proporción si es menor de 1.04 es anormal.

**PRUEBA 3: VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA DURANTE LA INSPIRACION-ESPIRACION FORZADA (PROPORCION I:E):** El incremento de la frecuencia cardíaca ocurre en la inspiración (arritmia sinusal), que resulta en la disminución de la actividad cardíaca vagal. Las fibras aferentes vagales que se involucran en el reflejo inervan los receptores de estrechamiento pulmonar. La magnitud de la arritmia sinusal disminuye con la edad y esta disminuida o ausente en la diabetes mellitus o en otras patologías que afectan las vías centrales o periféricas autónomas. La prueba más simple es medir la frecuencia cardíaca máxima y mínima durante la respiración profunda, para lo cual el paciente debe realizar seis ciclos de respiraciones profundas por minuto. Los sujetos normales tienen una variación de la frecuencia cardíaca de más de 15 latidos por minuto y la diferencia de menos de 10 latidos por minuto es considerada anormal. Esta respuesta es inversamente proporcional con la edad. La proporción inspiración:expiración (E:I) es la proporción entre el alargamiento del intervalo R-R durante la espiración/acortamiento del intervalo R-R durante la inspiración, este disminuye con la edad, a los 40 años una proporción menor de 1.2 es registrada como anormal.

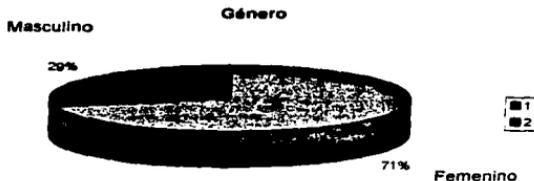
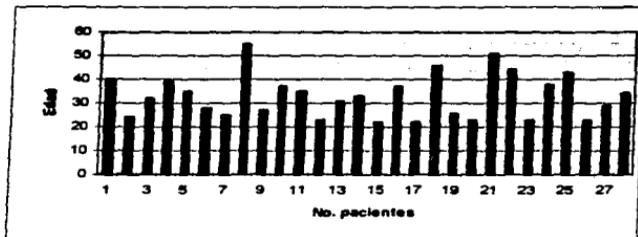
**PRUEBA 4: MANIOBRA DE VALSALVA (INTERVALO R-R):** El cambio de la frecuencia cardíaca ocurre en respuesta a un corto periodo de espiración forzada con la glotis cerrada (mediante un manómetro de esfingobauanómetro, el cual debe de mantenerse a 40mmHg). Durante y después de la maniobra ocurren cambios en la eferencia cardíaca vagal y en la actividad vasomotora simpática, que es debido a la estimulación de la aferencia de los baroreceptores en el corazón, pulmón, aorta, seno carotídeo y probablemente receptores de estrechamiento pulmonar y músculos de la pared del tórax. Las lesiones de esta vía autonómica o de sus conexiones centrales probablemente resulten en respuestas anormales de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva. En sujetos jóvenes la proporción de alargamiento del intervalo R-R / acortamiento del intervalo R-R durante la maniobra de Valsalva es de 1.45; la respuesta es dependiente de la edad; una proporción menor de la anotada es reportada como anormal. Valores anormalmente bajos pueden ser encontrados en pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar.

**PRUEBA 5: RESPUESTA PRESORA AL FRIO:** La aplicación de hielo en el cuello o en la mano induce una rápida reducción del flujo sanguíneo en la piel y antebrazo con incremento de la presión arterial en sujetos normales. Esta respuesta se considera debida a un reflejo mediado a través de fibras aferentes para el dolor y temperatura de la piel y fibras eferentes vasoconstrictoras simpáticas (20,26).

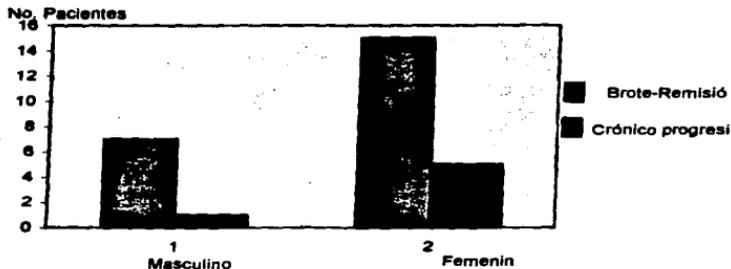
Todas las pruebas fueron realizadas por el mismo médico y la valoración fue llevada a cabo por los mismos médicos (neurólogos)

## RESULTADOS:

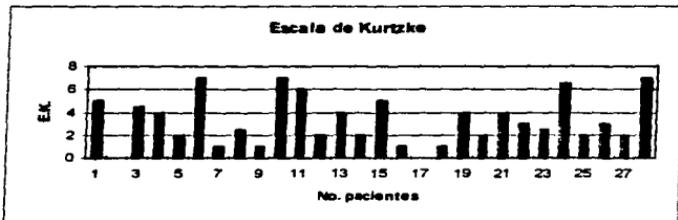
Se estudiaron 28 pacientes, con diagnóstico de EM definida; con un rango de edad de 22 a 55 años con un promedio de 32.6 años con una desviación estándar de 9.29, siendo del género femenino 20 pacientes (71%) y ocho del género masculino (29%).



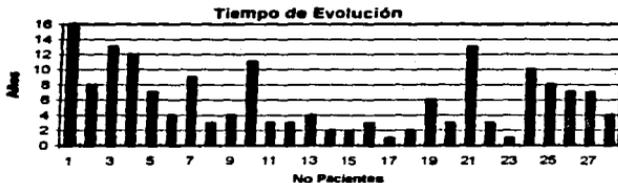
Se encontró que de estos, 22 pacientes (79 %) cursaban con EM de tipo brote-remisión y seis de ellos (21%) presentaban EM de tipo crónico-progresivo. De los pacientes con EM de tipo brote-remisión siete fueron masculinos (25%) y 15 femeninos (54%); y de los pacientes con EM crónico-progresiva, fue uno masculino (4%) y cinco femeninos (18%).



A todos los pacientes se les aplicó la escala de valoración de Kurtzke, obteniéndose un rango de cero a siete con un promedio de 3.25 con una desviación estándar de  $\pm 2.09$ .



Del tiempo de evolución se registró un rango de 1 a 16 años, con un promedio de 6.39 con una desviación estándar de  $\pm 4.08$ .



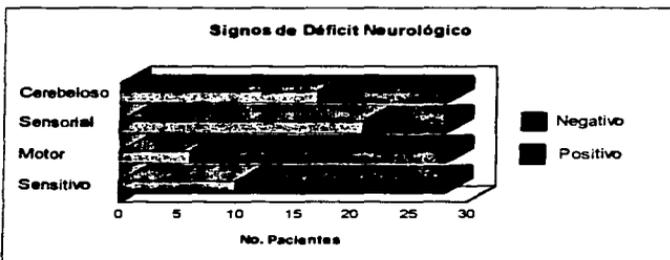
Se encontró que 12 de estos pacientes cursaban con datos positivos de disautonomía vesical (43%) y 16 negaron manifestaciones disautónómicas (57%).

#### Signos de Disautonomía Vesical



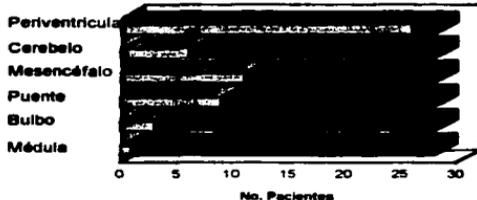
A la exploración clínica se encontró que 21 de los pacientes (71%) cursaban con signos de déficit motor, 17 de ellos (81%) presentaron signos de déficit sensitivo; 10 cursaban con signos cerebelosos (36%) y seis de ellos cursaban con manifestaciones sensoriales (21%).

#### Signos de Déficit Neurológico

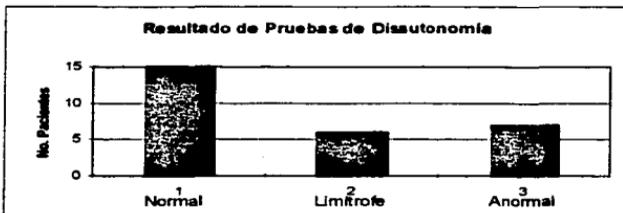


Se revisaron los estudios de RMN de los pacientes encontrándose que 26 pacientes (93%) presentaban lesiones hiperintensas secundarias a zonas de desmielinización periventriculares; seis (21%) en cerebelo; 11 (40%) en mesencéfalo; nueve en puente (32%); tres en bulbo (11%); y sólo uno en médula (4%).

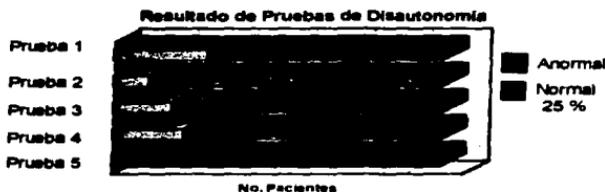
### Hallazgos de Desmielinización en RMN



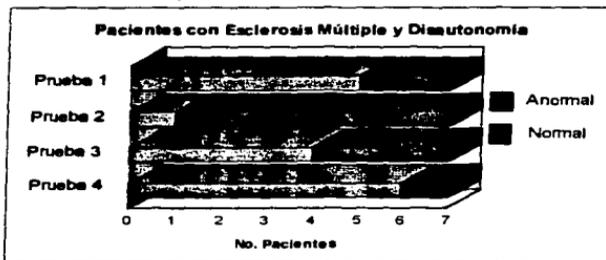
Se aplicaron cinco exámenes para detección de disautonomía encontrando 15 pacientes con respuesta normal a todas las pruebas aplicadas (54%). Seis pacientes una prueba anormal únicamente (límitrofe) (21%) y siete con dos o más pruebas anormales (25%), estos últimos considerados como pacientes con diagnóstico de disautonomía cardíaca.



De todos los pacientes con respuesta anormal a las pruebas aplicadas (límitrofos y con disautonomía) se encontró que la respuesta presora al cambio de posición (prueba 1) fue anormal en ocho pacientes (29%); la prueba de variación de la frecuencia cardíaca al cambio de posición (proporción 30-15)(prueba 2) fue anormal en tres pacientes (11%). La variación de la frecuencia cardíaca a la inspiración- espiración (proporción 1:E)(prueba 3) fue anormal en cinco pacientes (18%). La prueba de Valsalva (prueba 4) se encontró anormal en seis pacientes (21%). La respuesta presora al frío (prueba 5) fue normal en todos los pacientes.

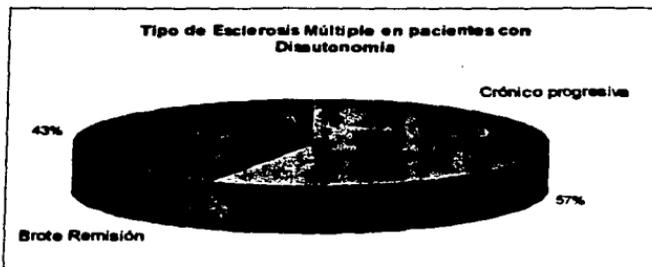


De los siete pacientes con disautonomía cardíaca se encontró que cinco de ellos (71%) tenían respuesta anormal a la prueba 1. Uno de ellos (14%) tenía respuesta anormal a la prueba 2; cuatro de ellos (57%) tenían respuesta anormal a la prueba 3 y seis de ellos (86%) tenían respuesta anormal a la prueba 4. Ninguno de los pacientes con diagnóstico de disautonomía cardíaca presentó anomalía en la prueba 5.

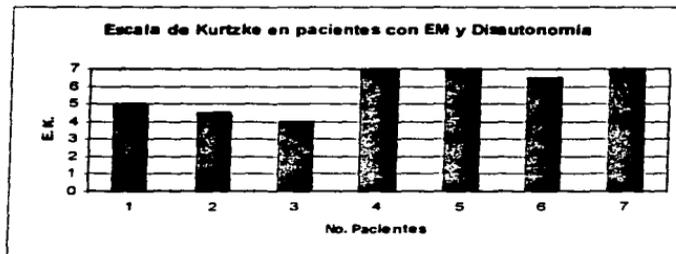


Se aplicó para su análisis, estadística no paramétrica con la prueba exacta de Fisher lo cual demostró que por sí misma ninguna de ellas resulta tener valor estadístico significativo ( $p < 0.05$ ) para el diagnóstico de disautonomía cardíaca en el paciente con EM; pero la realización de estas pruebas en forma conjunta, especialmente la 1 y 4 tienen significancia estadística ( $p > 0.0069$ ), lo que las hace una herramienta sumamente útil para el diagnóstico de disautonomía cardíaca en pacientes con EM.

De estos siete pacientes con disautonomía se encontró que tres de ellos (43%) cursaban con EM brote-remisión y cuatro de ellos (55%) con EM crónica-progresiva.

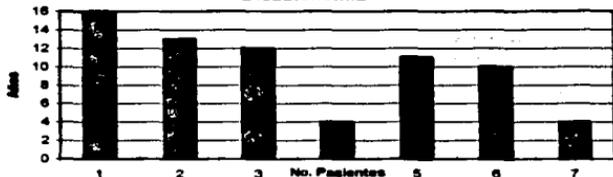


Con una escala de Kurtzke con rango de cuatro a siete con un promedio de 5.85 y una desviación estándar de  $\pm 1.21$



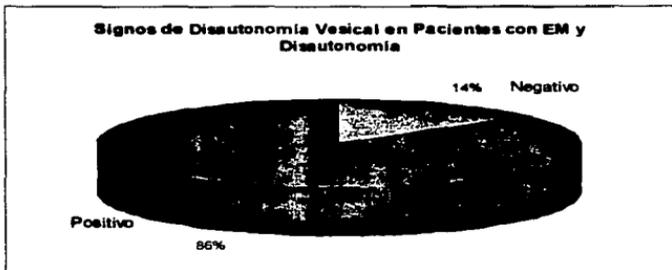
El tiempo de evolución de fue de 4 a 16 años con un promedio de 10 años y una desviación estándar de  $\pm 4.17$ .

**Tiempo de Evolución de pacientes con EM y Disautonomía**



Seis de estos siete pacientes con disautonomía cardíaca cursaban con datos de disautonomía vesical.

**Signos de Disautonomía Vesical en Pacientes con EM y Disautonomía**



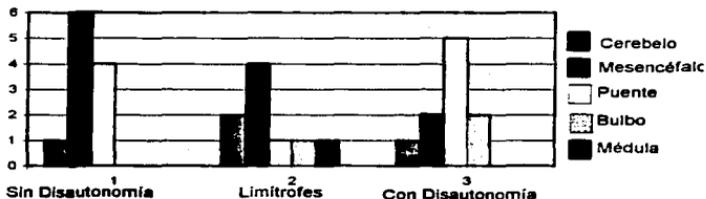
En todos ellos se encontraron lesiones hiperintensas por desmielinización en tallo cerebral, observándose uno en cerebelo (14%); dos en mesencéfalo (29%); cinco en puente (71%) y dos en bulbo (29%).

### Lesiones Desmielinizantes en IRM en pacientes con EM y Disautonomías



Comparando la presencia de lesiones hiperintensas en tallo de los pacientes con EM sin datos de disautonomía cardíaca, los pacientes con EM y una sola prueba anormal (límitrofes) y los que tienen diagnóstico de EM y disautonomía cardíaca encontramos que en el primer grupo predominan las lesiones desmielinizantes en mesencéfalo (seis) (40%), seguida de cuatro (26%) en puente y presentando sólo una en cerebelo (7%), en tanto que en el caso de los pacientes del segundo grupo (límitrofes) predominaron las lesiones en mesencéfalo (cuatro) (67%), dos en cerebelo (33%), y una en puente (17%), bulbo (17%) y médula (17%). En cuanto a los pacientes con disautonomía cardíaca hubo un franco predominio de lesiones en RMN en puente (cinco) (71%), dos en mesencéfalo (29%) y bulbo (29%) y sólo una en cerebelo (14%).

### Lesiones Desmielinizantes en IRM en pacientes con EM



No. Pac.	Tipo de Lesión	Kurtosis	E de evol.	Disaut. Vesicabr.	Hallazgos. en RMN	P 1	P 2	P 3	P 4
1	BR	5	16°	SI	C	ANL			1.38
2	BR	4.5	13°	SI	M.P.			1.12	1.38
3	BR	4	12°	NO	M			1.18	1.31
4	CP	7	4°	SI	P	ANL		1.12	
5	CP	7	11°	SI	P	ANL	1.04		1.42
6	CP	6.5	10°	SI	P.B.	ANL		1.18	1.42
7	CP	7	4°	SI	P.B.	ANL			1.43

BR: Brote-remisión. CP: Crónico-progresiva

C: Cerebelo; M: Mesencéfalo; P: Puente; B: Bulbo.

Los resultados de las pruebas 2, 3 y 4 se expresan en proporción.

## CONCLUSIONES:

El porcentaje de pacientes con Esclerosis múltiple definida con disautonomía cardíaca en nuestro estudio fue del 25%, en tanto que los pacientes que tenían sólo una prueba anormal (límitrofe), constituyen el 21% de nuestra muestra; estas cifras son menores que las reportadas en 1985 por Sterman (22), quien observó que 55% de sus pacientes presentaba dos o más pruebas anormales en comparación con un grupo control, observando que las pruebas más frecuentemente anormales fueron la prueba de hielo en la cara, la variación de la FC al ponerse de pie y la proporción 30:15. En el caso del presente estudio nosotros encontramos que la prueba que más frecuentemente se alteró fue la respuesta presora al cambio de posición, pero si tomamos en cuenta únicamente a los pacientes que resultaron con disautonomía observamos que sólo cinco de ellos presentó esta prueba anormal; y en mucho menor frecuencia la prueba 2 (Proporción 30:15) la cual se encuentra anormal en tres de los pacientes y sólo en uno de los pacientes calificados como pacientes con disautonomía, lo cual difiere completamente con los resultados anteriormente publicados por este autor. Pentland y Ewing en 1987 en su estudio encontraron que de los 50 pacientes valorados 9(28%) presentaron respuesta anormal a una prueba y 12 pacientes (35%) presentaron dos o más pruebas anormales, lo cual es también un porcentaje alto comparado con los resultados encontrados en nuestros pacientes en donde se encontró que seis de ellos presentaron solo una respuesta anormal (21%) y siete pacientes presentaron dos o más pruebas anormales, lo que los clasifica como pacientes con disautonomía cardíaca. Los resultados en los diferentes reportes hallados en la literatura son hasta el momento discordantes ya que en el reporte de Vita en 1993, en donde estudia 40 pacientes con EM encontró que sólo un 10% de los pacientes presentó dos o más pruebas anormales, esta variación en cuanto a los resultados puede ser debida a la diferencia en cuanto tipo de EM, tiempo de evolución, rango de escala de Kurtzke y del tamaño de la muestra de pacientes estudiada; y a que cada autor ha elegido pruebas diferentes en cada caso.

La sintomatología más frecuentemente asociada a la EM en nuestra muestra estudiada fueron los signos motores y sensitivos, con grados variables en la escala de Kurtzke; en el caso de los pacientes con EM y disautonomía encontramos que todos ellos presentaban un grado alto de discapacidad (por arriba de 4 en la escala de Kurtzke).

De las pruebas aplicadas encontramos que la prueba 5 fue siempre normal, por lo que consideramos que no tiene validez para su uso como prueba de rutina para búsqueda de disautonomía en pacientes con EM.

En cuanto al resto de las pruebas su valor predictivo para búsqueda de disautonomía cuando se usan en forma combinada es alto, sobre todo la prueba 1 y 4, y en menor proporción las pruebas 1 y 3, lo cual concuerda parcialmente con los hallazgos reportados por Vita en 1993, quien reportó que las pruebas que mejor resultado dieron para la detección de disautonomía cardíaca fueron la de respuesta de presión arterial al cambio de posición si bien el resto de las pruebas fueron poco significativas en su estudio.

En cuanto a los hallazgos en RMN, nosotros encontramos una mayor frecuencia de pacientes con EM y disautonomía que presentan lesiones en puente, mesencéfalo y bulbo, en tanto que los pacientes con EM sin disautonomía el porcentaje de lesiones en tallo cerebral es menor, predominando las lesiones en mesencéfalo y puente, no observándose lesiones en bulbo.

Con lo anterior nosotros proponemos que el estudio de los pacientes con EM con énfasis en la búsqueda de datos de disautonomía debe de ser continuado, ya que son susceptibles de ser sujetos a tratamiento, y a que las pruebas de disautonomía son relativamente sencillas de realizar en la cama del paciente o en el consultorio médico.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Weinschenker BG, Bass B, Rice GPA. The natural history of multiple sclerosis: a geographical base study predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112:1419-28
- 2.- Rodríguez JL. Esclerosis múltiple: Epidemiología clínica de 10 años en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS. Tesis de Postgrado 1993
- 3.- Christopher J, Mathias. Orhostatic Hipotension: Mechanisms, causes and influencing factors. *Neurology* 1995;45(suppl5):S6-S11
- 4.- Matthews WB, Acheson ED, Batchelor JR, Weiler RO. In McAlpine's Multiple Sclerosis, Ed. Churchill Livingstone 1985:137
- 5.- Corona Vázquez T, Abundes VA, Rivera NC. Alteraciones electrocardiográficas en pacientes con lesiones en el sistema nervioso. *Rev Méx Card* 1993;4:27-30
- 6.- Linden D, Diehl RR, Berlit P. Subclinical autonomic disturbances in multiple sclerosis. *J Neurol* 1995;242:374-8
- 7.- Vita G, Fazio C, Milone S, Blandino A, Salvi L, Messina C. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *J Neurol Sci* 1993;120:82-86
- 8.- McDonald WI. The pathological and clinical dynamics of multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;4:338-43
- 9.- Compston DAS. The 150th anniversary of the first depiction of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1249-52
- 10.- Allen IV, Kirk J. In *Neuropathology Greenfield's*. Ed. Oxford University Press 1992;447-520
- 11.- Raine CS. Multiple sclerosis: Immune system molecule expression in the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:328-37
- 12.- González O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:528-30
- 13.- Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD. A population based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986;315:1638-42
- 14.- Sobel RA. The pathology of multiple sclerosis. In *Neurologic Clinics*, Ed W B Saunders Company 1995;13:1-23
- 15.- Hauser SL, Bhan AK, Gilles F. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1986;19:578-87
- 16.- Utz U, McFarland HF. The role of T cells in multiple sclerosis: Implications for therapies targeting the T cell receptor. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:351-8
- 17.- Poser CHM, Paty DW, Scheinberg L. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31
- 18.- McLeod JG, Phil D, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 1. Pathophysiology and clinical features. *Ann Neurol* 1987;21:419-30
- 19.- Valenano J, Elson V. *Neurocardiology*. In *Neurologic Clinics*, Ed WB Saunders Company 1993;2:57-72
- 20.- Corona Vázquez T, Estafol VB, Abundes Velasco A. Changes in cardiac repolarization and ventricular conduction in a case of acute hematomeya. Report of a case. *Arch Invest Med* 1991;22:41-4
- 21.- McLeod JG, Phil D, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 2. Investigation and treatment. *Ann Neurol* 1987;21:519-29
- 22.- Senaratne MPJ, Carroll D, Warren K, Kapagoda T. Evidence for cardiovascular autonomic nerve dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:947-52

- 23.- Serman AB, Coyle PK, Panasci DJ, Grimson R. Disseminated abnormalities of cardiovascular autonomic functions in multiple sclerosis. *Neurology* 1985;35:1665-8
- 24.- Pentland B, Ewing DJ. Cardiovascular reflex in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1987;26:46-50
- 25.- Vita G, Princi P, Messina C. Multivariate analysis of cardiovascular reflex applied to diagnosis of autonomic neuropathy. *J Neurol* 1991;28:251-5
- 26.- Thomaides TN, Zoukos Y, Chaudhuri KR, Mathias CJ. Physiological assessment of aspects of autonomic function in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 1993;240:139-43
- 27.- Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc* 1993;68:748-52