

reflejas evocadas por estímulos conocidos y estandarizados. La batería elegida debe ser no invasiva, reproducible, específica, que aporte datos relevantes sobre las funciones investigadas, de tecnología asequible y debe ser manejada conociendo los factores fisiológicos y patológicos que modifican los resultados. La reciente aplicación del análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial aporta nuevas e interesantes perspectivas en la cuantificación de la patología SNA. El estudio de la sensibilidad térmica y la termometría de extremidades proporciona información sobre otro componente de fibras finas involucradas en las neuropatías periféricas. Conclusión. La correcta utilización del conjunto de pruebas mencionadas hace posible un conocimiento preciso y extenso de todo el espectro de fibras que componen el nervio periférico [REV NEUROL 1999; 28: 535-43].

Palabras clave. Análisis espectral de frecuencia cardíaca y tensión arterial. Fibras amielínicas. Fibras finas. Función sudomotora. Ortostatismo. Reflejos cardiopulmonares. Sistema nervioso autónomo. Termografía. Termometría.

evocadas por estímulos conhecidos e estandarizados. A bateria escolhida deve ser não invasiva, reproduzível, específica, passível de fornecer dados relevantes sobre as funções investigadas, de tecnologia exequível e deve ser manejada conhecendo os factores fisiológicos e patológicos que modificam os resultados. A recente aplicação da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca e da tensão arterial fornece novas e interessantes perspectivas na quantificação da patologia SNA. O estudo da sensibilidade térmica e a termometria de extremidades proporciona informação sobre outro componente de fibras finas envolvido nas neuropatias periféricas. Conclusão. A correcta utilização do conjunto de provas mencionadas torna possível um conhecimento preciso e completo de todo o espectro de fibras que compõem o nervo periférico [REV NEUROL 1999; 28: 535-43].

Palavras chave. Análise espectral de frequência cardíaca e tensão arterial. Fibras amielínicas. Fibras finas. Função sudomotora. Ortostatismo. Reflexos cárdio-respiratórios. Sistema nervoso autónomo. Termografia. Termometria.

Afectación de fibras finas en la patología del nervio periférico

S. Santiago, M.^aL. Espinosa, M.^aC. Pérez-Conde, M. Merino, T. Ferrer

SMALL-FIBER DYSFUNCTION IN PERIPHERAL NEUROPATHIES

Summary. Introduction. Disfunction of thin myelinated and unmyelinated fibers may appear isolated or in association with large-myelinated fibers lesion. Small-fiber neuropathy includes autonomic and sensory symptoms, most prominent of them thermo-algesic deficits. Development and conclusion. In some acute neuropathies, small-fiber lesion is relatively pure, as in pandysautonomia, but it also appears in disorders with prominent somatic involvement, such as the Guillain-Barre syndrome, in which case autonomic symptoms worsens the prognosis. Small-fiber dysfunction is important in certain diseases that involve different components of the nervous system, like paraneoplastic syndromes and porphyria. Some drugs and toxic substances may damage thin myelinated and unmyelinated fibers. Nowadays, chronic idiopathic small-fiber neuropathy is diagnosed more frequently, because of the recent development of techniques that selectively evaluate this peripheral nerve component. Hereditary sensory and autonomic neuropathies can also be studied. Small-fiber dysfunction is very prominent in some diseases, e.g. diabetes mellitus and amyloidosis. In the pure autonomic failure, only the peripheral component of the autonomic nervous system is affected, and this feature is the key to make diagnosis versus multisystem atrophy. There are situations in which there is no clear deviation from normality, namely old age autonomic failure and orthostatic intolerance syndrome in which autonomic evaluation is mandatory [REV NEUROL 1999; 28: 543-54].

Key words. Autonomic dysfunction in the old age. Autonomic neuropathy. Orthostatic intolerance syndrome. Sensory and autonomic hereditary neuropathy. Small-fiber neuropathy. Thin myelinated fibers. Unmyelinated fibers.

INTRODUCCIÓN

Las fibras mielínicas finas y amielínicas de los nervios periféricos y autonómicos pueden lesionarse de forma aislada o asociada a patología de fibras gruesas. Se afectan con mucha frecuencia en ciertas neuropatías con alta prevalencia (p. ej., neuropatía diabética). Los síntomas suelen ser leves, pero pueden llegar a constituir la clínica dominante en algunas enfermedades (síndrome de Guillain-Barré (SGB), amiloidosis, ciertos casos de diabetes). El inicio del cuadro puede ser agudo (pandisautonomía aguda, porfiria, SGB) o crónico (diabetes, amiloidosis, fallo autonómico puro) [1,2].

La lesión de las fibras finas produce disfunción autonómica y alteraciones de la sensibilidad térmica y dolorosa. Los pacientes pueden referir disestesias ('hormigueo', dolor, 'quemazón', frialdad en las extremidades) y alodinia, asociadas o no a disfunción de fibras de grueso calibre. La alteración autonómica se manifiesta

por trastornos de la función sudomotora, siendo la hipo-anhidrosis el hallazgo más frecuente, por alteración de las fibras amielínicas simpaticocolinérgicas posganglionares. La hipotensión ortostática (HO), que puede llegar a síncope por descenso abrupto de la tensión arterial (TA) en bipedestación, es más frecuente cuando se lesionan fibras simpaticoadrenérgicas que inervan el lecho esplácnico o que participan en mecanismos barorreflejos. Otros síntomas son la afectación gastrointestinal, la disfunción genitourinaria, pupilar, etc. [2,3].

NEUROPATÍA AGUDA

Se incluyen en este grupo tanto las neuropatías panautonómicas puras (idiopática o paraneoplásica) como las asociadas a lesión del sistema nervioso somático (p. ej., SGB).

Recibido: 06.11.98. Aceptado: 16.11.98.

Laboratorio de SNA. Sección de EMG-ENG. Hospital La Paz. Madrid, España.

Correspondencia: Dra. Susana Santiago Pérez. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital General La Paz. P.º de la Castellana, 261. E-28046 Madrid.

© 1998, REVISTA DE NEUROLOGÍA

La afectación aguda restringida al sistema nervioso autónomo (SNA) es muy rara. Con frecuencia existen síntomas sensitivos asociados, si bien de pequeña intensidad. Estos síntomas no descartan el diagnóstico de neuropatía autonómica aguda; más bien indican que debe tratarse no sólo de una lesión del SNA sino de las fibras de pequeño calibre en su conjunto.

Neuropatía autonómica aguda (pandisautonomía)

Se inicia de forma aguda o subaguda y afecta difusamente al sistema nervioso simpático y parasimpático, con relativa preservación de fibras somáticas. Es un cuadro raro pero muy característico en su expresión más florida, aunque hay formas clínicas restringidas.

La lesión de fibras simpáticas produce HO y anhidrosis; la alteración de fibras parasimpáticas se manifiesta por boca y ojos secos y alteración de la motilidad intestinal y vesical. Es frecuente el dolor abdominal de tipo cólico. Los síntomas gastrointestinales pueden ser muy llamativos y persistentes (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, saciedad fácil, etc.). También se observa frecuencia cardíaca (FC) fija y arreactividad pupilar, con visión borrosa y fotofobia. La piel está seca y hay intolerancia al calor y al frío. Ocasionalmente aparecen, en las primeras fases, signos transitorios de hiperfunción del SNA (hipersudoración, piloerección, hipersalivación). Existen síntomas sensitivos poco intensos, sobre todo hipoestesia térmica y dolorosa en territorios distales, así como parestesias [4,5].

En algunos casos se ha encontrado un antecedente de infección viral (herpes simple, mononucleosis infecciosa), pero es un hallazgo menos frecuente que en el SGB. Si bien no se conoce el mecanismo fisiopatológico que produce este cuadro, parece tratarse de una lesión de tipo inmune. La afectación es periférica y posganglionar. Se ha observado pérdida selectiva de fibras amielínicas en las biopsias del nervio sural, con infiltración perivascular [4,6].

La exploración electromiográfica-electroneurográfica (EMG-ENG) muestra conducciones nerviosas periféricas normales, aunque pueden existir mínimos signos de deservación en territorios distales. En la exploración del SNA, hay evidencia de fallo simpático colinérgico posganglionar, con anhidrosis extensa y difusa. La lesión simpaticoadrenérgica produce HO y reducción marcada de la TA en la fase 2a de la maniobra de Valsalva, con ausencia de fases 2b y 4. Existe reducción de la salivación y la secreción lacrimal. Hay denervación del detrusor y alteración de la motilidad gastrointestinal. Los niveles plasmáticos de norepinefrina en supino están disminuidos y no ascienden durante el ortostatismo [4].

La experiencia con estos pacientes es limitada. Se ha observado que la mayoría sufren una evolución crónica y debilitante, con déficit residuales, una vez que han superado la fase aguda. La mejoría es más evidente durante el primer año [1,4,5].

El tratamiento es de sostén, si bien pueden utilizarse agentes autoinmunes, gammaglobulina intravenosa o plasmaféresis. La fludrocortisona es el fármaco de elección para la HO. Los síntomas gastrointestinales responden a betanecol o carbacol. La hipersensibilidad por deservación puede producir respuestas exageradas a los colinomiméticos [4,5].

Neuropatía colinérgica aguda. Botulismo

La neuropatía colinérgica aislada se trata probablemente de una manifestación restringida de la pandisautonomía en la que sólo se afecta el componente colinérgico posganglionar. Existe reducción de la secreción lacrimal, xerostomía, anhidrosis, estreñimiento,

retención urinaria y visión borrosa. Puesto que está preservado el componente adrenérgico, no hay HO. Los síntomas gastrointestinales son muy llamativos y pueden dominar el cuadro clínico. La intoxicación con atropina produce una clínica similar [4].

Se sospecha que algunos casos pueden ser debidos a botulismo tipo B, que produce disautonomía sin debilidad muscular hasta en un 20% de los pacientes afectados. La ingestión de comida contaminada por esporas de *Clostridium botulinum* produce de forma aguda, en 12-36 horas, neuropatía colinérgica, ptosis y debilidad bulbar. Existe parálisis de músculos extraoculares y de los innervados por otros pares craneales, disnea (que puede progresar a apnea) y parálisis neuromuscular generalizada, por lesión presináptica. Si se trata de botulismo tipo A, son muy prominentes los síntomas neuromusculares pero puede no existir disfunción autonómica [4,5,7,8].

El fallo colinérgico produce síntomas similares a los descritos en la neuropatía colinérgica. La afectación gastrointestinal es frecuente. Sin embargo, existe también HO y fluctuación de la TA en reposo. En ocasiones hay síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética [4].

La exploración EMG-ENG debe incluir el estudio de la transmisión neuromuscular (estimulación repetitiva, fibra simple), aunque la normalidad de la misma no descarta el diagnóstico ya que puede tratarse de botulismo tipo B. En la exploración del SNA las pruebas de función cardiovagal son anormales y también puede encontrarse HO.

El tratamiento es de soporte. Las antitoxinas parecen ser menos eficaces en el botulismo tipo B. En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados con guanidina [4].

Se ha descrito algún caso aislado de neuropatía adrenérgica aguda, que puede tratarse de una manifestación parcial o restringida de la pandisautonomía [4].

Síndrome de Guillain-Barré

Se trata de una enfermedad de comienzo agudo, con llamativa clínica somática, que se puede acompañar de hiper o hipoactividad autonómica. Las lesiones desmielinizantes pueden ocurrir en las fibras aferentes del vago y el glossofaríngeo, en los barorreceptores, en las fibras eferentes parasimpáticas del vago y en las fibras simpáticas cardíacas, sudomotoras y vasomotoras [1,7].

En algunas series se ha hallado disautonomía en uno a dos tercios de los pacientes. Habitualmente es de grado leve y no está claramente correlacionada con el grado de afectación sensitivo-motora. No obstante, los casos más graves de disautonomía suelen encontrarse en aquellos enfermos con mayor déficit somático y, sobre todo, si precisan soporte ventilatorio. La disautonomía se asocia a incremento de la mortalidad por arritmias o asistolia [2,4,9].

La alteración autonómica más frecuente es la taquicardia, que se encuentra en más del 50% de los pacientes. Puede existir tanto HO como hipertensión arterial y anhidrosis. La retención urinaria y la disfunción gastrointestinal son infrecuentes [4].

Algunos pacientes sufren episodios de hiperactividad autonómica manifestada por sudoración acra profusa, vasoconstricción, taquiarritmias e hipertensión, que es el síntoma más frecuente, ya que aparece hasta en un 70% de los casos. Ocasionalmente hay hipersalivación e hipersecreción bronquial. La inestabilidad cardiovascular dura generalmente menos de tres semanas, con una media de siete días. Supone un gran peligro para la vida del paciente, sobre todo si hay otros factores de riesgo, como la isquemia miocárdica.

Hasta un 20% de los enfermos tienen HO. Aparece de forma espontánea o tras maniobras vagotónicas, persiste de 1 a 20 mn y es resistente al tratamiento. La estimulación del vago puede desencadenar, en ocasiones, bradicardia grave y asistolia [4,10].

Los episodios de hiperactividad parecen deberse a hipersensibilidad por denervación y recuerdan a las crisis del feocromocitoma, aunque en el SGB no existe incremento significativo de catecolaminas circulantes. También se han asociado con aumento de la concentración de renina plasmática o con disminución de la sensibilidad de los barorreceptores [4,9,10].

Los hallazgos del estudio EMG-ENG en el SGB son conocidos. En la exploración del SNA se puede observar HO, hiposudoración de predominio distal (sobre todo en miembros inferiores), respuesta patológica de la TA en la maniobra de Valsalva y alteración de las pruebas cardiovagales. Existe hipersensibilidad a la administración de agonistas alfa-adrenérgicos. El componente simpático, adrenérgico y colinérgico, parece ser más vulnerable que el parasimpático [10,11].

El tratamiento se realiza mediante plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa. Si existe inestabilidad cardiovascular hay que mantener un adecuado volumen plasmático y prevenir el descondicionamiento del barorreflejo por el encamamiento prolongado y por la denervación de los receptores. Hay que ser cuidadoso con las maniobras vagotónicas de succión bronquial y los cambios de postura súbitos, que pueden producir asistolia.

La hipertensión paroxística puede ser difícil de tratar y se utilizan bloqueantes alfa y beta-adrenérgicos. El labetalol, que actúa sobre ambos receptores, combinado con atropina para prevenir la bradicardia es un tratamiento adecuado. En los pacientes que presentan bradiarritmias y episodios de asistolia, se han utilizado marcapasos temporales a demanda [4,10].

En la neuropatía crónica desmielinizante, sin embargo, la afectación del SNA es excepcional. Sólo se han descrito alteraciones en la razón 30:15 y en la función sudomotora. En la biopsia de nervio sural se han encontrado mínimos cambios en las fibras amielínicas [1,5].

Porfiria

La porfiria aguda hepática se caracteriza por la aparición de ataques agudos de dolor abdominal, disfunción autonómica, neuropatía motora y trastornos neuropsiquiátricos. Las manifestaciones autonómicas son frecuentes en la porfiria aguda intermitente, en la variegata y en la coproporfiria hereditaria [1,10].

En esta enfermedad se produce una neuropatía periférica aguda, axonal (tipo *dying-back*) con desmielinización secundaria, que afecta más a fibras motoras. También hay lesión de pares craneales. La correlación entre el grado de disfunción autonómica y somática es mayor que en SGB [12,13].

La neuropatía autonómica es, sobre todo, gastrointestinal y cardiovascular. El dolor abdominal y la taquicardia preceden a la debilidad muscular y pueden ser los únicos síntomas en un ataque. El cese de la taquicardia se considera el inicio de la remisión del mismo. Durante el ataque predominan los síntomas de hiperactividad autonómica, aunque pueden coexistir con signos de hipoactividad. La hiperactividad simpática produce hipertensión arterial (se encuentra en más del 50% de los pacientes con porfiria aguda intermitente) y taquicardia, así como dolor abdominal cólico por contracción-dilatación incoordinadas. Hay estreñimiento persistente. También se observan náuseas y vómitos, diarrea, distensión vesical y trastornos de la sudoración. Se encuentra HO en la porfiria aguda intermitente y la variegata. Si bien la hipertensión se

reduce al cesar el ataque, puede predisponer al desarrollo de hipertensión crónica e insuficiencia renal [2,4,10,12].

La exploración EMG-ENG muestra signos de neuropatía predominantemente axonal y motora, subclínica en algunos casos. La exploración del SNA durante el ataque agudo muestra reducción de la razón 30:15 y de la Valsalva ratio, así como de la respuesta presora a la contracción isométrica sostenida. En fases de remisión los resultados son menos consistentes [12,13].

Estos hallazgos se deben a lesión simpática y parasimpática, con afectación del troncoencéfalo, la médula espinal y los nervios periféricos. La hipertensión arterial durante el ataque parece producirse por denervación de barorreceptores aórticos y carotídeos al lesionarse los nervios vago y glossofaríngeo, con lo que se interrumpe el control inhibitorio sobre centros vasomotores.

El tratamiento de la hiperactividad autonómica se orienta especialmente al manejo de la hipertensión con bloqueantes alfa y beta-adrenérgicos (labetalol) [10].

Neuropatía aguda tóxica e inducida por fármacos

Existen ciertos tóxicos y fármacos que producen, entre sus efectos adversos, disfunción del SNA o neuropatía periférica que puede tener afectación prominente de fibras finas.

Entre los agentes citotóxicos, se encuentran el cisplatino y los alcaloides de la vinca, sobre todo la vincristina. El cisplatino produce ototoxicidad, neuritis retrobulbar y neuropatía periférica, que se desarrolla con dosis acumuladas de 210 a 825 mg/m² (tres o cuatro ciclos de tratamiento). Los pacientes presentan boca seca, HO y poiquilothermia. La vincristina puede producir neuropatía periférica de tipo axonal y este efecto limita su uso. La neurotoxicidad es acumulativa y dependiente de la dosis, por lo que el tratamiento debe suspenderse al alcanzar una dosis acumulada de 30-50 mg y mejora o desaparece al suspender la medicación. Puede haber HO, estreñimiento, dolor abdominal, ileo paralítico y retención urinaria. En algunos pacientes en los que se ha explorado el SNA, se encuentra alteración del R6, de la maniobra de Valsalva y del componente eferente simpático posganglionar. La clínica autonómica puede comenzar a los pocos días de iniciarse el tratamiento. Aunque se lesionan tanto el componente simpático como el parasimpático, las fibras simpáticas amielínicas son las más susceptibles [1,4].

Algunos antiarrítmicos también son neurotóxicos. La amiodarona causa neuropatía sensitivomotora en un 10% de los pacientes, afectando fibras mielínicas y amielínicas. Produce un bloqueo no competitivo alfa y beta-adrenérgico. Se encuentran lesiones en los ganglios del SNA. Existe HO, pero los síntomas desaparecen al suspender el tratamiento. El bretilio reduce el contenido de noradrenalina de las neuronas y la respuesta del receptor periférico. Puede producir, a largo plazo, hipersensibilidad por denervación. Se ha descrito HO [4].

El vacor es un compuesto antirroedores que actúa como antagonista del metabolismo de la nicotinamida. Su ingestión produce cetoacidosis hiperglucémica y neuropatía autonómica y somática, con HO e hipomotilidad gastrointestinal. La mortalidad es muy alta. El tratamiento con nicotinamida puede ser útil.

El maleato de perhexilina se utiliza en el tratamiento del angor coronario y puede producir neuropatía periférica. En algunos casos se asocia disfunción autonómica, con HO y alteración de la maniobra de Valsalva.

La intoxicación por metales pesados (talio, arsénico y mercurio inorgánico) puede afectar el SNA. El talio produce taquicardia, hipertensión arterial, enrojecimiento cutáneo y neuropatía periférica.

rica. El arsénico, trastornos de la sudoración en extremidades (especialmente hipersudoración), vasodilatación facial (con dosis bajas, que se extiende a abdomen y extremidades al aumentar la dosis) y polineuropatía similar al SGB, con disestesias. El mercurio inorgánico produce acrodinia (generalmente en niños) con taquicardia, hipertensión, dolor-enrojecimiento de dedos y orejas y sudoración profusa.

Los solventes orgánicos producen intoxicación con exposición prolongada a compuestos que contengan hidrocarburos alifáticos, aromáticos o de otro tipo, así como alcoholes, cetonas, ésteres y éteres. También con disulfuro de carbono y tolueno. Se ha observado alteración del R6 y de la Valsalva ratio. La afectación más grave se produce con disulfuro de carbono. Los hexacarbonos inhalados pueden producir neuropatía periférica rápidamente progresiva, con síntomas autonómicos prominentes (HO, impotencia, hipersudoración y trastornos vasomotores).

La acrilamida, en su forma monomérica soluble (antes de ser transformada en polímero), produce una polineuropatía predominantemente sensitiva, que se suele preceder de afectación simpática con hipersudoración y cambios vasomotores en extremidades [1,4].

Neuropatía autonómica paraneoplásica

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos afectan a menos del 1% de todos los pacientes con cáncer. Pueden ser la indicación más precoz de la presencia del tumor. Es posible confirmar el diagnóstico mediante estudios serológicos, en algunos casos. Son más frecuentes en el carcinoma pulmonar de células pequeñas y pueden afectar tanto al componente somático como al autonómico, si bien es excepcional que este último se lesione de forma aislada. Las neuropatías autonómicas paraneoplásicas se pueden dividir en cuatro grupos

Síndrome miasténico (Lambert-Eaton)

Se trata de una lesión presináptica de la transmisión neuromuscular, con déficit de liberación de los cuanta de acetilcolina. Se ha encontrado un tumor hasta en el 50% de los casos de Lambert-Eaton. El síndrome puede preceder al tumor. Se encuentra con mayor frecuencia en el carcinoma pulmonar de células pequeñas, pero también se ha descrito con linfoma, carcinoma de colon, mama, estómago, próstata, vejiga, riñón y vesícula [1,14].

En todos los casos hay debilidad muscular proximal, con hiporreflexia, ptosis y disautonomía. La debilidad y la fatigabilidad son muy precoces, afectan a cinturas pélvica y escapular, con relativa preservación de músculos extraoculares y bulbares. La clínica mejora tras ejercicio.

En la exploración EMG-ENG se observan alteraciones características en la estimulación repetitiva, con potenciales compuestos de acción en el músculo (PCAM) de amplitud reducida con estímulo supramáximo, respuestas decretales con estímulo a 2-5 Hz e incrementos hasta del 200% de la amplitud del PCAM con estímulo a 20-50 Hz. El estudio de fibra aislada es claramente patológico.

Hasta un 80% de los pacientes tienen disfunción autonómica, siendo los síntomas más frecuentes boca seca e impotencia. También existe reducción de la lacrimación, pupila tónica, HO, motilidad esofágica-intestinal ineficiente y alteración de la micción. El estreñimiento es menos habitual. La mayoría de los síntomas se pueden atribuir a la disfunción colinérgica difusa, pero también existe fallo adrenérgico. La alteración autonómica puede mejorar con el tratamiento del tumor, aunque lentamente. En la explora-

ción autonómica, los test afectados con más frecuencia son los de función sudomotora y los cardiovagales [1,14,15].

El síndrome miasténico es una enfermedad de tipo autoinmune, en la que las inmunoglobulinas IgG circulantes actúan a nivel presináptico, reduciendo los canales de calcio voltaje-dependientes. Esta acción no se produce a nivel de los canales de calcio cardíacos.

Aunque el tratamiento más eficaz es el del tumor, se pueden utilizar agentes inmunosupresores, plasmaféresis y prednisona. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa tienen una utilidad limitada. La guanetidina aumenta el nivel de calcio libre intracelular, pero su uso está limitado por la aparición de neutropenia. La aminopiridina incrementa la liberación de cuanta de acetilcolina, aumentando la eficacia de los canales y se utiliza el compuesto 3,4 diaminopiridina por su mayor potencia.

Neuronopatía subaguda sensitiva

Se asocia al carcinoma pulmonar de células pequeñas. Su comienzo suele ser brusco y su progresión subaguda. Existe afectación de fibras finas (dolor lancinante, disestesias, parestesias) y de fibras gruesas (alteración de sensibilidad posicional y vibratoria, hiporreflexia, ataxia sensitiva). La función motora suele estar preservada. Se debe a lesión en los ganglios raquídeos, columnas y raíces posteriores. Hay alteración de los potenciales sensitivos periféricos y el análisis de líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis, hiperproteínorraquia y bandas oligoclonales.

A la afectación sensitiva se pueden asociar síntomas autonómicos: estómago dilatado, megacolon, pupilas tónicas e HO. Es infrecuente la disfunción autonómica generalizada.

Neuronopatía entérica

Se encuentra con mayor frecuencia en el adenocarcinoma pulmonar de células pequeñas y suele preceder al diagnóstico del tumor. Se producen, de forma aguda, estreñimiento progresivo, dolor abdominal cólico y vómitos. Existe vaciamiento gástrico retrasado, con hipo-dismotilidad gastrointestinal. En algunos pacientes se presenta una forma restringida con pseudobstrucción intestinal. Hay lesión de los plexos mientéricos de Meissner y Auerbach. Suele ser refractaria al tratamiento quirúrgico y a los anticolinérgicos.

Puede existir afectación de otros componentes del SNA y polineuropatía, pero no se ha descrito una asociación constante entre ésta y la afectación entérica.

Neuropatía autonómica aislada

Existe afectación autonómica no asociada a neuropatía sensitiva en el adenocarcinoma pulmonar de células pequeñas, el adenocarcinoma de páncreas y la enfermedad de Hodgkin, habitualmente en estadios avanzados del tumor.

De forma subaguda aparecen intolerancia ortostática, síntomas gastrointestinales, impotencia, retención urinaria y boca seca. Se produce también afectación de la función sudomotora, taquicardia y alteración pupilar. Se puede presentar antes, durante y después del tratamiento del tumor [14].

NEUROPATÍA CRÓNICA

La afectación crónica de fibras sensitivas de pequeño calibre y fibras autonómicas (adrenérgicas y colinérgicas) puede ser un hecho clínicamente relevante en algunas polineuropatías (diabetes, amiloidosis, fallo autonómico puro, paraneoplásica, entre otras) o bien puede ser una parte menos importante del cuadro clínico

(neuropatías hereditarias, infecciosas, uremia, enfermedades del tejido conectivo, etc.).

Existen también neuropatías crónicas idiopáticas, en las que se encuentran afectadas de forma predominante o prácticamente exclusiva las fibras finas.

Neuropatía distal de fibras finas

Se define como una polineuropatía generalizada crónica en la que se afectan exclusiva o casi exclusivamente las fibras mielínicas finas y amielínicas y se caracteriza por la presencia de disestesias distales y disfunción simpática posganglionar, sin neuropatía somática [16].

El paciente experimenta dolor profundo y 'quemazón', que afecta especialmente a plantas y al pulpejo de los dedos de los pies, sobre todo el dedo gordo, y que posteriormente se extiende al dorso. Existe también alodinia, con dolor al roce superficial y la presión. Se observan cambios vasomotores y trastornos tróficos asociados, así como disfunción sudomotora.

La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque se ha descrito en neuropatías diabéticas, autoinmunes, tóxicas o hereditarias. En la forma idiopática, puede quedar limitada a las fibras finas. En la diabetes o la amiloidosis puede progresar hasta afectar de forma difusa el SNA o las fibras mielínicas gruesas. Si es de origen tóxico puede resolverse espontáneamente [4,16].

En la exploración no se observa debilidad muscular, los reflejos son habitualmente normales y pueden existir discretos trastornos sensitivos. Los estudios EMG-ENG son poco expresivos y en ocasiones se observa reducción de la amplitud de los potenciales sensitivos evocados o denervación en territorios distales. Las pruebas con mayor rendimiento diagnóstico son las que exploran función sudomotora y sensibilidad térmica, observándose hipoanhidrosis y alteraciones del reconocimiento térmico, con aumento del umbral y del intervalo de discriminación, ausencia de reconocimiento o reconocimiento paradójico [3,4,16].

Al tratarse de una lesión preferentemente distal y no generalizada, no suele encontrarse HO ni otros signos de fallo autonómico sistémico [3,4].

El tratamiento se dirige al control del agente causante, si ello es posible. Si se trata de una neuropatía idiopática se utilizan medidas paliativas del dolor. Se suelen combinar analgésicos clásicos (paracetamol, codeína) con carbamacepina, fenitoína o antidepresivos tricíclicos [16].

Neuropatía colinérgica pura

Hay varios grupos: síndrome miasténico de Eaton-Lambert (ver neuropatías paraneoplásicas), anhidrosis idiopática crónica, síndrome de Adie (síndrome de Ross) y enfermedad de Chagas (ver neuropatías de origen infeccioso).

Anhidrosis crónica idiopática

En este cuadro se produce anhidrosis extensa en ausencia de fallo cardiovagal o adrenérgico generalizado. El paciente presenta intolerancia al calor, especialmente en ambientes con temperatura elevada o durante el ejercicio [4,17].

Existen formas idiopáticas y otras asociadas a atrofia multisistémica (AMS), esclerosis múltiple, diabetes mellitus, lepra, mononeuritis múltiple y otras polineuropatías, en las que la anhidrosis puede ser el único síntoma en fases iniciales. Estas enfermedades, de origen pre o posganglionar, deben descartarse. En ocasiones, la anhidrosis se asocia a pupila de Adie (síndrome de Ross), aunque en este caso hay otras alteraciones autonómicas, como taqui-

cardia y HO. La pupila tónica suele preceder a la anhidrosis durante meses o años. La lesión sudomotora es, en este caso, posganglionar [17,18] (ver síndrome de Adie).

El pronóstico de la anhidrosis crónica aislada suele ser benigno. Es infrecuente la regresión de los síntomas, pero pueden permanecer estables durante tiempo prolongado.

Síndrome de Adie. Síndrome de Ross

El síndrome de pupila tónica y arreflexia fue descrito por W.J. Adie en 1932. El cuadro más característico es la presencia de pupila tónica unilateral, generalmente más grande de lo normal, hipoarreactiva a la luz, pero que se contrae de forma lenta y tónica con la convergencia, adquiriendo habitualmente un tamaño muy pequeño. La relajación es muy lenta y puede retrasarse unos segundos. La pérdida uni o bilateral de los reflejos aquíleos es habitual. Se describe con mayor frecuencia en mujeres jóvenes [19].

La afectación pupilar se debe a degeneración del ganglio ciliar, con denervación del músculo ciliar y del esfínter del iris. El origen de la arreflexia es menos claro, aunque se ha apuntado que pueden estar alteradas las terminales presinápticas de las fibras Ia de la raíz dorsal o las interneuronas facilitadoras que se conectan con las motoneuronas del asta anterior [20,21].

En 1958, Ross describió un caso de anhidrosis progresiva casi universal con pupila tónica, estando preservadas las funciones vasomotora y pilomotora. Sugirió que la lesión se encontraba en las células ganglionares. Posteriormente se han descrito otros casos que demuestran que esta asociación no es casual y que el síndrome de Ross es una entidad definida [22-24].

En ambos síndromes existe una respuesta pupiloconstrictora al aplicar pilocarpina diluida al 0,125% o metacolina al 2,5%, debido a la hipersensibilidad por denervación de los receptores colinérgicos pupilares, si bien en fases avanzadas puede degradarse esta respuesta [25,26].

Aunque la anhidrosis difusa no indica necesariamente progresión hacia una disautonomía generalizada, tanto en el síndrome de Adie como en el de Ross se han descrito alteraciones en otros componentes del SNA: taquicardia durante el ortostatismo, HO, ausencia de fase 4 en la maniobra de Valsalva, reducción del R6 y alteración de la respuesta vasoconstrictora al frío [27].

La afectación autonómica es más extensa y grave en el síndrome de Ross que en el de Adie (datos propios no publicados).

Neuropatía adrenérgica pura

Es muy rara. En ocasiones, el fallo autonómico puro (FAP) y la AMS pueden manifestarse como disfunción adrenérgica con HO pero con función sudomotora y cardiovagal normal, aunque esto ocurre en menos del 10% de los casos.

En el déficit hereditario de dopamina beta-hidroxilasa, la dopamina no se convierte en norepinefrina. Se manifiesta precozmente por HO, ausencia de norepinefrina plasmática y elevados niveles de dopamina. El tratamiento con threoDOPPS es eficaz [4].

Amiloidosis

Hay tres tipos de amiloidosis clínicamente importante: el tipo AL (asociado a mieloma múltiple), el tipo AA (amiloidosis secundaria asociada a enfermedades inflamatorias) y el tipo AH (responsable de la polineuropatía amiloidótica familiar).

La amiloidosis afecta preferentemente a fibras mielínicas finas y amielínicas, aunque también produce polineuropatía de tipo axonal o mononeuropatía (síndrome del túnel carpiano).

La neuropatía amiloidótica sistémica esporádica se produce

en sujetos de edad media o ancianos, que presentan déficit de la sensación dolorosa y térmica, fallo autonómico y pérdida de peso. La disfunción autonómica acompaña o puede preceder a la somática. Se encuentran depósitos amiloides en los tejidos, reducción de fibras mielínicas finas y amielínicas en el nervio periférico y disminución de células en la columna intermedio-lateral de la médula espinal [1,7].

El fallo autonómico se produce precozmente y es muy sintomático: hay HO (que se relaciona con mal pronóstico), disfgia y diarrea o estreñimiento por infiltración amiloide de los plexos mientéricos de Auerbach y Meissner. En fases tardías, vómitos y distensión abdominal. Suele existir impotencia y anhidrosis extensa. La polineuropatía empieza en extremidades inferiores y es frecuente el síndrome del túnel carpiano [4].

La exploración EMG-ENG muestra una neuropatía de predominio axonal. La afectación de fibras finas se demuestra mediante pruebas de discriminación térmica y dolorosa (Fig. 1). Está alterado el control sudomotor y vasomotor periférico. En la mayoría de los pacientes la exploración del SNA pone de manifiesto HO y alteración de los reflejos cardiorrespiratorios. También se afectan las pruebas de motilidad y presión esofágica [4,28].

En la neuropatía amiloide asociada a mieloma múltiple, la disfunción autonómica es menor que en la forma esporádica.

En la neuropatía amiloidótica familiar heredada de forma autosómica dominante, existe una mutación puntual del gen de la trans-tiretina (prealbúmina), codificada en el cromosoma 18. La forma más común es la Portuguesa (tipo I o de Andrade). La edad de comienzo se sitúa entre los 20 y los 40 años. Los pacientes fallecen por lesión cardíaca o renal o por consunción a los 10 o 15 años del comienzo. La disfunción autonómica es muy importante [4,29].

Diabetes mellitus

Aunque se desconoce la prevalencia real, la neuropatía es una complicación habitual de la diabetes mellitus y suele asociarse a retinopatía, nefropatía y vasculopatía. La polineuropatía distal y simétrica es la presentación más frecuente y afecta a las fibras finas, de forma sintomática o asintomática. En algunos casos sólo se lesionan áreas distales: neuropatía diabética distal de fibras finas [4,30,31].

También existe una neuropatía inducida por la insulina, que es muy infrecuente. Aparece aproximadamente al mes de comenzar la insulino terapia: se produce una rápida reducción de glucosa intraneural, lo que unido al déficit de metabolismo anaerobio provoca una crisis energética.

Se ha descrito que la disautonomía es una manifestación tardía en la diabetes mellitus. No obstante, se reconoce actualmente que existe afectación, generalmente subclínica, incluso en pacientes de reciente diagnóstico y que se hace sintomática en diabéticos de larga evolución. Después de 10-15 años se encuentra alteración en la exploración del SNA en un 30% de los pacientes, aunque la clínica de fallo autonómico aparece sólo en un 5% de los casos, aumentando la gravedad con el tiempo de evolución. Aunque se describía mayor susceptibilidad de la función cardiovagal, actualmente se acepta que el componente simpático está alterado precozmente y con mayor frecuencia que el parasimpático [30,32,33].

La evidencia de disfunción autonómica se relaciona con peor pronóstico en cuanto a la morbilidad (pie diabético, infecciones y úlceras cutáneas, intolerancia al ejercicio, aparición de complicaciones anestésicas, falta de reconocimiento de las hipoglucemias, etc.) y a la mortalidad por infarto de miocardio silente o muerte súbita. Aunque existe discusión al respecto, hay autores que en-

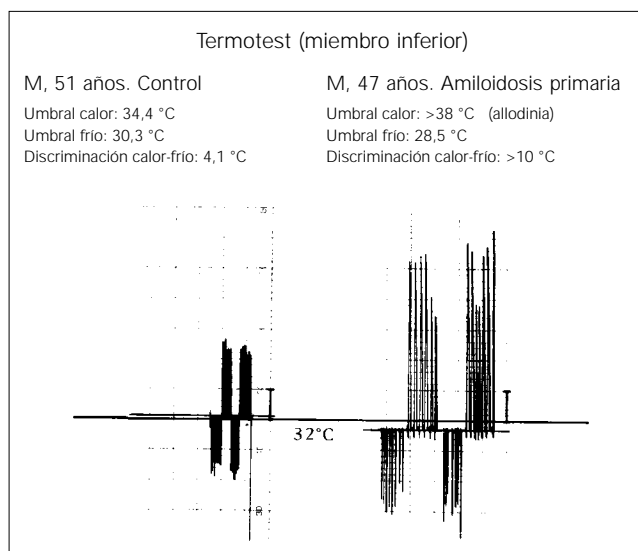


Figura 1. Estudio de discriminación térmica (termotest) en el miembro inferior en un control sano (izquierda) y en una paciente de 47 años con amiloidosis primaria (derecha). Existe aumento del umbral del calor, con alodinia, y del intervalo de discriminación calor-frío.

cuentran que el pronóstico empeora de forma significativa incluso en pacientes asintomáticos [30,34,35].

La afectación de fibras finas está correlacionada significativamente con la de fibras sensitivomotoras mielínicas gruesas, especialmente en miembros inferiores, por lo que parece existir una lesión global de todos los componentes del nervio periférico [32,36,37].

En la exploración del SNA hay afectación simpática y parasimpática:

- Reducción del R6: es uno de los parámetros afectados con mayor frecuencia, lo que hizo suponer una mayor susceptibilidad del componente cardiovagal, actualmente descartada [32,33].
- Reducción patológica de la TA durante la fase 2a de la maniobra de Valsalva, con escasa recuperación o ausencia de incremento durante la fase 2b, por afectación del componente simpático alfa-adrenérgico. El 'overshoot' durante la fase 4 es también menor. Disminuye la Valsalva ratio y está alterada la latencia de las variaciones de FC y TA [30,32,33,38].
- FC fija, que no se modifica durante el ortostatismo (barorreflejo 'plano') [1,30].
- HO sintomática en menos del 1% de los pacientes; existe afectación de las fibras simpáticas pre y posganglionares del lecho mesentérico esplácnico y deservación de los vasos de resistencia musculares. Se encuentra también alteración de la función vasoconstrictora subcutánea [1,30].
- El análisis espectral de la variabilidad de la FC se relaciona bien con las alteraciones de función parasimpática y, de forma más limitada, con las de función simpática [39].
- Reducción de la densidad de glándulas sudoríparas o hipoanhidrosis distal (test topográfico del sudor) por lesión simpaticolinérgica posganglionar [1,30,40-43].
- Alteración del ciclo pupilar y de la adaptación a la oscuridad por lesión simpática y, sobre todo, parasimpática [30,44,45].
- Impotencia, que aparece precozmente, y eyaculación retrógrada.
- Disfunción gastrointestinal con alteración de la motilidad esofágica, plenitud posprandial, náuseas y vómitos (en casos avanzados gastroparesia), estreñimiento y diarrea.

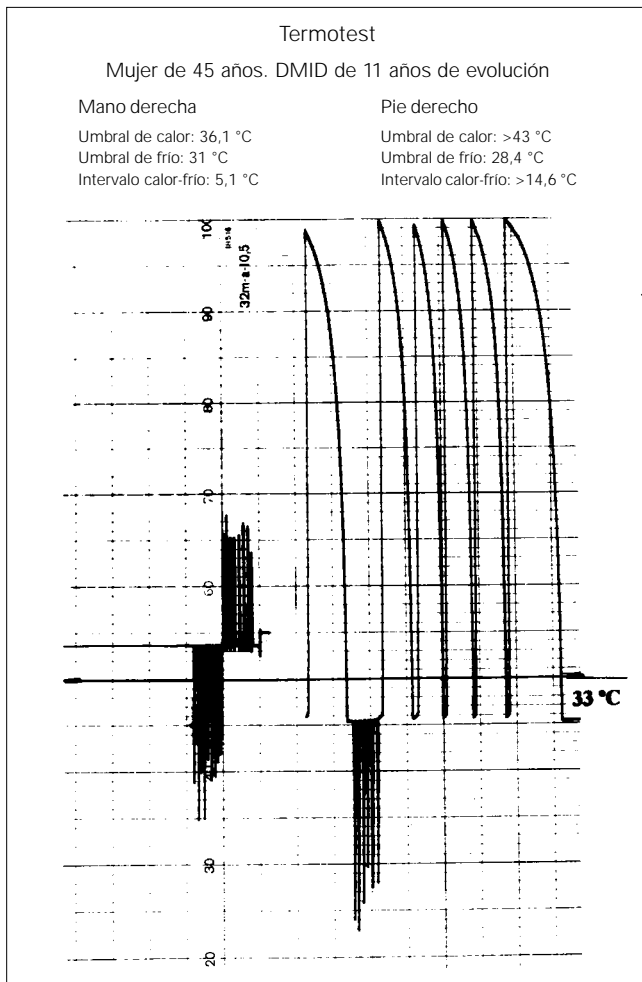


Figura 2. Estudio de discriminación térmica (termotest), en una paciente con diabetes mellitus de 11 años de evolución. Umbrales de calor y frío e intervalo de discriminación térmica normales en la mano (izquierda). Aumento del umbral de calor y del intervalo calor-frío en el pie (derecha).

- Disfunción urinaria con vejiga neurógena, alteración del detrusor e infecciones frecuentes. La cistopatía diabética aparece en un 20-80% de pacientes [30,45].
- Alteraciones de la secreción hormonal y de la función metabólica, con reducción del efecto lipolítico y glicogenolítico de la adrenalina y la noradrenalina. En la hipoglucemia se produce disminución de la secreción de glucagón y de polipéptido pancreático y ausencia de secreción de somatostatina [30].

La alteración de la regulación metabólica durante la hipoglucemia contribuye a la elevación del umbral para el reconocimiento de la misma, produciéndose el llamado fallo autonómico funcional asociado a hipoglucemia [30,46].

La exploración de la sensibilidad térmica y dolorosa pone de manifiesto la lesión de fibras sensitivas mielínicas finas y amielínicas mediante termotest o CASE IV: incremento del umbral de reconocimiento y del intervalo de discriminación térmico y doloroso, ausencia completa de reconocimiento del estímulo termoalérgico y reconocimiento paradójico con confusión frío-calor o temperatura-presión [30,47-50] (Fig. 2).

Aunque se han utilizado diferentes vías terapéuticas, como los inhibidores de la aldosa reductasa, sólo el control metabólico

estricto, con mantenimiento de la euglucemia, permite frenar la evolución de la neuropatía tanto autonómica como somática y, en algunos casos, revertirlas [30,51,52].

La utilidad del tratamiento de la neuropatía sensitiva de fibras finas con factores de crecimiento nervioso permanece en fase de estudio [53].

Si existe neuropatía, el tratamiento se dirige al control de los síntomas. Se emplean beta-bloqueantes, inhibidores de la prostaglandina e incremento de la ingesta de sal y líquidos en la HO. Los antieméticos y la metoclopramida si hay disfunción gastrointestinal. Los pacientes con cistopatía pueden usar autocateterización, betanecol y fenoxibenzamina [30].

En la etiopatogenia de la neuropatía diabética se han implicado factores metabólicos, inmunes y microangiopáticos [54-56].

Fallo autonómico puro: FAP (Pure Autonomic Failure)

Los primeros casos de FAP fueron descritos en 1925 por Bradbury y Eggleston como 'hipotensión ortostática idiopática', ya que éste era el síntoma más prominente, aunque no el único. Se trata de una lesión primaria de carácter degenerativo que afecta sobre todo al componente periférico del SNA. Se considera que existe FAP en aquellos casos en los que los déficit autonómicos no se asocian a ningún otro síntoma neurológico, a diferencia de la AMS, en la cual existe una degeneración neuronal primaria en diferentes niveles del sistema nervioso, que incluye también la afectación autonómica. Se requiere, portanto, que el sistema nervioso central esté indemne para realizar el diagnóstico de FAP [57-59].

Los síntomas comienzan de forma insidiosa y el enfermo puede presentar trastornos leves durante años: debilidad inespecífica, 'malestar' con la bipedestación o síncope. También se pueden presentar síntomas de disfunción vesical, impotencia o hiposudoración. La HO es más sintomática por las mañanas y se compensa parcialmente por habituación de la autorregulación circulatoria cerebral y por la larga e insidiosa evolución del cuadro, lo que disminuye la frecuencia de episodios sincopales. Durante la noche, estos pacientes pierden más sodio y fluidos que los individuos normales, lo que contribuye a la hipotensión matutina. También es frecuente la hipotensión posprandial. A diferencia de lo que ocurre en el síncope neurológicamente mediado, el descenso de la TA no se acompaña de náuseas, vómitos, diaforesis o palidez. Por la hipersensibilidad de los receptores adrenérgicos desnervados, pueden desarrollar hipertensión en supino [59-61].

En el estudio del SNA se evidencia HO, alteración de la función cardiovagal y disminución de la función sudomotora de tipo posganglionar (reducción de la densidad de glándulas sudoríparas activadas con pilocarpina). Sin embargo, en un 22% de los casos se ha descrito una afectación sudomotora de carácter preganglionar, lo que induce a pensar que el FAP pueda cursar con algún tipo de lesión central o bien que, en ocasiones, la AMS pueda iniciarse como FAP y desarrollar posteriormente un síndrome más complejo [59].

En la AMS los niveles de noradrenalina circulante son normales en reposo, pero no se elevan adecuadamente durante el ortostatismo. En el FAP los niveles basales de noradrenalina están reducidos y continúan siendo bajos con el ortostatismo. Los dos grupos de pacientes muestran aumento de la respuesta a la infusión de norepinefrina debido a la hipersensibilidad por deservación de los receptores alfa y beta, pero esta respuesta es más llamativa en los que tienen FAP. Se encuentra reducción de fibras finas en la biopsia de nervio sural [59,60].

Las pruebas de neuroimagen (resonancia magnética, tomo-

grafía de emisión de positrones) son normales en el FAP y presentan lesiones características del sistema nervioso central en la AMS. El análisis de líquido cefalorraquídeo, la polisomnografía y los potenciales evocados troncoencefálicos también son normales en el FAP, a diferencia de la AMS [58-60].

Más del 80% de los pacientes con FAP tienen reducción de las neuronas simpáticas ganglionares, aunque también se ha encontrado pérdida neuronal en el asta intermedio-lateral de la médula espinal (probablemente por degeneración retrógrada). Esta última es una lesión más característica de la AMS, junto con las encontradas en otros puntos del sistema nervioso central [58].

En el tratamiento se pueden utilizar medidas farmacológicas y no farmacológicas. Entre estas últimas se encuentra la de elevar la cabecera de la cama, para estimular la secreción de renina por la noche y reducir la hipotensión al levantarse. Es recomendable realizar cambios posturales muy progresivos y es beneficioso el ejercicio isométrico. Los pacientes aprenden a cruzar las piernas, ponerse en cuclillas e inclinarse para movilizar suficiente volumen sanguíneo desde las piernas y el abdomen hacia el corazón. Hay que evitar las comidas copiosas para reducir la hipotensión posprandial y se pueden emplear medias elásticas para mejorar el retorno venoso.

Deben evitarse también fármacos diuréticos, hipotensores, antianginosos y antidepressivos, así como simpaticomiméticos, ya que estos pacientes presentan respuestas excesivas debidas a la hipersensibilidad por denervación [58,61].

El fármaco de elección para el tratamiento de la HO es la fludrocortisona, aunque produce hipotensión en decúbito. También pueden usarse otros agentes presores alfa y beta agonistas como midodrina, efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina, metilfenidato y sulfato de dextroanfetamina, que benefician especialmente a los pacientes con lesión parcial o incompleta. Algunos pueden producir taquifilaxia. La tiramina puede combinarse con los inhibidores de la monoaminooxidasa.

La clonidina, aunque es un hipotensor central, puede usarse en pacientes con FAP ya que en éstos predomina el efecto presor periférico. La yohimbina incrementa la TA a nivel central. La indometacina aumenta la resistencia vascular periférica, al reducir el efecto vasodilatador de las prostaglandinas y previene la hipotensión posprandial. La dihidroergotamina es un alfa-agonista que actúa como venoconstrictor.

Los beta-bloqueantes no selectivos pueden aumentar la resistencia vascular periférica al reducir la vasodilatación mediada por receptores beta2. La somatostatina reduce la hipotensión posprandial, igual que el octreótido. Los análogos de la vasopresina disminuyen la nicturia y, por tanto, la hipotensión matutina. La cafeína también tiene efecto presor y puede reducir la hipotensión posprandial, pero se desarrolla tolerancia. En algunos pacientes, puede ser beneficioso el uso de un marcapasos [58,61].

El FAP tiende a progresar lentamente durante 10-15 años y algunos pacientes se mantienen paucisintomáticos durante mucho tiempo [58].

Neuropatía sensitiva y autonómica

Existe polineuropatía sensitiva, no longitud-dependiente y asimétrica en la que están afectadas predominantemente las fibras gruesas, asociada a fallo autonómico. Puede ser de origen idiopático o encontrarse en el síndrome de Sjögren, la intoxicación por piridoxina o por vacor.

Parece tratarse de procesos de origen autoinmune con degeneración axonal en los nervios periféricos y simpáticos, plexos mien-

téricos y nervio vago. La disfunción autonómica produce trastornos sudomotores, taquicardia fija, HO y pupila de Adie [1,4].

A diferencia de las anteriores, existen neuropatías crónicas en las que la disfunción de fibras finas, aunque puede presentarse, no es tan relevante clínicamente. Entre ellas se encuentran las asociadas a conectivopatías, algunas infecciones, uremia, alcoholismo y carencias nutricionales.

Enfermedades del tejido conectivo

En la artritis reumatoide se observan con frecuencia trastornos de la sudoración en extremidades. Es menos habitual que exista fallo autonómico extenso, con afectación de reflejos cardiorrespiratorios. Si se produce, es más frecuente en los pacientes con neuropatía periférica. También, raramente, puede haber disfunción autonómica por amiloidosis secundaria, con HO sintomática. En el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad mixta del tejido conectivo se ha descrito neuropatía autonómica. En el síndrome de Sjögren puede encontrarse neuropatía sensitiva y autonómica [1,2,4].

Infeción por VIH

La infección por VIH puede asociarse a múltiples alteraciones en el sistema nervioso central y periférico. El 10% de los pacientes con sida presentan síntomas neurológicos desde el comienzo y el 40% los desarrollarán durante el transcurso de la enfermedad. En la autopsia, el 75-95% de los pacientes muestran lesión de sistema nervioso.

En el componente periférico, la afectación más frecuente es la polineuropatía distal y simétrica de predominio axonal, que afecta tanto a fibras mielínicas gruesas como mielínicas finas-amielínicas, produciendo disestesias, cambios vasomotores y sudomotores. La disfunción del SNA es habitual en el sida establecido. Existe HO, síncope y presíncope, hiposudoración, diarrea, disfunción vesical e impotencia. Se observa también taquicardia en reposo. Existe alteración del umbral de reconocimiento del calor [62-64].

Si bien los pacientes seropositivos o con complejo asociado al sida pueden presentar disautonomía, ésta es más frecuente y más grave en los que desarrollan la enfermedad. En el grupo de pacientes con complejo asociado al sida, pueden encontrarse respuestas exageradas durante la exploración autonómica, por lo que se supone que existe una fase inicial de hipersensibilidad por denervación. La afectación de otros componentes del sistema nervioso y la disfunción autonómica se encuentran correlacionados, si bien puede presentarse clínica autonómica sin que exista neuropatía periférica. Algunos fármacos utilizados en el tratamiento del sida pueden producir, per se, disautonomía (vincristina, pentamidina) [1,63].

La HO responde al tratamiento con fludrocortisona y simpaticomiméticos. Las disestesias asociadas a la neuropatía se tratan con carbamacepina y nortriptilina [63].

Otras infecciones

En la lepra existe hipoanhidrosis en las áreas de hipoestesia e hipopigmentación. También se han descrito HO, denervación cardíaca y trastornos difusos de la sudoración, incluso en ausencia de otros datos de neuropatía periférica [1,2,4].

La enfermedad de Chagas se produce por el *Trypanosoma cruzi*, un protozoo intracelular. Clínicamente se manifiesta como una neuropatía colinérgica y los órganos afectados con más frecuencia son el corazón y el tracto gastrointestinal. La fisiopatología se relaciona con procesos autoinmunes [4].

Uremia

La afectación del SNA aparece en estadios terminales de la insuficiencia renal crónica y puede mejorar tras trasplante renal. En pacientes con hemodiálisis crónica, los cambios de volumen pueden producir hipotensión persistente durante las sesiones de dializado [1,4].

La neuropatía periférica de la uremia afecta sobre todo a las fibras mielínicas gruesas. Sin embargo, en el 15% de los enfermos la alteración de la sensibilidad térmica es el primer signo de neuropatía y en un 30-42% de todos los pacientes se ha descrito reconocimiento patológico de calor y frío [64,65].

Alteración nutricional-alcoholismo

En la degeneración combinada subaguda por déficit de vitamina B₁₂ puede presentarse inicialmente HO, aunque es inhabitual. Parece relacionada tanto con lesión del sistema nervioso periférico como con afectación central [1,4].

En el alcoholismo se diagnostica con frecuencia una polineuropatía distal predominantemente axonal. En algunos pacientes hay afectación sintomática de fibras finas, con disestesias, alodinia y trastornos tróficos distales.

Es infrecuente encontrar fallo autonómico en la neuropatía alcohólica no complicada, excepto una alteración precoz de la función sudomotora. En alcohólicos crónicos puede existir afectación de la función cardiovagal. Si la neuropatía es grave, la lesión vagal produce disfagia y cambios de la voz. También pueden encontrarse, en casos avanzados, disfunción de la motilidad esofágica, alteraciones pupilares e impotencia. En pacientes con encefalopatía de Wernicke, sí es frecuente la HO.

Se ha descrito una asociación entre alcoholismo e hipertensión arterial (que puede acompañarse de otros síntomas de hiperactividad simpática durante los períodos de abstinencia como temblor, hipersudoración y taquicardia, con niveles elevados de catecolaminas circulantes). También son frecuentes los trastornos de la termorregulación. Estas alteraciones pueden estar producidas, en gran parte, por efectos centrales. Las alteraciones inducidas por el alcohol pueden revertir en los períodos de abstinencia [66].

La hepatopatía crónica, producida o no por alcoholismo, se asocia en ocasiones a alteraciones cardiovagales [1].

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

En algunas neuropatías hereditarias, la disfunción autonómica es clínicamente muy importante, mientras que en otras es poco expresiva. La disautonomía familiar o enfermedad de Riley-Day (neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica tipo III) se hereda de forma autosómica recesiva. Afecta sobre todo a judíos Ashkenazi y comienza en el nacimiento. Los pacientes tienen ausencia característica de las papilas fungiformes de la lengua y mal control de la sudoración, lacrimación, temperatura y TA. El recién nacido tiene dificultad para succionar y presenta, sin causa aparente, episodios de fiebre, alacrima, enrojecimiento cutáneo transitorio e insensibilidad corneal. Existe tanto hipertensión como HO, y hay trastornos gastrointestinales e hiposudoración, si bien puede observarse hipersudoración 'parcheada' (debida a hipersensibilidad por desnervación en las primeras fases o a fenómenos de compensación en áreas adyacentes a las de hipohidrosis). Están afectadas la primera y la segunda neurona sensitiva, observándose hiporreflexia, cifoescoliosis y alteración grave de la percepción del dolor y de la temperatura. Se ha encontrado reducción de las neuronas preganglionares del asta intermedio-lateral medular y de las fibras finas en la raíz anterior.

Las conducciones nerviosas periféricas están discretamente alteradas, pero la afectación más importante se encuentra en las fibras de pequeño calibre. La esperanza de vida está muy reducida [1,2,4,67].

La neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica tipo IV o enfermedad de Swanson se hereda de forma autosómica recesiva. Los niños presentan episodios recurrentes de fiebre secundaria a anhidrosis truncal, traumatismos indoloros en extremidades y pérdida de sensación dolorosa. Hay reducción de fibras mielínicas finas y amielínicas en el nervio periférico. La neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica de tipo I es autosómica dominante y existe reducción de la función sudomotora distal. En la tipo V hay reducción selectiva de fibras mielínicas finas, con preservación de las amielínicas [1,4].

En la neuropatía hereditaria sensitivomotora de tipos I y II (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) y tipo III (enfermedad de Déjerine-Sottas) hay afectación de la función sudomotora distal. En la tipo III no se han descrito otros signos de disfunción autonómica y en las tipo I y II se han encontrado cambios vasomotores distales, mínimas alteraciones de la FC y la TA durante el ortostatismo y afectación de la reactividad pupilar [1,2,4,68].

La enfermedad de Fabry se debe a un error congénito del metabolismo de los glicoesfingolípidos (deficiencia de alfa galactosidasa) y se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma X. Se produce una neuropatía dolorosa en varones jóvenes, con acumulación de lípidos en las células de los ganglios simpáticos y pérdida de fibras amielínicas. Las mujeres heterocigotas pueden presentar una forma atenuada de la enfermedad. Hay episodios de dolor, angioqueratoma de la piel, telangiectasia de la conjuntiva, del lecho nasal y de la mucosa oral. Asimismo, vasculopatía muy precoz, que es la causa de la muerte por las complicaciones renales, cardíacas o cerebrales que produce. La carbamacepina alivia el dolor pero puede agravar la disfunción autonómica [1,4].

En la ataxia de Friedreich sólo se encuentra taquicardia basal por la cardiomiopatía, pero no hay otros datos de afectación autonómica y están preservadas las fibras finas. La adrenomieloneuropatía puede asociarse a HO. Se produce reducción del volumen plasmático por fallo adrenal y se afectan las neuronas simpáticas periféricas [1,4].

También se ha descrito disfunción autonómica en algunas degeneraciones espinocerebelosas y en la neuropatía de los indios Navajo (neuropatía hereditaria con graves mutilaciones) [1].

FALLO AUTONÓMICO DEL ANCIANO

Con la edad se producen cambios funcionales en las respuestas del SNA, más evidentes en la adaptación al ortostatismo (barorreflejo), en la función cardiovagal y en la actividad sudomotora simpaticocolinérgica posganglionar. Existen alteraciones en otros sistemas (genitourinario, por ejemplo), que exceden del propósito de la revisión [69].

Función cardiovagal

La FC en reposo disminuye con la edad, coincidiendo con un descenso progresivo de la conducción sinoauricular. También disminuyen la variabilidad fisiológica en reposo y la respuesta a la respiración profunda, de forma inversamente correlacionada con la edad. Estos cambios indican reducción del tono vagal. La maniobra de Valsalva es afectada de diferente manera en sus diversos componentes. En conjunto, la Valsalva ratio disminuye. La variación de la FC al inicio del ortostatismo (razón 30:15) también se reduce [69,70].

TA en el ortostatismo

Se encuentra HO asintomática en el 10-30% de los pacientes mayores de 60 años, que se hace sintomática cuando el sujeto es sometido a condiciones de estrés: períodos posprandiales, encamamiento durante unos días, depleción de volumen por deshidratación o anemia, uso de hipotensores o diuréticos, enfermedad intercurrente, diarrea, cambios alimentarios o alteraciones transitorias del ritmo cardíaco. La ingesta de medicación vasoactiva o hipotensora y la existencia de arritmias con repercusión hemodinámica son los factores que se asocian con más frecuencia a la aparición de HO sintomática en el anciano [71].

La reducción de la tolerancia ortostática parece multifactorial: pérdida del 5-8% de neuronas simpáticas preganglionares por década (empezando en la edad adulta), reducción de la potencia de los receptores alfa y beta-adrenérgicos, lesión de barorreceptores por arteriosclerosis nodal, lo que reduce la sensibilidad de los mismos; también se afecta la función eferente y existe reducción de la modulación vagal a nivel del nodo. Se observan cambios funcionales y estructurales en el sistema circulatorio y en la función del corazón como bomba [70,72].

Con la edad también se reducen el gasto y la FC durante el ejercicio. Ello se debe a la disminución del control adrenérgico y vagal por factores centrales (pérdida de contenido en dopamina y noradrenalina del hipotálamo) y periféricos (defecto de la transmisión ganglionar o en neuroefectores).

Existen mecanismos parcialmente compensadores: la concentración de noradrenalina plasmática y la actividad simpática neuronal aumentan con la edad [70,72].

Función sudomotora

El número de glándulas sudoríparas ecninas no aumenta tras el nacimiento, pero sí disminuye con la edad, sobre todo a partir de los 60 años. El volumen de secreción sudoral por glándula también está reducido. Estos cambios son más evidentes en miembros inferiores. En el anciano existe reducción de la tolerancia al estrés termorregulador y está aumentado el umbral termorreceptor [69,73].

Otros

Con la edad disminuye el diámetro pupilar en la oscuridad.

El conocimiento de los cambios en el control vasomotor puede ser útil para el manejo de fármacos hipotensores o vasoactivos, que se prescriben con frecuencia en el anciano. Asimismo, es necesario considerar la posibilidad de que se produzca HO sintomática en relación con alteraciones de la dieta o con enfermedades intercurrentes.

INTOLERANCIA ORTOSTÁTICA

La intolerancia al ortostatismo es el conjunto de síntomas que se desencadenan, en algunas personas, al adoptar esta postura y que desaparecen en decúbito. Se produce cefalea, visión borrosa, sensación de cabeza vacía, debilidad, presíncope y, en ocasiones, síncope.

El síncope, o pérdida transitoria de conciencia sin secuelas neurológicas debida a la reducción del aporte sanguíneo cerebral, es un síntoma muy frecuente. En el 30% de la población ocurre al menos una vez en la vida. Se puede producir en relación con enfermedades cardiovasculares y sistémicas. En ausencia de éstas, se debe a respuestas neurológicamente mediadas por el SNA. Cursa habitualmente con hipotensión, por disfunción transitoria del barorreflejo, pero hay también cuadros de hiperactivación adrenérgica sin hipotensión [74].

Existen múltiples factores desencadenantes: dolor, calor, miedo, visión de sangre, ejercicio, ingesta de algunos fármacos, etc.; el ortostatismo es uno de los más importantes. La causa se desconoce en un 50% de los casos y es frecuente que exista historia familiar.

El desarrollo, en las dos últimas décadas, de técnicas no invasivas para la exploración del SNA ha permitido la valoración de los cuadros de intolerancia ortostática con o sin síncope. Se ha observado que existen diferentes mecanismos fisiopatológicos que intervienen en su producción.

Durante el ortostatismo, se produce una redistribución del volumen plasmático, con acúmulo de un 25-30% de sangre en regiones declives. Se reduce la precarga y el gasto cardíaco en un 40%. Son entonces estimulados los barorreceptores aórticos y carotídeos. La vía aferente, a través del núcleo del tracto solitario, activa neuronas simpatoexcitadoras del tronco del encéfalo (áreas C1 del bulbo), que estimulan las neuronas preganglionares simpáticas del asta intermedio-lateral medular [75].

En el control del tono vasomotor participan también quimiorreceptores y receptores auriculares. Éstos responden al estiramiento y a las bajas presiones: al producirse estiramiento de las aurículas por aumento de volumen, se incrementa la contractilidad y la FC (reflejo de Bainbridge). Si coexisten una intensa contracción del corazón y depleción de volumen, el corazón se contrae 'en vacío', lo que estimula mecanorreceptores ventriculares y produce bradicardia y vasodilatación (reflejo de Bezold-Jarisch) [74].

El síncope neurológicamente mediado cursa con bradicardia por activación vagal y, sobre todo, hipotensión por reducción de la actividad simpaticoadrenérgica, con disminución de la vasoconstricción y de la FC. Si bien se desconoce la causa en la mayor parte de los casos, es importante el defecto de la vasoconstricción en miembros inferiores. Por ello no puede mantenerse la precarga ni el gasto cardíaco durante la bipedestación. El término 'vasovagal' resulta inadecuado ya que el vago no es el componente fundamental en la producción de los síntomas. Los mecanismos de control central parecen muy importantes en los pacientes con síncope desencadenado por estímulos emocionales [76].

En el denominado síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS, del inglés *Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome*), se observa una respuesta hiperadrenérgica inicial durante el ortostatismo, con taquicardia y, frecuentemente, hipertensión arterial. El paciente refiere síntomas de hiperactivación simpática (palpitaciones, hipersudoración, cefalea, temblor, etc.). En algunos casos, se sigue de HO y síncope. En la fisiopatología del POTS también se ha referido que existe denervación simpática selectiva en miembros inferiores, que impide una adecuada vasoconstricción durante el ortostatismo pero mantiene la respuesta cardíaca (taquicardia). La existencia de hipersensibilidad alfa y beta-adrenérgica por denervación posganglionar puede ser otro factor implicado en la fisiopatología [77].

Si bien el hallazgo común a estos cuadros es el desarrollo de síntomas durante el ortostatismo y, por tanto, la aparición de alteraciones durante la exploración con mesa basculante (HO, taquicardia patológica mantenida), no es atípico encontrar otros signos leves de afectación del SNA. Puede haber respuesta anormal de la TA durante la maniobra de Valsalva y reducción de la densidad de glándulas sudoríparas en miembros inferiores. Este último hallazgo puede confirmar la hipótesis de que existe denervación simpática con un patrón dependiente de la longitud y, por tanto, más evidente en miembros inferiores.

Los síndromes de intolerancia ortostática (taquicardia postu-

ral ortostática, síncope vasovagal) pueden ser muy sintomáticos y, en ocasiones, incapacitantes, especialmente durante la infancia y la adolescencia. Tienden a mejorar con la edad adulta, probablemente por maduración de los mecanismos barorreflejos [76,77].

El tratamiento depende del mecanismo fisiopatológico. La HO responde bien con reposición hidroelectrolítica y medidas posturales, aunque pueden utilizarse vasoconstrictores y fludrocortisona si es muy sintomática. Los bloqueantes beta-adrenérgicos no selectivos (propranolol en dosis bajas) son útiles si son prominentes la taquicardia y la hiperactividad adrenérgica. Si existe un componente central, los barbitúricos (fenobarbital) y antidepresivos (amitriptilina, fluoxetina) se pueden emplear con éxito [77].

CONCLUSIÓN

El conocimiento acerca de la función y la patología de las fibras finas se ha desarrollado significativamente en las últimas décadas. La participación de estas fibras en trastornos sensitivos y autonómicos, con las implicaciones pronósticas en cuanto a la morbimortalidad que supone, sobre todo, la afectación del SNA, hace especialmente importante que se aumente la divulgación y práctica de las técnicas diagnósticas que permitan reconocer y objetivar estas alteraciones. La descripción pormenorizada y cuantitativa de las lesiones permitirá establecer mejores correlaciones fisiopatológicas y, por tanto, un tratamiento más adecuado de las deficiencias del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- McLeod JG. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 51-60.
- McLeod JG. Invited review: autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 1992; 15: 3-13.
- Stewart DA, Low PA, Fealey RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 1992; 15: 661-5.
- Low PA, McLeod JG. The Autonomic Neuropathies. In Low PA, ed. *Clinical Autonomic Disorders*. Boston: Little Brown; 1993. p. 395-421.
- Khurana RK. Acute and subacute autonomic neuropathies. In Bannister R, ed. *Autonomic Failure*. Oxford: Oxford University Press; 1988. p. 624-31.
- Low PA, Dyck PJ, Lambert EH, Brimjoin WS, Trautmann JC, Malage-lada JR, et al. Acute panautonomic neuropathy. *Ann Neurol* 1983; 13: 412-7.
- McLeod JG. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. In Bannister R, ed. *Autonomic Failure*. Oxford: Oxford University Press; 1988. p. 607-23.
- Myasthenia gravis and other myastenic syndromes. In Swash M, Schwartz MS, eds. *Neuromuscular diseases*. London: Springer-Verlag; 1987. p. 229-50.
- Tuck RR, McLeod JG. Autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 983-90.
- Fagius J. Syndromes of autonomic overactivity: clinical presentation, assessment, and management. In Low PA, ed. *Autonomic disorders*. Boston: Little Brown; 1993. p. 197-208.
- Ferrer T, Prieto J, Ramos MJ. La función autonómica en el síndrome de Guillain-Barré. *Rev Neurol* 1994; 22: 637-42.
- Gorchein A. Autonomic neuropathy in porphyria. In Bannister R, ed. *Autonomic Failure*. Oxford: Oxford University Press; 1988. p. 715-32.
- Genetically determined neuropathies. In Swash M, Schwartz MS, eds. *Neuromuscular diseases*. London: Springer-Verlag; 1987. p. 163-86.
- Khurana RK. Paraneoplastic autonomic dysfunction. In Low PA, ed. *Autonomic disorders*. Boston: Little Brown; 1993. p. 505-15.
- O'Suilleabhain MB, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1998; 50: 88-93.
- Stewart JD, Low PA. Small-Fiber Neuropathy. In Low PA, ed. *Autonomic disorders*. Boston: Little Brown; 1993. p. 653-66.
- Low PA, Fealey RD, Sheps SG, Su WPD, Trautmann JC, Kuntz NL. Chronic idiopathic anhidrosis. *Ann Neurol* 1985; 18: 344-8.
- Faden AI, Chan P, Mendoza E. Progressive isolated segmental anhidrosis. *Arch Neurol* 1982; 39: 172-5.
- Adie WJ. Tonic pupils and absent tendon reflexes: a benign disorder sui generis, its complete and incomplete forms. *Brain* 1932; 55: 98-113.
- Harriman DGF, Garland H. The pathology of Adie's syndrome. *Brain* 1968; 91: 401-18.
- Hardin WB, Gay AJ. The phenomenon of benign areflexia. Review of the Holmes-Adie syndrome with case reports and a study of the Achilles reflex. *Neurology* 1965; 15: 613-21.
- Ross AT. Progressive selective sudomotor denervation. A case with coexisting Adie's syndrome. *Neurology* 1958; 8: 809-17.
- Hedges TR, Gerner EW. Ross' syndrome (tonic pupil plus). *Brit J Ophthalmol* 1975; 59: 387-91.
- Spector RH, Bachman DL. Bilateral Adie's tonic pupils with anhidrosis and hypertermia. *Arch Neurol* 1984; 41: 342-3.
- Lowenfeld IE, Thompson HS. The tonic pupil: a reevaluation. *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 46-87.
- Ramsay DA. Dilute solutions of phenylephrine and pilocarpine in the disorders of the autonomic innervation of the iris. *Neurology* 1986; 73: 125-34.
- Bacon PJ, Smith SE. Cardiovascular and sweating dysfunction in patients with Holmes-Adie syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1096-102.
- Calleja-Pascual JM, Martínez-Mena MJ, Espinosa Castelló ML, Santiago-Pérez S, Pérez-Conde MC, Ferrer T. Amiloidosis primaria. Estudio neurofisiológico del espectro completo de las fibras del nervio periférico. *Rev Neurol* 1998; 26: 493.
- Coelho T, Ferreira C, Ribeiro P. Contribuição do estudo dos lineares de sensibilidade térmica e dos reflexos autonómicos cardio-respiratórios para o diagnóstico precoce de neuropatia amiloidótica familiar. *Rev Neurol* 1998; 26: 493.
- Hilsted J, Low PA. Diabetic autonomic neuropathy. In Low PA, ed. *Autonomic disorders*. Boston: Little Brown; 1993. p. 423-43.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort. The Rochester diabetic neuropathy study. *Neurology* 1993; 43: 817-24.
- Kennedy WR, Navarro X, Sakuta M, Mandell H, Knox CK, Sutherland DER. Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1989; 12: 399-408.
- Low PA, Zimmerman, Dyck PJ. Comparison of distal sympathetic with vagal function in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1986; 9: 592-6.
- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980; 193: 95-108.
- Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PT. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade of insulin-dependant diabetics. *Q J Med* 1990; 278: 635-46.
- Redmon JMT, McKenna J, Feingold M, Ahmad BK. Sensory testings versus nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1992; 15: 1334-9.
- Santiago S, Ferrer T, Pérez-Conde MC, Megía A, Espinosa ML, Padrino C. Diabetic polyneuropathy: distal somatic and sympathetic impairment correlation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 99: 303.
- Ferrer MT, Kennedy WR, Sahinen F. Baroreflexes in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 1991; 41: 1462-6.
- Freeman R, Saul P, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. A comparison with standard tests of autonomic function. *Arch Neurol* 1991; 48: 185-90.
- Kennedy WR, Sakuta M, Sutherland D, Goetz FC. The sweating deficiency in diabetes mellitus: methods of quantitation and clinical correlation. *Neurology* 1984; 34: 758-63.
- Kennedy WR, Navarro X. Sympathetic sudomotor function in diabetic neuropathy. *Neurology* 1989; 46: 1182-6.
- Fealy RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 617-28.
- Navarro X, Kennedy WR, Fries TJ. Small nerve fiber dysfunction in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1992; 15: 661-5.
- Lanting P, Bos JE, Aartsen J, Schuman L, Reitcher-Thoen J, Heimans JJ. Assessment of pupillary light reflexes latency and darkness adapted pupil size in control and in diabetic patients with and without cardiovascular autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 912-4.
- Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1979; 17: 195-212.
- Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Neurology* 1992; 42: 1823-39.
- Bertelsmann FW, Heimans JJ, Weber EJM, van der Veen EA, Schouten JA. Thermal discrimination thresholds in normal subjects and in patients with diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 686-90.
- Ziegler D, Mayer P, Gries FA. Evaluation of thermal, pain and vibra-

- tion sensation thresholds in newly diagnosed type I diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1420-4.
49. Navarro X, Kennedy WR. Evaluation of thermal and pain sensitivity in type I diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 60-4.
 50. Hansson P, Lindblom U, Lindström P. Graded assessment and classification of impaired temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 527-30.
 51. Ziegler D, Mayer P, Mühlhens H, Gries FA. The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first five years after diagnosis of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 822-9.
 52. Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U. Intensified conventional treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm diabetes intervention study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991; 230: 101-8.
 53. Castellano O, Martínez-Martí L, Gómez-Fernández L. Factor de crecimiento nervioso y neuropatía diabética. *Rev Neurol* 1998; 26: 1032-9.
 54. Dyck PJ. Hypoxic neuropathy: does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? *Neurology* 1988; 39: 111-8.
 55. Atkinson MA, McLaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331: 1428-36.
 56. Younger DS, Rosoklija G, Hays AP, Trojaborg W, Latov N. Diabetic peripheral neuropathy: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of sural nerve biopsies. *Muscle Nerve* 1996; 19: 722-7.
 57. McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the Autonomic Nervous System. Part I. Pathophysiology and clinical features. *Ann Neurol* 1987; 21: 519-29.
 58. Bannister R. Multiple-system atrophy and pure autonomic failure. In Low PA, ed. *Autonomic disorders*. Boston: Little Brown; 1993. p. 517-25.
 59. Ferrer T, Ramos MJ, Pérez Jiménez A. Trastornos autonómicos de origen central. *Med Clí (Barc)* 1994; 102: 630-6.
 60. Benarroch EE, Chang F-LF. Central autonomic disorders. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 39-50.
 61. Freeman R, Miyawaki E. The treatment of autonomic dysfunction. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 61-82.
 62. Fuller GN, Jacobs JM, Guilloff RJ. Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 372-81.
 63. Freeman R, Cohen JA. Autonomic failure and AIDS. In Low PA, ed. *Autonomic disorders*. Boston: Little Brown; 1993. p. 677-84.
 64. Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 1997; 20: 198-204.
 65. Lindblom U, Teguez R. Thermal sensitivity in uremic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 290-4.
 66. Johnson RH. Autonomic failure in alcoholics. In Bannister R, ed. *Autonomic Failure*. Oxford: Oxford University Press; 1988. p. 690-714.
 67. Alvarez E, Ferrer T, Pérez-Conde MC, López-Terradas JM, Pérez-Jiménez A, Ramos MJ. Evaluation of congenital dysautonomia other than Riley-Day syndrome. *Neuropediatrics* 1996; 27: 26-31.
 68. Solders G, Andersson T, Persson A. Central conduction and autonomic nervous function in HMSN I. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1074-9.
 69. Low PA. The effect of aging on the autonomic nervous system. In Low PA, ed. *Autonomic disorders*. Boston: Little Brown; 1993. p. 685-700.
 70. Braune S, Auer A, Schulte-Monting J, Schwerbrock S, Lücking CH. Cardiovascular parameters: sensitivity to detect autonomic dysfunction and influence of age and sex in normal subjects. *Clin Auton Res* 1996; 6: 3-15.
 71. Padrino C, García-García D, Belda V, Ferrer T. Hipotensión postural con desencadenantes no neurogénicos en la vejez. *Rev Neurol* 1998; 26: 974-8.
 72. Low PA, Denq J-C, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovascular function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1561-8.
 73. Ferrer T, Ramos MJ, Pérez-Sales P, Pérez-Jiménez A, Álvarez E. Sympathetic sudomotor function and aging. *Muscle Nerve* 1995; 18: 395-401.
 74. Kauffmann H. Neurally mediated syncope: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Neurology* 1995; 45 (Suppl 5): S12-8.
 75. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Eckberg DL. The vasovagal response. *Clin Sci* 1991; 81: 575-86.
 76. Ferrer T, Pérez-Jiménez A, Pérez-Sales P, Álvarez E, Ramos MJ. Autonomic profile of subjects prone to fainting. *J Neurol Sci* 1996; 135: 38-42.
 77. Santiago S, Ferrer T. Taquicardia postural ortostática: estudio de ocho pacientes. *Med Clí (Barc)* 1998; 110: 138-41.

AFECTACIÓN DE FIBRAS FINAS EN LA PATOLOGÍA DEL NERVO PERIFÉRICO

Resumen. Introducción. La afectación de las fibras mielínicas finas y amielínicas puede encontrarse aislada o asociada a la de fibras mielínicas gruesas. La neuropatía de fibras de pequeño calibre se manifiesta por síntomas autonómicos y sensitivos, sobre todo de sensibilidad termoalgésica. Desarrollo y conclusión. Hay neuropatías agudas en las que sólo existe lesión de fibras finas, como la pandisautonomía, pero también puede encontrarse en enfermedades que afectan predominantemente a fibras mielínicas gruesas, como el síndrome de Guillain-Barré, siendo la disfunción autonómica un factor de peor pronóstico. La lesión de fibras finas es importante en enfermedades que pueden afectar diversos componentes del sistema nervioso, como los síndromes paraneoplásicos y la porfiria, sin olvidar que existen fármacos y compuestos neurotóxicos que pueden actuar preferentemente sobre ellas. La neuropatía crónica idiopática de fibras finas es una entidad que se diagnostica con mayor frecuencia, ya que disponemos actualmente de técnicas de exploración que son capaces de objetivar trastornos restringidos únicamente a este componente del nervio periférico. Ello permite explorar neuropatías hereditarias en las que las fibras finas están especialmente afectadas. En algunas enfermedades como la diabetes mellitus y la amiloidosis, la lesión de las fibras de pequeño calibre es muy importante. El fallo autonómico puro, a diferencia de la atrofia multisistémica, afecta únicamente al componente autonómico periférico. No hay que olvidar que en situaciones no necesariamente patológicas como son la disfunción autonómica del anciano y la intolerancia ortostática, es necesario explorar este componente vegetativo del nervio periférico [REV NEUROL 1999; 28: 543-54].

Palabras clave. Fallo autonómico del anciano. Fibras amielínicas. Fibras mielínicas finas. Intolerancia ortostática. Neuropatía autonómica. Neuropatía de fibras finas. Neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica.

ENVOLVIMENTO DE FIBRAS FINAS NA PATOLOGIA DO NERVO PERIFÉRICO

Resumo. Introdução. O envolvimento das fibras mielínicas finas e amielínicas pode encontrar-se isolado ou associado à de fibras mielínicas grossas. A neuropatia de fibras de pequeno calibre manifesta-se por sintomas autonómicos e sensitivos, sobretudo da sensibilidade termo-álgica. Desenvolvimento e conclusão. Há neuropatias agudas nas que só existe lesão de fibras finas, como a pandisautonomia, mas também pode encontrar-se em doenças que envolvem predominantemente fibras mielínicas grossas, como o síndrome de Guillain-Barré, sendo a disfunção autonómica um factor de pior prognóstico. A lesão de fibras finas é importante em doenças que podem afectar diversos componentes do sistema nervoso, como os síndromes paraneoplásicos e a porfíria, sem esquecer que existem fármacos e compostos neurotóxicos que podem actuar especialmente sobre elas. A neuropatia crónica idiopática de fibras finas é uma entidade que se diagnostica mais frequentemente, visto que já se dispõe actualmente de técnicas de exploração que são capazes de objetivar alterações que se restringem apenas a este componente do nervio periférico. Isto permite explorar neuropatias hereditárias nas que as fibras finas estão especialmente envolvidas. Em algumas doenças como a diabetes mellitus e a amiloidose, a lesão das fibras de pequeno calibre é muito importante. A alteração autonómica pura, contrariamente à atrofia multisistémica, envolve apenas o componente autonómico periférico. Não há que esquecer que em situações não necessariamente patológicas como o são a disfunção autonómica do idoso e a intolerância ortostática, é necessário explorar este componente vegetativo do nervio periférico [REV NEUROL 1999; 28: 543-54].

Palavras chave. Disautonomia do idoso. Fibras amielínicas. Fibras mielínicas finas. Intolerância ortostática. Neuropatia autonómica. Neuropatia de fibras finas. Neuropatia hereditária sensitiva e autonómica.